



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**



Departamento de
Exámenes Profesionales

**"ELABORACION DE PROGRAMAS
INTERACTIVOS EN MULTIMEDIA PARA
LA ENSEÑANZA DE LA TECNOLOGIA
FARMACEUTICA: RECUBRIMIENTO DE
PELICULA DE POLVOS Y TABLETAS"**

**INFORME DE SERVICIO SOCIAL -TITULACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
B E A T R I Z M A R T I N E Z P E R E Z**

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
M. EN C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García 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:

El Informe de Servicio Social: Elaboración de Programas Interactivos en
Multimedia para la Enseñanza de la Tecnología Farmacéutica: Recubrimiento de
Película de Polvos y Tabletas.

que presenta la pasante: Beatriz Martínez Pérez
con número de cuenta: 09555700-7 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 21 de Noviembre del 2003

PRESIDENTE	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>
VOCAL	<u>MC. Eva Ma. Molina Trinidad</u>
SECRETARIO	<u>QFB. Juan Chiu Chan</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Héctor Coss Garduño</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Rafael Villalobos García</u>

*EL ÉXITO EN LA VIDA
NO ES LOGRAR
LO QUE SE BUSCA,
SINO ESTAR BIEN
CON NUESTRA CONCIENCIA
POR HABER HECHO
TODO LO POSIBLE
PARA ALCANZAR
LO QUE BUSCAMOS.*

L. STEMBERG

Dedicatorias

♥♥ *A mis padres:*

FELIX Y FRANCISCA

Por darme la vida, un ejemplo de fortaleza y haberme aguantado tiempo para terminar.

Los quiero mucho y

iiiiiiii GRACIAS !!!!!!!!!!!

por todo.

††††† *A mis hermanos:*

Juana, Ma. Luisa, Isaías, Rogelio, Pablo, Gerardo y Antonio

Por darme un ejemplo a seguir, apoyo, comprensión y sobre todo darme su cariño.

††† *A mis sobrinos:*

Juan José, Erick, Karina y Humberto

Por su apoyo, por las travesuras que realizamos y apoyarme.

iiiiiii A TODOS LOS QUIERO MUCHO !!!!!!!!!!!

Agradecimientos

☺☺☺ **A mis amigos:**

Marina, Lety y Gisela: Después de todo, una cosa nos unía, la locura, gracias por haberme permitido ser su amiga, compartir tantas cosas, realizar muchas travesuras y tal vez tonterías, pero al fin y al cabo nos divertíamos.

Norma: Por ser buena amiga, darme ayuda y confiar en mí.

Claus y Lilia: Gracias por ser mis amigas, darme ánimo y sus valiosos consejos.

Adriana, Ara, Lupita, Gris, Tere y Aldo: Gracias por permitirme compartir parte de su tiempo, ser amigos y hacerme reír cuando más lo necesitaba.

Arturo, Lucero, Dulce, Mauricio, Marlene, Lilitiana, Heidi, Eddy: Por su compañerismo, amistad y ayuda.

Lucha, Martha (Juárez), Angélica, Martha (patote), Judith, Pili, Gaby y Karina: Por ser amigas.

A todos mis compañeros y alumnos de la Hipóna: Por haberme hecho pasar momentos agradables.

📖 **A mis asesores:**

Dra. Raquel L.: Gracias por su ayuda, además de creer y confiar en mí.

M en C Armando S.: Gracias por confianza y gran ayuda.

D.E.S.S.: Rodolfo Cruz Rodríguez: Muchas por su valiosa ayuda.

📖 **A mis sinodales:**

Dra. Raquel L., M. en C. Eva Molina, Q.F.B. Juan Chiu, M. en C. Rafael Villalobos y Q.B.F. Héctor Coss: Por sus aportaciones a este trabajo.

📖 A los profesores:

D.A.R.: Juan Jose Díaz, Q.F.B.: Enrique Amador y Q.F.B.: Jose Antonio Garduño: Por su ayuda, confianza y soportarme tanto tiempo en el LEM.

😊 *A Miriam Sarabia: Gracias por su valiosa ayuda.*

😊 *A Oscar G.: Gracias por su colaboración en éste trabajo.*

***!!!! A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por haber sido
mi segundo hogar !!!!***

Indice General

INDICE GENERAL

	PÁGINA
1.- INDICE GENERAL	1
2.- INDICE DE FIGURAS	9
3.- INDICE DE TABLAS	17
4.- TABLA DE ABREVIATURAS	21
5.- RESUMEN	25
6.- INTRODUCCIÓN	29
7.- OBJETIVOS	33
8.- ASPECTOS FARMACÉUTICOS:	
1. Desarrollo histórico	37
2. Tipos de recubrimiento en la industria farmacéutica	40
2.1 Razones del recubrimiento	41
2.2 Tipos de recubrimiento	42
2.2.1 Recubrimiento con azúcar	42
2.2.2 Recubrimiento por compresión	46
2.2.3 Recubrimiento electroestático	48
2.2.4 Microencapsulación	51
2.2.5 Recubrimiento de película	58
3. Recubrimiento de película	60
3.1 Definición del recubrimiento de película	60
3.2 Ventajas y desventajas	60
3.3 Tipos de recubrimiento de película	61
3.3.1 Recubrimiento orgánico	61
3.3.2 Recubrimiento acuoso	62
3.4 Clasificación del recubrimiento de película	62
3.4.1 No funcional o convencional	63
3.4.2 Recubrimiento funcional	63
4. Teorías del mecanismo de la formación de la película	64
4.1 Teoría del flujo viscoso	66
4.2 Teoría de las fuerzas capilares	68
4.3 Teoría de la autoadhesión	71
4.4 Teoría de la deformación viscoelástico	73
5. Ingredientes de la formulación	75
5.1 Agente filmógeno	75
5.1.1 Polímeros naturales	76
5.1.2 Derivados de celulosa	83
5.1.3 Derivados acrílicos	89

5.1.4	Derivados vinílicos	95
5.1.5	Derivados lácticos	96
5.1.6	Silicatos	96
5.1.7	Glicoles	97
5.1.8	Principales formulaciones comerciales	98
utilizadas en el recubrimiento de película		
5.2	Plastificante	102
5.3	Solventes	105
5.4	Opacantes y colorantes	108
5.5	Antiestáticos	110
5.6	Agentes de adherencia	111
5.7	Agentes de lisado	111
5.8	Aromatizantes - edulcorantes	111
6.	Factores de la formulación involucrados en la formación de la película	112
6.1	Aumento en el tiempo de contacto	112
6.2	Incremento en la temperatura de contacto	112
6.3	Presión de contacto	113
6.4	Variación en el espesor de la película de recubrimiento	114
6.5	Química del polímero	114
6.6	Estructura del polímero	115
6.7	Efecto del solvente	118
6.8	Solvatación	119
6.9	Concentración de sólidos	120
6.10	Plastificante	121
6.11	Emulsificantes	125
6.12	Aditivos solubles en agua	126
6.13	Aditivos insolubles en agua	126
7.	Características del núcleo para el proceso de recubrimiento	128
7.1	Características de los comprimidos a ser recubiertos	128
7.2	Características de las partículas a ser recubiertas	132
8.	Formulas básicas	134
8.1	Cálculos para determinar la cantidad de recubrimiento	134
8.2	Formulas a base de celulosa	138
8.2.1	Aquacoat®	138
8.2.2	Acuateric®	140
8.2.3	Opadray®	141
8.2.4	Sureteric®	142
8.2.5	Surelease®	144
8.3	Formulaciones a base de Eudragit®	145
8.3.1	Formulación de recubrimiento de liberación rápida	145
8.3.2	Formulación de recubrimiento entérico	147
8.3.3	Formulación de liberación prolongada	149
9.	Métodos del recubrimiento de película	150
9.1	Lecho fluido	150
9.2	Rociado seco	151
10.	Equipo utilizado en el recubrimiento de película	153
10.1	Bombos convencionales	153

10.2	Bombos convencionales modificados	155
10.2.1	Peligrini (bombos horizontales)	156
10.2.2	Accela-Cota (bombos verticales)	157
10.2.3	Hi-Coater	158
10.2.4	Dri-Coater	158
10.2.5	Sistema de recubrimiento Glatt	159
10.2.6	Hüttlin Butterfly	160
10.2.7	Doumoulin Ida.x	161
10.3	Equipo de lecho fluido	162
10.3.1	Recubridor por inyección superior (top spray)	163
10.3.2	Recubridor de inyeccion en el fondo (Wurster)	164
10.3.3	Recubridor de inyeccion tangencial (rotor)	167
10.3.4	Recubridor de lecho fluido Glatt	169
10.3.5	Recubridor aeromático	170
10.3.6	Recubridor Freund	171
10.3.7	Recubridor Hüttlin Kugelcoater	172
10.4	Unidades complementarias del equipo	172
10.4.1	Sistema de atomización	172
10.4.2	Contenedores	170
10.5	Automatización del proceso	180
10.6	Factores que afectan la elección del equipo	183
11.	Variables del proceso	184
11.1	Sistema de secado	184
11.1.1	Control de la calidad del aire	185
11.1.2	Análisis de la cinética de secado	186
11.1.2.1	Velocidad de secado	186
11.1.3	Secado en el proceso de lecho fluido	192
11.2	Proceso de curado	195
11.3	Sistema de mezclado	196
11.4	Sistema de atomización	196
11.4.1	Variables del proceso de atomización	198
11.4.1.1	Regulación del sistema de atomización e inducción de aire	198
11.4.1.2	Dirección de aspiración del aire	198
11.4.1.3	Dirección del líquido de recubrimiento	198
11.5	Sistema de rocío (boquillas)	200
11.5.1	Condiciones de atomización	201
11.5.2	Sistemas de atomización para el recubrimiento orgánico	202
11.5.3	Sistemas de atomización del lecho fluido	203
11.6	Variables del proceso por lecho fluido	204
11.6.1	Velocidad de evaporación	204
11.6.2	Velocidad de aplicación	206
11.6.3	Variables del núcleo a recubrir	207
11.6.3.1	Tamaño de partícula	207
11.6.3.2	Integridad y área superficial	207
12.	Evaluaciones del recubrimiento	209
12.1	Análisis térmico	209

12.1.1	Análisis basado en el cambio de energía asociado a la fase de transición.	210
12.1.1.1	DSC Y DTA	210
12.1.1.2	TGA	212
12.1.2	Análisis del movimiento segmental de las cadenas del polímero.	213
12.2	Pruebas dinámico mecánicas	214
12.2.1	Tensión (Elongación)	214
12.2.2	Elongación al rompimiento	216
12.2.3	Trabajo a la fractura	217
12.2.4	Fuerza de tensión	217
12.2.5	Prueba de tensión – relajación y paso lento	218
12.2.6	Medida del volumen libre	219
12.3	Pruebas de permeabilidad	221
12.3.1	Prueba de difusión de un soluto	222
12.3.2	Prueba de transmisión del vapor de agua	224
12.3.3	Sorción dinámica del vapor de agua (DVST)	226
12.3.4	Permeación del oxígeno	227
12.4	Caracterización del recubrimiento	227
12.4.1	Prueba de apariencia	227
12.4.2	Adhesión	228
12.4.3	Dureza al marcado (indentation)	231
12.4.4	Perforación y corte	232
12.5	Prueba de desintegración	232
12.6	Prueba de disolución	235
12.7	Pruebas de estabilidad	237
13	Principales defectos en el recubrimiento	241
13.1	Grupo 1	241
13.1.1	Formación de ampollas "blistering"	241
13.1.2	Astillado "chipping"	242
13.1.3	Formación de cráteres "cratering"	242
13.1.4	Picado "picking"	243
13.1.5	Punteado "pitting"	244
13.2	Grupo 2	245
13.2.1	Rugosidad "blooming"	245
13.2.2	Manchado "blushing"	246
13.2.3	Variación del color	247
13.2.4	Definición del logo "infilling"	248
13.2.5	Moteado	249
13.2.6	Cáscara de naranja – aspereza "peel orange"	250
13.3	Grupo 3	251
13.3.1	Puenteo del logo "bridging"	251
13.3.2	Rompimiento "cracking-splitting"	252
13.4	Orígenes de la teoría de la tensión interna	253
13.5	Efectos de la formulación en la incidencia de los defectos	256
13.5.1	Grado del polímero	256
13.5.2	Concentración y tipo de plastificante	256
13.5.3	Concentración y tipo de colorante o pigmento	357

13.5.4	Grosor de la película – forma de intagliación	258
13.5.5	Condiciones del proceso	258
14	Liberación modificada a través del recubrimiento	264
14.1	Teoría de la liberación controlada	267
14.2	Tipos de liberación	268
14.3	Objetivos de los sistemas de liberación	271
14.4	Ventajas de las formas de liberación modificada	272
14.5	Consideraciones a tomar para elaborar una formulación de liberación controlada	272
14.6	Requisitos ideales para un sistema de liberación prolongada	273
14.7	Métodos más comunes para lograr una liberación modificada	274
14.7.1	Recubrimiento entérico	274
14.7.2	Sistemas de recubrimiento por difusión	278
15	Polímeros	281
15.1	Conceptos básicos	281
15.1.1	Definición de polímero	281
15.1.2	Homopolímero	282
15.1.3	Copolímero	282
15.1.4	Oligómero	284
15.2	Características de los polímeros	284
15.3	Polímeros no lineales (polímeros ramificados)	284
15.3.1	Dendrímeros	285
15.4	Fuerzas intermoleculares	288
15.5	Tacticidad	289
15.6	Cristalinidad de los polímeros	290
15.7	Entrecruzamiento	292
15.7.1	Ionómero	294
15.7.2	Polielectrólitos	295
15.8	Elástomeros	296
15.8.1	Elástomeros termoplásticos	296
15.8.2	Termoplásticos	297
15.9	Fibras	297
15.10	Cómpositos	298
15.11	Propiedades térmicas de los polímeros	300
15.12	Propiedades mecánicas de los polímeros	303

9.- ASPECTOS COMPUTACIONALES:

1.0	Aspectos computacionales	307
1.1	Historia de los multimedios en la educación	309
1.2	Concepto de multimedia	312
1.3	Elementos que integran multimedia	313
1.4	Multimedia en la educación	315
1.5	Hipertexto, hipermedia y multimedia	317
1.6	Fundamentos de los sistemas de aprendizaje multimedia interactivos	318

1.7 Factores pedagógicos para los sistemas de aprendizaje multimedia interactivos	320
1.8 Características de los sistemas multimedia	323
1.9 Ventajas de los sistemas multimedia	324
1.10 Desventajas de utilizar los multimedios en la educación	325
1.11 El libro electrónico frente al libro de papel	326
1.12 ¿Qué es Toolbook?	327
1.13 Sistemas multimedia en farmacia industrial	335
1.14 Diseño del programa multimedia Recubritap	339
1.14.1 Etapas del desarrollo de Recubritap	340
10.- RESULTADOS	349
11.- DISCUSIÓN	379
12.- CONCLUSIONES	385
13.- BIBLIOGRAFÍA	389

Indice de Figuras

INDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
1	Esquema de la secuencia en la matriz de una rotativa.	47
2	Diagrama esquemático del recubrimiento de microcápsulas.	49
3	Esquema del recubrimiento de electrostático con el método Le Qradose.	51
4	Esquema del aparato de centrifugación para el recubrimiento de película.	53
5	Diagrama de los pasos involucrados en la formación del recubrimiento por coacervación.	54
6	Esquema de un sistema de extrusión tipo "submerged nozzle"	55
7	Diagrama del proceso de recubrimiento de película por el método de polimerización interfacial en una emulsión del tipo aceite / agua.	56
8	Formación de la película.	65
9	Fusión de dos partículas en contacto a través del flujo viscoso.	67
10	Coalescencia de las partículas látex de acuerdo a la teoría de fuerzas capilares.	70
11	Estructura química de los tres tipos de carrageninas.	77
12	Estructura química de la quitina	78
13	Estructura química del quitosán	79
14	Derivados de celulosa utilizados en el recubrimiento de película entérico.	88
15	Comportamiento de las películas a base de Eudragit® en el tracto digestivo.	92
16	Derivados metacrílicos para el recubrimiento de película.	94
17	Fórmula de la N-vinilpirrolidona.	95

18	Fórmula de los poli(DL-láctidos).	97
19	Fórmula de los alcoxisilano.	97
20	Cadenas en orden lateral y centros cristalinos en la película.	116
21	Formatos curvos comunes recubiertos.	129
22	Influencia de las distintas alturas del borde en el recubrimiento.	129
23	Punzón de radio normal y de doble radio de curvatura.	130
24	Comprimido recubierto forjado en punzones de doble radio.	130
25	Comprimidos producidos por un punzón adecuado, y por un punzón producido por un punzón perfilado.	131
26	Esquema de un bombo perforado.	154
27	Ejemplo de un equipo Pelligrini para el recubrimiento de película.	156
28	Fotografía del equipo Accela-Cota.	157
29	Esquema de un bombo del tipo Hi-Coater.	158
30	Fotografía del equipo Dri - Coater.	159
31	Fotografía de un bombo convencional Glatt.	160
32	Bombo de Hüttlin Butterfly.	161
33	Equipo de recubrimiento, diseño de Dumoulin.	162
34	Esquema del recubrimiento de inyección superior.	163
35	Esquema del recubrimiento de inyección de fondo.	164
36	Esquema del recubridor de inyección tangencial (rotor).	167
37	Fotografía del equipo de lecho fluido Glatt.	170
38	Equipo de lecho fluido Aeromático.	171
39	Fotografía de un equipo flo-coater.	171
40	Boquilla de atomización sin aire.	173
41	Boquillas de atomización con aire.	174
42	Boquilla ultrasónica.	176
43	Ejemplo de un sistema de bombeo peristáltico.	178
44	Panel de controles de un equipo de recubrimiento de lecho fluido.	181

45	Curva típica de secado.	185
46	Sistemas de secado.	187
47	Comparación de la velocidad de secado por el método de suspensión de aire y el método de rociado.	193
48	Ejemplo de un sistema de atomización.	199
49	Características de la temperatura en las propiedades de un polímero típico.	210
50	Esquema de un aparato de DSC	211
51	Ejemplo de un termograma.	212
52	Curva representativa de la relación deformación-esfuerzo para una película polimérica.	216
53	Gráfica de la fuerza aplicada en función del tiempo para obtener los valores de modulo elástico, deformación y fuerza de tensión.	218
54	Esquema del aparato PAS.	220
55	Factores que afectan las propiedades químicas y físico-mecánicas de películas poliméricas.	221
56	Celda para realizar la prueba de permeabilidad al vapor de agua.	225
57	Esquema del aparato de DVST	226
58	Diferentes aparatos para la determinación de la adhesión de la película.	230
59	Punzón de punta afilada empleado para medir la dureza de cortado.	231
60	Interacciones que existen en las formas farmacéuticas con recubrimiento de película.	237
61	Formación de burbujas sobre comprimidos recubiertos (blistering).	241
62	Formación de cráteres sobre comprimidos recubiertos (cratering).	243
63	Defecto de picado (picking/sticking) del recubrimiento.	244
64	Rugosidad de un recubrimiento.	246
65	Variación de color de tabletas.	247
66	Indefinición del logo (Infilling).	249
67	Ilegibilidad del logo.	251

68	Rompimiento y división de una tableta recubierta.	252
69	Diagrama de las fuerzas en un recubrimiento de película aplicado a tabletas, las cuales provocan el rompimiento-división del puente.	255
70	Ejemplo de una simulación por computadora del rompimiento sobre un recubrimiento de película.	257
71	Perfiles típicos plasmáticos.	271
72	Formación de un polímero.	281
73	Grupos pendientes en una cadena polimérica.	282
74	Diferentes tipos de copolímeros.	283
75	Polímero ramificado.	285
76	Ejemplo de la estructura de un dendrímero.	285
77	Estructura general de un dendrímero.	286
78	Posible forma de interaccionar el fármaco con el dendrímero para conseguir una mayor eficacia farmacéutica.	287
79	Diferentes formas de encapsular un huésped en dendrímeros.	288
80	Formación de un enlace por Puentes de hidrógeno.	289
81	Diferentes formas de disposición de los grupos pendientes.	289
82	Ejemplo de un entrecruzamiento entre cadenas del poliisopropeno con átomos de azufre.	292
83	Esquema de polímeros entrecruzados.	293
84	Formación de ionómeros.	294
85	Formación de un polielectrolito a partir del poli (ácido acrílico) y el agua.	295
86	Expansión de las cadenas de un polielectrólito.	295
87	Ejemplo de una fibra.	297
88	Resistencia de las fibras.	298
89	Formación de un compuesto entre el caucho natural y algodón.	299
90	Gráficos de calor contra temperatura para un polímero cristalino y un polímero amorfo.	300

91	Transición vítrea.	301
92	Transición de cristalización.	302
93	Transición de fusión.	302
94	Curva de Tensión-Elongación para la obtención del módulo.	304
95	Gráfica de tensión contra elongación para obtener la dureza.	304
96	Paradigma histórico de la enseñanza en el aprendizaje.	307
97	Paradigma contemporáneo de la enseñanza - aprendizaje.	308
98	Esquema de la relación que existe entre hipertexto y multimedia.	318
99	Jerarquía de objetos en Toolbook.	333
100	Elementos que integran las pantallas de Recubitap .	352

Indice de Tablas

INDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
1	Principales polímeros a base de celulosa utilizados en el recubrimiento de película farmacéutico.	83
2	Principales polímeros derivados del ácido acrílico utilizados en el recubrimiento de película farmacéutico.	89
3	Propiedades fisicoquímicas de los principales solventes utilizados en el recubrimiento de película.	107
4	Especificaciones del Aquacoat®.	139
5	Formula de recubrimiento del Aquateric®	140
6	Composición representativa de una formulación acuosa de rápida desintegración.	147
7	Formula básica para recubrimiento entérico.	148
8	Formulación básica de Eudragit® RL / RS para una forma de liberación tardía.	149
9	Criterios de aceptación de disolución de la USP.	236
10	Historia de los softwares educativos.	309

Tabla de Abreviaturas

TABLA DE ABREVIATURAS

$\Delta\alpha$	Coefficiente de expansión térmica
Abreviatura	Descripción
ASTM	American Society for Testing and Manufacturing
CAP	Acetato ftálato de celulosa
CAT	Acetato trimetilato de celulosa
cm	Centímetros
Cp	Capacidad calorífica
DMTA	Análisis termodinámico mecánico
DSC	Análisis diferencial de barrido
DTA	Análisis térmico diferencial
DVST	Sorción dinámica del vapor de agua
EA	Etilacrilatos
EC	Etilcelulosa
EPA	Environmental Protection Agency
GMP's	Good Manufacturing Practices
h	Hora
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
HPMCAS	Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato
HPMCP	Hidroxipropilmetilcelulosa ftálato
HPC	Hidroxipropilcelulosa
J	Joul
°K	Grados Kelvin
Ka	Constante de absorción
Ke	Constante de eliminación
Kg	Kilogramo
Kr	Constante de liberación del fármaco
m	metros
MC	Metilcelulosa
MMA	Metilmetacrilatos
μm	Micrómetros
mm	Milímetros
mg	Miligramos
mol	Mol

N	Normal
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
Pa	Pascales
PAS	Espectroscopia por destrucción de positrones
PEG	Polietilenglicol
PMMA	Polimetilmetacrilatos
Psi	Libras por pulgada cuadrada
PVP	Polivinilpirrolidona
r.p.m.	Revoluciones por minuto
seg	Segundos
ΔT	Incremento de la temperatura
TBA	Análisis de trenza torcional
Tc	Temperatura de cristalización
Tg	Temperatura de transición vítrea
TGA	Análisis termogravimétrico
Tm	Temperatura de fusión
TMA	Análisis termomecánico
TMF	Temperatura mínima de formación de la película
WVT	Transmisión del vapor de agua

Resumen

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló un programa en ambiente multimedia, basado en el tema de recubrimiento de película de polvos y tabletas, denominado **Recubritap**. Para la elaboración del sistema, se recopiló, seleccionó, sintetizó, organizó y finalmente se depuró la información, con la finalidad de obtener una recopilación teórica sobre el tema. Se elaboró un diagrama de flujo de datos para facilitar el desarrollo del programa. La información condensada e ilustrada a través de imágenes y vídeos fue integrada a través del *Authoring Toolbook*.

Recubritap esta conformado por cinco capítulos:

Capítulo 1.- Generalidades: En este capítulo se da una breve reseña histórica del proceso de recubrimiento de película, así como de una descripción de los diferentes tipos de recubrimiento farmacéutico.

Capítulo 2.- Recubrimiento de película: Esta conformado por tres principales temas: a) Definición de recubrimiento, ventajas, desventajas y su clasificación; b) Principales teorías de la formación de la película; c) Ingredientes de la formulación y factores de la formulación que afectan la formación de la película.

Capítulo 3.- Aspectos tecnológicos del recubrimiento de película: Este capítulo esta enfocado a la descripción del proceso de recubrimiento de película que incluye temas como: métodos de recubrimiento de película, equipo y parámetros del proceso tales como secado, mezclado y atomización.

Capítulo 4.- Control de la calidad del recubrimiento: Se describen los principales tipos de defectos del recubrimiento, factores que los originan, así como las evaluaciones a realizar.

Capítulo 5.- Liberación modificada a través del recubrimiento: Este capítulo se dirige a la parte funcional del recubrimiento de película, orientada a la modificación de la liberación del fármaco, dentro del cual se encuentran el recubrimiento entérico y el recubrimiento de "barrera".

Los elementos que contiene **Recubritap** son:

Elemento	Número
Pantallas	128
Palabras clave	105
Imágenes	180
Archivos de sonido	6
Archivos de video	2
Esquemas	3

Introducción

INTRODUCCIÓN

El recubrimiento de película es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos, al cual inicialmente se le dió la utilidad de enmascarar olores y sabores, sin embargo en la actualidad, tiene una gran diversidad de aplicaciones como son: enmascarar sabores y olores, facilitar la ingestión, mejorar la apariencia del medicamento, incrementar la eficiencia del empaque, proporcionar estabilidad del fármaco y/o forma farmacéutica, asegurar la efectividad y seguridad del fármaco, ayudar en la identificación del fármaco y otra muy importante, la modificación de la liberación del fármaco, entre otras.

La creación de sistemas multimedia que apoyen la enseñanza de la Tecnología farmacéutica, y en particular del proceso de recubrimiento de película, parte del hecho que, por un lado la mayoría de la información se encuentra en el idioma inglés, limitando el acceso de la información a los estudiantes; y por otra, la reforma educativa hace necesario la búsqueda de nuevas estrategias y herramientas para mejorar el proceso de enseñanza-aprendizaje. En este último aspecto, como resultado de las nuevas tecnologías de la computación y comunicación, surgieron los sistemas multimedia, que permiten al estudiante tener una mayor autonomía en la adquisición del conocimiento, y a la vez ser utilizados como herramientas de apoyo al profesor.

Los programas multimedia son una alternativa de aprendizaje donde el usuario puede aprender con el ritmo y profundidad que requiera. La elaboración de programas multimedia en apoyo a la enseñanza de la tecnología farmacéutica es una herramienta que puede ser utilizada por profesores, alumnos o personal de la industria farmacéutica involucrada en el área.

Además del sistema multimedia, también se elaboró un trabajo escrito, el cual está dividido en: aspectos farmacéuticos, aspectos computacionales, resultados, discusión y conclusiones.

La parte de aspectos farmacéuticos está conformada por los capítulos:

- 1.- Desarrollo histórico
- 2.- Tipos de recubrimiento en la industria farmacéutica
- 3.- Recubrimiento de película
- 4.- Teorías del mecanismo de formación de la película
- 5.- Ingredientes de la formulación
- 6.- Factores involucrados en la formación de la película
- 7.- Características del núcleo
- 8.- Fórmulas básicas
- 9.- Métodos de recubrimiento de partículas
- 10.- Equipo para el recubrimiento
- 11.- Variables del proceso de recubrimiento
- 12.- Principales defectos del recubrimiento
- 13.- Evaluaciones del recubrimiento
- 14.- Liberación modificada a través del recubrimiento
- 15.- Polímeros

En los aspectos computacionales, se incluyen temas como: importancia de los multimedia en la educación; definiciones y diferencias entre hipertexto, hipermedia y multimedia; características de los sistemas multimedia; ventajas y desventajas de los multimedia; ¿qué es toolbook?; así como una descripción de las etapas del desarrollo de **Recubritap**.

Objetivos

OBJETIVOS

➤ OBJETIVO ACADÉMICO

Elaborar un programa en ambiente multimedia acerca del recubrimiento de película de polvos y tabletas, mediante la incorporación de los conocimientos adquiridos en las asignaturas de tecnología farmacéutica I y II, además de una investigación bibliográfica.

➤ OBJETIVO SOCIAL

Crear material didáctico en ambiente multimedia a fin de apoyar la enseñanza del proceso de recubrimiento de película de polvos y tabletas en las asignaturas de Tecnología farmacéutica I y II, dentro de la carrera de Q.F.B., así como en la capacitación del personal involucrado en el proceso dentro de la industria farmacéutica.

➤ OBJETIVO GENERAL

Elaborar un programa en ambiente multimedia para describir el proceso de recubrimiento de película de polvos y tabletas, con el fin de apoyar la enseñanza y aprendizaje de la tecnología farmacéutica.

Aspectos Farmacéuticos

1. DESARROLLO HISTÓRICO

La historia del recubrimiento empieza en la cultura griega, con Rhazes (850-932 d.C.), quien utilizó mucílago de semillas de *Psillium* para recubrir píldoras de sabor desagradable.

Después Avicena (980-1032), introdujo Plata y Oro para el recubrimiento de píldoras, no únicamente con el fin de enmascarar malos sabores, sino también para aumentar el efecto medicinal.

En el siglo XVII, el Físico-Farmacéutico francés Jean de Renou, sugirió que las píldoras con amargo sabor podrían dorarse y mezclarse con polvos de especias. Esta práctica era muy común en Francia, otras partes de Europa y Estados Unidos, pero en el siglo XIX, entró en desuso.

Con el desarrollo del azúcar de caña y el cultivo de miel de abeja en el siglo XIX, el azúcar llegó a ser más accesible en Europa y Norteamérica, de ésta forma además del recubrimiento con azúcar, también se estimuló la producción de dulces.

En 1837 Adolphe Fortín de París, patentó el recubrimiento con azúcar. Sin embargo en los próximos años Deschamps, Bousquet, Mayer y Roman, aseguraron las patentes para el recubrimiento de píldoras con combinaciones de azúcar, miel y acacia.

El primer proceso de manufactura del recubrimiento con azúcar de píldoras fue en Estados Unidos en 1845.

En 1862 el Inglés Bernard Proctor listó 45 procesos diferentes, para el recubrimiento utilizando diferentes sustancias.

En 1866, Henry A. Tilden y William R. Warner independientemente, desarrollaron procesos para la manufactura de píldoras recubiertas con azúcar y comenzaron las ventas en grandes volúmenes. Warner comenzó la manufactura bajo su nombre y firma William R. Warner & Company.

En ese mismo año Henry Wathem de Filadelfia desarrolló y patentó un prototipo de un pequeño bombo mecánico.

En 1896 P. J. Noyes inventó uno de los primeros aparatos de recubrimiento por compresión. Al siguiente año, Noyes patentó una maquina perfeccionada que no únicamente se aplicó al recubrimiento, sino también para realizar una compresión preliminar de tabletas.

F.J. Stokes recibió una patente por una maquina similar en 1917 aunque el recubrimiento por compresión no llegó a ser ampliamente adoptado sino hasta los años 50's.

Después de la introducción y aceptación de tabletas como una forma de dosificación superior que las píldoras, las mismas técnicas utilizadas para éste recubrimiento, fueron utilizadas para el recubrimiento de tabletas. Sin embargo, la práctica del recubrimiento de tabletas, ya había sido introducida por Charles Carter de Filadelfia en 1858.

La aplicación inicial del recubrimiento de película fue en 1953, en el cual se utilizaron solventes orgánicos, equipo y proceso del recubrimiento con azúcar.

En 1970, existían varios bombos mecánicos en Estados Unidos, sin embargo, debido a la baja calidad del recubrimiento obtenido, provocó que los farmacéuticos abandonaran la práctica. Con el tiempo, se hicieron mejoras en la composición y proceso, que llevó a la obtención de una buena calidad del recubrimiento de película.

El recubrimiento de película acuoso no reemplazó al sistema realizado con solventes orgánicos por casi 20 años. Esta evolución fue principalmente debido a leyes estrictas emitidas por la Agencia de Protección al Medio Ambiente (EPA)¹, limitando la cantidad de solventes orgánicos que podrían ser liberados al medio ambiente; y por la (OSHA)², con respecto a la salud y seguridad de los operadores. Durante la crisis del petróleo en los años 70's, el costo de los solventes aumentó dramáticamente. Debido a lo anterior se vio favorecido el surgimiento del recubrimiento acuoso. En la actualidad el recubrimiento de azúcar ha sido casi totalmente reemplazado por el recubrimiento de película. <<Swarbrice J. y Baylor J.C. Vol. VII, 1980, pp307-308>>

2.0 TIPOS DE RECUBRIMIENTO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

2.1. Razones del recubrimiento

Dentro de las principales razones para el recubrimiento de formas farmacéuticas se encuentran las siguientes:

Incrementar la mercadotecnia del producto:

- ✓ Construcción de una marca conocida.
 - Desarrollo de una única marca registrada.
 - Crea respuesta fisiológica positiva a través del color, forma y brillo.
 - Se obtiene una superficie ideal para la aplicación de una impresión de buena calidad.

- ✓ Asegura la preferencia del consumidor:
 - Enmascarar sabores u olores.
 - Facilita la ingestión o masticado
 - Mejora la apariencia del producto

Disminución de costos de operación:

- ✓ Incrementa la eficiencia de empaque.
 - Reduce los defectos del producto provocados por el rompimiento de la tableta.
 - Mejora la velocidad de flujo de las tabletas.
 - Protege a las tabletas de la luz, oxidación y humedad.

Asegura la efectividad y seguridad del producto:

- ✓ Asegura la eficacia del fármaco.
 - Protege el ingrediente activo de la humedad, oxidación o rayos UV.
 - Mejora la integridad mecánica de la tableta.
 - Puede modificarse la liberación del principio activo.
 - Previene incompatibilidades. Para separar los ingredientes interreaccionantes, ubicando uno en el núcleo o comprimido y otro en la cubierta o recubrimiento.

- ✓ Refuerza los controles de manufactura.
 - Minimiza errores de manufactura a través de la identificación del color o forma.
 - Previene la contaminación cruzada, a través de la eliminación de polvos.
 - Asegurar la preferencia del consumidor (ayudando en la complacencia del paciente).

- ✓ Ayuda en la identificación del fármaco.
 - Evita errores de medicación.
 - Reduce riesgos de falsificación con la distinción de alguna marca en específico.
 - Ayuda al personal medico en la identificación del medicamento durante la administración. >><http://www.colorcon.com><<

2.2 Tipos de Recubrimiento

Existen principalmente 5 tipos de recubrimiento para formas farmacéuticas sólidas >> **Molina E., 1991, p26**<<:

1. Recubrimiento con azúcar
2. Recubrimiento por compresión
3. Recubrimiento electrostático
4. Microencapsulación
5. Recubrimiento de película

2.2.1. **Recubrimiento con azúcar** >>Lieberman, 1990, pp 79-86<<

Este tipo de recubrimiento tuvo su origen en la industria de la confitería y uno de los procesos farmacéuticos más antiguos.

Las ventajas que tiene el proceso son:

- ✓ Utilización de materias primas baratas y de fácil acceso.
- ✓ Materias primas con pocos problemas de regulación.
- ✓ Utilización de un equipo simple.
- ✓ El producto terminado es estético y aceptado por el consumidor.
- ✓ Es el único proceso que produce cubiertas lisas y de calidad

Sin embargo, también tiene sus desventajas como son:

- * El tamaño y peso del producto terminado tiene un incremento en costos de empaque.
- * Se requiere de operadores con una gran experiencia.
- * El paso final del lustre, es realizado antes del paso de pulido lo cual puede ocasionar problemas de impresión.

- * La complejidad inherente del proceso hace la automatización más difícil.
- * Los núcleos deben de ser elaborados con una geometría cóncava para minimizar el problema de formación de recubrimientos gruesos en los filos de la tableta.
- * Proceso largo.
- * Tiene un elevado incremento de peso.

El proceso se basa en las siguientes 6 etapas:

1. La primera capa es el **sellado**, la finalidad de este paso es dar una protección inicial a la tableta o núcleo y evitar el contacto de sus ingredientes con el recubrimiento o el agua.

El sellado es realizado con la aplicación de un polímero sobre la superficie del núcleo. Algunos de esos polímeros que podrían utilizarse son: shellac, zeina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en casos de recubrimiento entérico, polivinilacetatoftálato (PVAP) o celulosa acetato ftálato (CAP), los cuales se aplican en una concentración del 15-30%, en un solvente orgánico apropiado (preferentemente el etanol desnaturalizado), estas soluciones también llevan una pequeña cantidad de plastificante.

Las cantidades de material aplicado variaran de acuerdo al tamaño y porosidad de las tabletas, así como de la capacidad de carga del equipo.

2. La etapa de **engrosado o subcobertura** es un paso crítico que puede influir sobre el producto terminado, debido a que proporciona un gran porcentaje del aumento de peso del 50-100%. Durante esta etapa se recubre toda la superficie del núcleo en especial los bordes.

La solución de engrosado puede contener algunos excipientes como talco, carbonato de calcio, sulfato de calcio, caolín y dióxido de titanio; acacia y gelatina como formadores de la película, aunque también se puede utilizar derivados de celulosa para proporcionar una mayor integridad estructural al recubrimiento.

El engrosado se realiza primero con la aplicación de un jarabe caliente que contiene acacia o gelatina, el cual se distribuye rápidamente sobre las tabletas para luego secarlas y mantenerse unido a la tableta. Después de este punto, se espolvorea una subcapa de polvos que contienen fosfato dicálcico, sulfato de calcio, caolín, almidón y acacia. Este ciclo se puede repetir varias veces, teniendo cuidado de evitar la producción de una superficie rugosa.

3. La etapa de **alisado** se hace necesaria después de la etapa de subcobertura, a fin de asegurar que los núcleos no tengan irregularidades en su superficie, para la etapa siguiente de cobertura de colorante que es una de las etapas más críticas. La solución utilizada para el alisado contiene un jarabe a base de 60-70% de azúcar, puede contener también del 1-5% de dióxido de titanio como opacante.

4. La etapa de **cobertura de colorante** es una de las etapas más críticas debido a que tiene un impacto visual inmediato y que es asociado a la calidad total del producto terminado. El jarabe es a base de 60-70% de azúcar. Los materiales utilizados en esta etapa pueden ser tintes o pigmentos. Los tintes son colorantes hidrosolubles, mientras que los pigmentos son insolubles en agua, por lo tanto la forma de aplicación varía de acuerdo al tipo de colorante aplicado.

Las tinturas hidrosolubles producen productos finales con una mayor calidad, aunque pueden presentarse problemas como: migración del color, variación de color de tableta a tableta y de lote a lote. Además es un proceso que puede ocupar mucho tiempo, ya que hay que aplicar volúmenes pequeños de jarabe de color y después secar lentamente. En ocasiones se realizan 60 aplicaciones para obtener el color deseado.

Los pigmentos se pueden dividir en inorgánicos y lacas certificadas. Estas últimas se producen a partir de tinturas hidrosolubles, mediante un proceso en el cual la molécula de tintura se fija a un sustrato insoluble adecuado como hidróxido de aluminio.

El uso de lacas certificadas ha reemplazado el uso de colorantes solubles debido a que no presentan el problema de migración, ya que el color permanece donde es depositado y el fenómeno de moteado raras veces ocurre, si además se combina el pigmento con un opacante, se puede obtener el color deseado más rápido y con una capa más delgada, una de las grandes ventajas es que se reduce el número de aplicaciones y por lo tanto el tiempo de proceso.

5. La etapa de **pulido** da brillo al producto final. El pulido se realiza con capas de ceras a los comprimidos en una paila de pulido. Las ceras utilizadas podrían ser cera de abeja, cera de carnauba, cera de candelilla o cera dura de parafina. La aplicación de las mezclas se puede realizar como polvo o dispersiones en diferentes solventes.
6. La **impresión** se realiza con el fin de identificar al producto final con un nombre del producto, nombre de la compañía o logo.

2.2.2 Recubrimiento por compresión

Uno de los iniciadores de este tipo de recubrimiento fue P.J. Noyes con su maquina compresora en 1896. Sin embargo el método de recubrimiento por compresión se introdujo en el periodo de 1950-1960, pero fue suplantado una década después por el recubrimiento de película debido a sus ventajas en velocidad y costos. <<Helman, 1981, pp.1782-1784 >>

En la actualidad el recubrimiento por compresión es visto como una opción para realizar formas de dosificación de liberación en diferentes áreas del tracto gastrointestinal. <<Thomas W. I. y Co., 1998, pp.973-978>>

El método consiste en compactar un recubrimiento seco alrededor del comprimido o núcleo.

Las ventajas de éste método son las siguientes:

- ✓ En el caso de principios activos o ingredientes del comprimido o núcleo, se tiene una mayor protección al no utilizar agua u otros solventes.
- ✓ Evita incompatibilidades entre comprimido, ingredientes de la formulación o principio activo, al ubicarlos por separado en el núcleo y el recubrimiento.
- ✓ Se puede tener una biodisponibilidad diferencial, haciendo el núcleo gastrorresistente y el recubrimiento de liberación rápida.

Existen dos clases de maquinas para este tipo de compresión:

El primer equipo consiste de *dos rotativas* acopladas, la primera prensa al núcleo y lo transfiere a la segunda, que lo cubre de inmediato.

El otro equipo, consta de solamente *una rotativa*, donde existen 3 tolvas: una para núcleos - comprimidos elaborados previamente, y las otras dos con el granulado de recubrimiento. En este equipo existe un solo cabezal de compresión. La maquina única es más ventajosa, los núcleos pueden prepararse de antemano y experimentar todas las comprobaciones requeridas con tiempo, incluso seleccionarse por peso y dimensión, en forma mecánica y automática. En caso de rechazo la partida puede rechazarse. En este equipo la matriz se llena con el granulado de la capa externa, un dispositivo mecánico o por vacío libera comprimidos de su tolva, los cuales son centrados en el granulado, el conjunto desciende y desfila ante la segunda tolva de granulado cubriente, se comprime y expulsado, y así la matriz queda lista para la carga de la primera tolva de recubrimiento (figura 1).

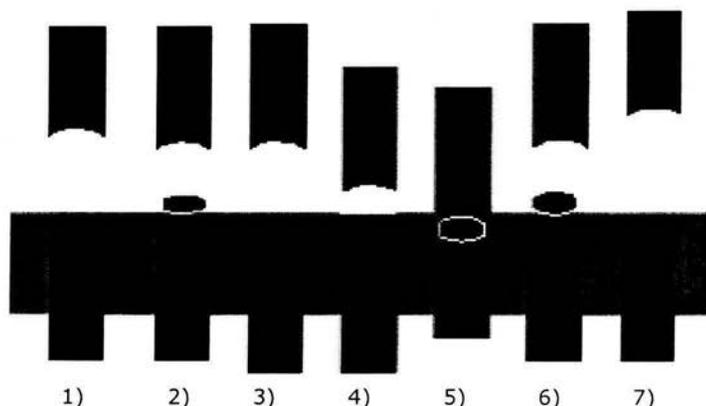


Figura 1 .- Esquema de la secuencia en la matriz de una rotativa. 1) Un dispositivo libera comprimidos, los cuales uno a uno son centrados en el granulado, 2) el conjunto desciende, 3) se mueve ante una segunda tolva, 4) se realiza la compresión, 6) el comprimido recubierto es expulsado, 7) el proceso se vuelve a repetir. >>Helman, 1981, p1783>>

Una de las ventajas del recubrimiento por compresión es que pueden realizarse sistemas de liberación controlada. Fukui y colaboradores realizaron tabletas con una combinación de los proceso de recubrimiento por compresión y recubrimiento de película. La tableta fue compuesta de tres componentes: Una tableta núcleo (rápida liberación), un recubrimiento por

compresión con Hidroxipropilmetilcelulosa (liberación controlada) y un recubrimiento entérico exterior de HPMCAS (función ácido-resistente). Gracias al recubrimiento exterior, el fármaco no se liberará en el estómago, por lo que después del vaciado gástrico, el recubrimiento entérico, se disolverá, y los fluidos intestinales comenzarán a erosionar la capa con recubrimiento de HPC, y cuando la erosión alcance el núcleo de la tableta se liberará una cantidad de fármaco de forma rápida. <<Fukui E. y Col., 2000, Pp7-15>>

Las formas de dosificación farmacéuticas matriciales son elaboradas por este método de recubrimiento. <<Lee B. J. y Col., 1999, Pp 493-501>>

2.2.3 Recubrimiento Electrostático

El recubrimiento electrostático esta basado en el proceso de electrodeposición, donde la solución de recubrimiento es una dispersión acuosa de bajo contenido de sólidos. Los grupos funcionales de las partículas se encuentran ionizados ya sea positiva o negativamente, dando lugar a una deposición catódica o anódica. El tipo anódico emplea generalmente resinas policarboxílicas solubilizadas en álcali y las de tipo catódico, emplean resinas tratadas con sales ácidas de amina tales como epóxidos. >>Molina E., 1991, p 31<<

El recubrimiento se da generando una diferencia de cargas entre la superficie del núcleo o comprimido y el material de recubrimiento utilizado. De esta manera las partículas del recubrimiento migran hacia la superficie de la tableta. Un ejemplo del recubrimiento electrostático se da en la figura 2 :

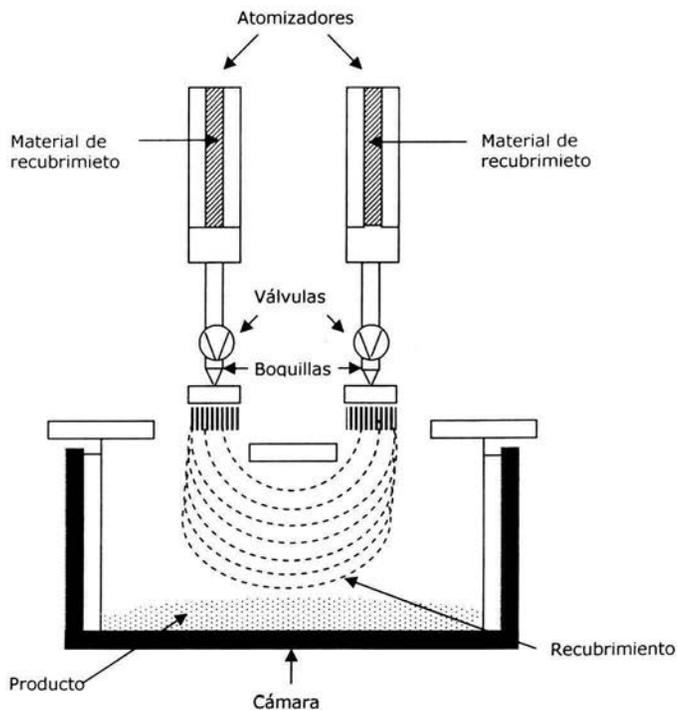


Figura 2 .- Diagrama esquemático del recubrimiento de microcápsulas: En este método un líquido o suspensión del material es cargado eléctricamente conforme salgan del atomizador e interactúan electrostáticamente con gotas de tamaño igual del material de recubrimiento, el cual debe producir una carga opuesta de magnitud similar. Dado que el material de recubrimiento tiene una tensión superficial menor que el núcleo, éste se dispersa sobre las gotas del núcleo y las encapsula. << Ghebre-Sellassie,1994, p57 >>

Las ventajas que tiene este método de recubrimiento son:

- ✓ En algunas formulaciones no se utilizan solventes, por lo que no existen riesgos de reacción entre solvente y fármaco.
- ✓ Se reducen costos, se tiene un producto con mayor calidad, ya que se obtienen películas de grosor homogéneo.

- ✓ Realización de comprimidos de liberación controlada.
- ✓ Se pueden aplicar diferentes técnicas para la realización de este tipo de recubrimiento:

Existen diferentes formas de realizar el recubrimiento electrostático el cual depende principalmente del equipo a utilizar:

a) Técnica de rociado convencional

La solución de recubrimiento electrostático se atomiza por medio de una pistola que se adapta en forma transversal a la zona de pulverización por medio de un transporte móvil. El solvente se elimina por intercambio iónico o electrostático.

Pickard menciona un tipo de recubrimiento electrostático, en el cual la solución de recubrimiento se atomiza por medio de una pistola que se adapta en una posición transversal a la zona de pulverización por medio de un transporte móvil. Este método, es útil cuando el material de recubrimiento y el fármaco encapsulado son aerosoles cargados opuestamente. El fármaco y el material de recubrimiento son atomizados resultando en la formación de microcápsulas, las cuales son enfriadas y colectadas por un sistema adecuado.

b) Proceso de lecho Fluido

En este proceso, las partículas son fluidizadas en la cámara. El polvo es cargado electrostáticamente por medio de aire ionizado, el cual pasa a través de una placa porosa.

Las partículas de polvo cargadas, las cuales se repelen unas a otras, son llevadas hacia el lecho fluido, formando una nube de partículas cargadas.

El grosor de la película es controlado por medio del ajuste del voltaje aplicado y por el tiempo de permanencia en la nube.

Una de las ventajas de este método es que las áreas del objeto no recubierto, atraen nuevas gotas más fuertemente, lo que permite obtener productos homogéneos.

c) *Método Le Qradose* >><http://www.phocus.com><<

Phocus utiliza la tecnología LeQradose, la cual esta basada en principios de electrodeposición. Esta tecnología involucra los siguientes pasos (figura 3): 1) Debido a la carga electrostática del polvo de recubrimiento, se establece un campo eléctrico, entre el polvo de recubrimiento y la tableta, así el polvo cargado, se mueve bajo la influencia del campo y es depositado sobre la tableta; 2) Las partículas depositadas sobre la tableta son calentadas por debajo de su punto de fusión, lo cual provoca la cohesión de las partículas, que posteriormente coalescen formando la película; 3) El mismo procedimiento se vuelve a repetir para el otro lado de la tableta.

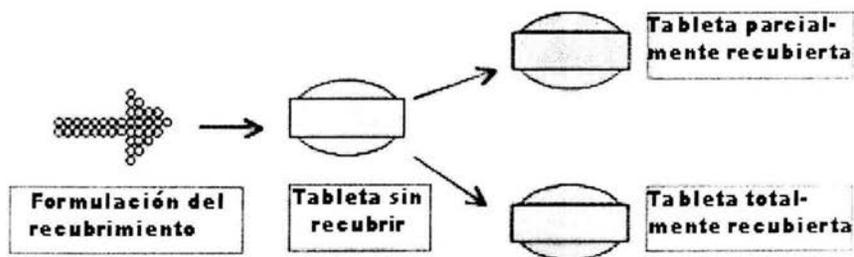


Figura 3.- Esquema del recubrimiento de electrostático con el método Le Qradose. >><http://www.phocus.com><<

Las técnicas de polvo electrostáticas que se aplican en la Industria de la Pintura se pueden adaptar a las técnicas de recubrimiento farmacéutico, eliminando la utilización de solventes como vehículos de disolución y su utilización como soporte.

2.2.4 Microencapsulación.

La microencapsulación es un proceso en el cual minúsculas partículas o gotas son rodeadas por un recubrimiento uniforme (llamado microencapsulación) o sujeto en una matriz del polímero (llamado microesferas). >>Lieberman H., 1990, p214<<

Este proceso es una variante del recubrimiento de película la diferencia existe en el tamaño de partícula, ya que se obtienen micropartículas recubiertas como producto.

Entre los métodos más utilizados para la microencapsulación se encuentran polimerización por emulsificación, coarservación, fusión, rociado, evaporación del solvente, salado " salting out ", precipitación, centrifugación, extrusión, etc. Algunas de estas técnicas también se utilizan en el recubrimiento de tabletas y cápsulas.

a) Centrifugación

Aquí se aprovecha la fuerza centrífuga que proyecta al núcleo contra una película del material que forma la recubierta de las partículas. Al chocar las partículas del núcleo contra la película, ésta las envuelve formando así el recubrimiento.

Este procedimiento se realiza en un aparato que consiste de un cilindro rotante que tiene dispuestos orificios en su parte externa. El núcleo se introduce en el sistema, mediante tolvas de alimentación por medio de un dispositivo que lo conduce hasta el centro del disco. Al girar éste, la fuerza centrífuga proyecta el material de recubrimiento en la periferia, impulsándolo hacia los orificios que están dispuestos en la parte externa del cilindro. Por su parte el material de recubrimiento se introduce en dispositivos que lo hacen circular en la periferia del cilindro justo en la salida de los orificios que éste posee. Al chocar las partículas en contra de la película de recubrimiento del núcleo y cuando las fuerzas centrífugas de la masa del núcleo y del material de recubrimiento sobrepasan la fuerza de cohesión de la película, se forman pequeñas cápsulas que se proyectan hacia fuera (figura 4). >>Lieberman H., 1990, p184<<

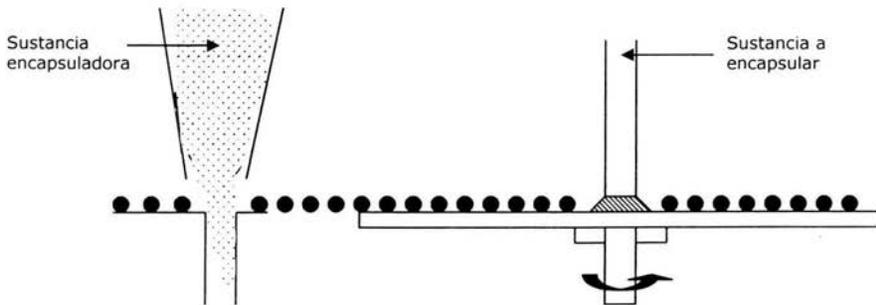


Figura 4.- Esquema del aparato de centrifugación para el recubrimiento de película. >>Darr, 1979, p 107 <<

b) Coacervación

La coacervación se define como la separación de un sólido liofílico¹ en forma de gotas líquidas.

¹ **Liofílico** Proviene de dos palabras griegas que significan " amante del solvente". Cuando un material liofilizado se rehidrata fácilmente se dice que es liofílico. >>http://www.labconco.com/pdf/spanish/Spanish_Free_zone.pdf<<

Existen dos tipos de coacervación: a) Simple, la cual ocurre cuando al sistema coloidal se le adicionan sustancias fuertemente hidrofílicas, lo que provoca la separación de dos fases, una que contiene una alta cantidad de la sustancia coloidal y otra muy baja en proporción de la misma (figura 5) y; b) Compleja, cuando reaccionan dos sustancias del tipo coloidal produciendo un complejo que tiene una solubilidad menor que la de los dos coloides en forma separada. >>Lieberman H., 1990, pp189-190<<

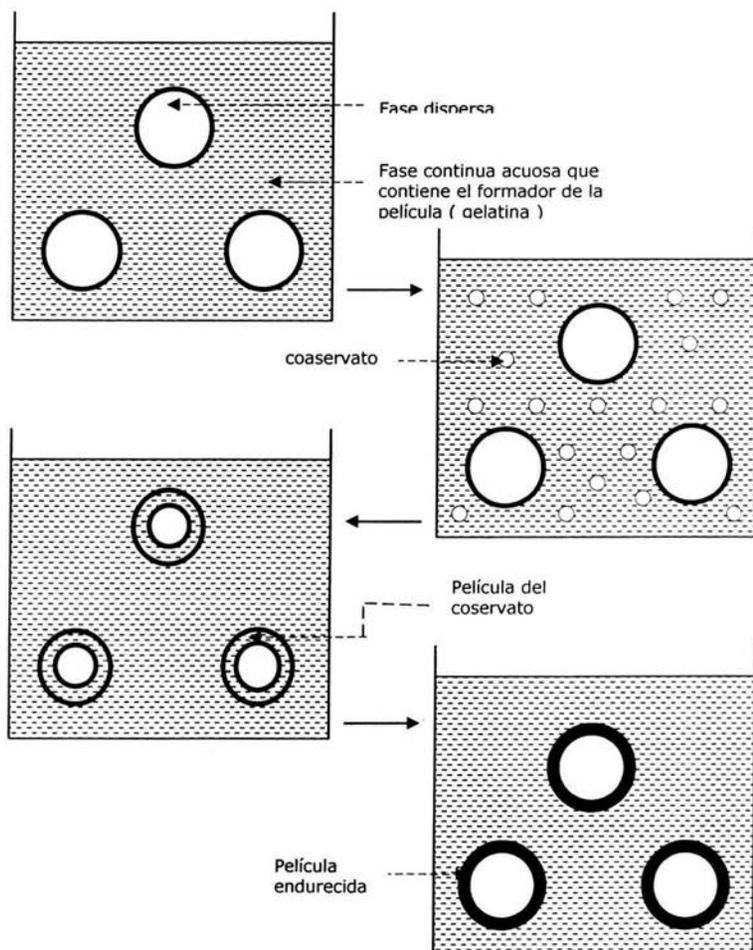


Figura 5 .- Diagrama de los pasos involucrados en la formación del recubrimiento por coacervación. . >>Lieberman H.A., 1990, p190<<

c) Extrusión

El proceso fundamental de extrusión consiste en un aparato generador de presión, el cual causa que el producto se mueva como un líquido en un flujo laminar a través de una resistencia. Estos dos componentes, flujo y resistencia, determinan el proceso de extrusión y el tipo de producto que hace. >> <http://www.aces.uiuc.edu/asamex/extrusion1.html> <<

El método de una simple extrusión utiliza un aparato que consiste de dos tubos concéntricos que contienen alineadas boquillas. El material líquido a ser recubierto es extruido a través de la boquilla del tubo interior hacia el fluido de recubrimiento contenido en tubo exterior. El fluido de recubrimiento forma una superficie recubierta la cual encierra la partícula extruida. De esta manera se forman partículas esféricas (figura 6). Después de formadas las partículas es necesario un baño de endurecimiento para que el recubrimiento formado se convierta en una estructura más rígida.

Este método es principalmente empleado para preparar microcápsulas de líquidos. Por lo tanto, el fluido del recubrimiento es inmisible con el líquido a ser encapsulado.

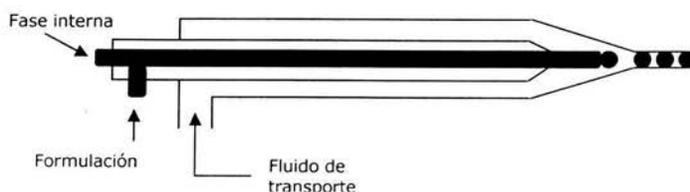


Figura 6.- Esquema de un sistema de extrusión tipo "submerged nozzle". >>Ghebre-

Sellassie I., 1994, p60>>

d) Polimerización interfacial

La policondensación o técnica de polimerización ha sido aplicada para la microencapsulación de varios líquidos.

El proceso consiste en llevar dos reactantes juntos a la interfase de la fase continua de una emulsión. Esto es realizado por una emulsificación del líquido que contiene el primer reactante (fase dispersa) dentro de la fase continua, la cual inicialmente esta carente del segundo reactante. La fase continua con el segundo reactante es adicionada. Esta reacción de polimerización interfacial produce una película continua del polímero formado alrededor de la fase dispersada. Un diagrama del proceso interfacial es mostrado en la figura 7. La recubierta de las microcápsulas de la fase continua puede ser logrado por el rociado seco, evaporación, filtración, u otra técnica de separación. >>Lieberman H., 1990, p194<<

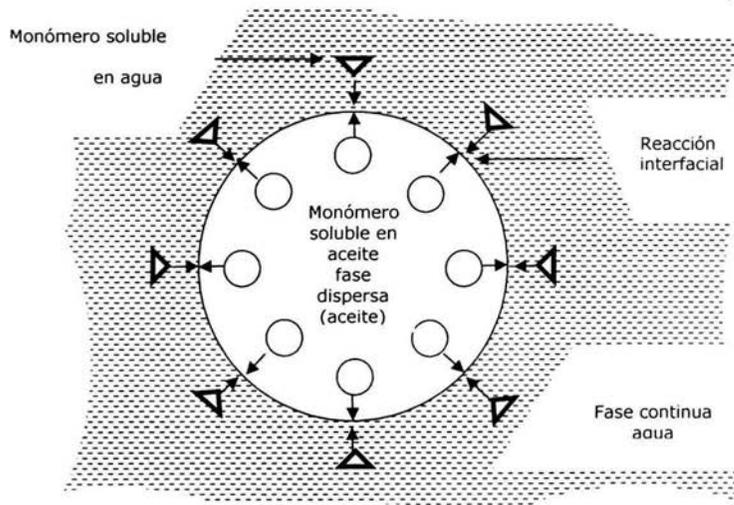


Figura7 .- Diagrama del proceso de recubrimiento de película por el método de polimerización interfacial en una emulsión del tipo aceite / agua.

e) Fusión

Esta técnica involucra la formación mecánica de gotas a una temperatura elevada seguida por un paso de enfriamiento. Los recubrimientos por fusión están compuestos de lípidos de bajo peso molecular y con puntos de fusión bajos ($< 20\text{ }^{\circ}\text{K}$). Estas soluciones de recubrimientos tienen viscosidades bajas a temperaturas de operación razonables y pueden ser rápidamente rociadas. Los fármacos encapsulados por este método deben de ser térmicamente estables.

También este método de recubrimiento ha sido aplicado al desarrollo de recubrimientos con liberación retardada. Este recubrimiento puede ser utilizado para la protección de ingredientes lábiles a la humedad a través de una modificación del grosor del recubrimiento. >>Achant A. S. y Col., 2001, pp 241-250<<

Una de las ventajas de la utilización de esta técnica es que puede combinarse con el método de rociado o lecho fluido, para evitar así la pérdida del solvente durante el proceso de rociado. >>Barthelwmy P. y Col., 1999, pp 87-90<<

f) Precipitación

El proceso de precipitación cubre muchas técnicas. Ejemplos incluyen la precipitación de etilcelulosa del ciclohexano por enfriamiento, la gelación del alginato de sodio con sales de calcio solubles, y la desolvatación de polímeros solubles en agua con solventes miscibles en agua. El objetivo de este método es para precipitar o congelar un polímero preformado alrededor del fármaco encapsulado.

Un método de precipitación consiste en la preparación de una emulsión donde partículas polares son dispersadas en un medio no polar. El solvente puede ser eliminado de las gotas por el uso de un cosolvente. El incremento resultante en la concentración polimérica provoca una precipitación formando una suspensión. >>Swarbrice J. y Baylor J. C. Vol. I, p91<<

g) Salado (salting out)

Este método involucra la adición de sal a una solución polimérica, separando el polímero de la solución. Una característica de esta técnica es la posibilidad de incorporar una concentración relativamente alta de sal a la pared de la cápsula.

En este método ocurre la separación de un solvente acuoso por medio del efecto "salting out". En general, se elige acetona como solvente por sus propiedades solubilizantes y su bien conocida separación de soluciones acuosas por "salting out" con electrolitos. El polímero y el activo son disueltos en acetona y esta solución es emulsificada con agitación mecánica vigorosa. Esta emulsión es diluida con un volumen suficiente de agua o solución acuosa, con la finalidad de permitir la difusión, de la acetona hacia la fase acuosa, induciendo de esta manera la formación de microesferas. >>Piñón S. E., Ganem R. A., Quintanar G. D., p24.<<

2.2.5 Recubrimiento de película

El recubrimiento de película se utilizó por primera vez en 1953 utilizando solventes orgánicos, el equipo y proceso fueron utilizados en el recubrimiento con azúcar. Los bombos eran rotatorios y rápidos pero con una baja entrada de volumen de aire. El grosor de los primeros comprimidos

recubiertos era grande y variable, pero a través de los años se mejoró el proceso, y se alcanzó una gran calidad en el recubrimiento de película.

Antes el recubrimiento se aplicaba por medio de técnicas manuales, en la actualidad, se utiliza una técnica de rociado o técnicas de lecho fluido. Además, el recubrimiento de película acuosa se utiliza preferentemente por una gran mayoría de empresas debido a una mayor seguridad.

Este tipo de recubrimiento utiliza una gran variedad de polímeros como agentes de recubrimiento entre los cuales se encuentran: derivados de celulosa, derivados acrílicos, derivados vinílicos, glicoles, entre otros. En el siguiente capítulo se realizará una descripción mayor del recubrimiento de película.

3.0 RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

3.1 Definición de Recubrimiento de Película

Es la aplicación de una película o membrana de algunas décimas de mm de espesor, continua, lisa y adherente al soporte, cuyos objetivos pueden ser funcionales o estéticos. >> **Rodolfo C. R., 1992** <<

De acuerdo a la Farmacopea Británica el recubrimiento de tabletas es definido como:

"Tabletas recubiertas con uno o más capas de mezclas de varios sustratos tales como resinas naturales o sintéticas, como rellenos inactivos e insolubles, azúcar, plastificantes, alcoholes polihídricos, ceras, colorantes y en algunos casos agentes saborizantes".

>> **Swarbrice J. y Baylor J. C., 1988, Vol. 14, p365** <<

3.2 Ventajas del recubrimiento de película

El recubrimiento de película se introdujo como una alternativa al recubrimiento con azúcar debido a las desventajas de este método, por lo que en la actualidad el recubrimiento de película ha crecido más debido al gran número de ventajas que el método proporciona como:

- ✓ Reducción de la cantidad de material a recubrir (ocupa 2-4% para recubrimiento, comparado con un 50-100% para el recubrimiento con azúcar).
- ✓ Reducción del tiempo de proceso.

- ✓ Mayor eficiencia y rendimiento del proceso ya que se puede automatizar el proceso, teniendo como resultado una mejor calidad.
- ✓ Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como un resultado de la disponibilidad de una amplio rango de materiales y sistemas de recubrimiento.
- ✓ Variedad de ser aplicado en una amplia gama de formas farmacéuticas como cápsulas, granulado, polvo del principio activo, comprimidos y micropartículas.
- ✓ Proporciona una mayor resistencia al astillado de la película.
- ✓ Opción de utilizar el recubrimiento acuoso, que es menos costoso y más seguro que la utilización de solventes orgánicos.

3.3 Tipos de recubrimiento de película

Existen dos tipos de recubrimiento, el orgánico y acuoso:

3.3.1 Recubrimiento orgánico

El recubrimiento orgánico requiere de solventes orgánicos como vehículo del sistema, sin embargo debido a los altos costos de los solventes, riesgos durante el proceso, daño al medio ambiente y toxicidad, su uso ha disminuido.

El alcohol isopropílico es el solvente de preferencia para la suspensión de pigmentos, mientras que éste y la acetona son los solventes convenientes para la suspensión polímero / pigmento. En casos especiales, el metanol y etanol así como mezclas de etanol o alcohol isopropílico con agua pueden ser usados. Los cloruros de hidrocarburos tales como cloruro de metileno y

cloroformo son buenos solventes, pero causan daño y tienen una dificultad para su eliminación.

Debido a la flamabilidad y toxicidad de los solventes orgánicos usados, se requiere de protección contra la explosión además de una adecuada ventilación.

3.3.2 Recubrimiento acuoso

El alto costo de los solventes orgánicos y la necesidad de contar con un recubrimiento más seguro, llevaron a la introducción del recubrimiento acuoso a principios de los años 70's el cual reemplazó gradualmente al recubrimiento orgánico.

Con el surgimiento de sistemas látex, el recubrimiento acuoso obtuvo una mayor aceptación debido a la formación de películas con una gran calidad y funcionalidad. Los sistemas látex están basados en dispersiones poliméricas. Estas dispersiones requieren de una temperatura de secado alta o bien un flujo de aire para liberar el agua rápidamente y depositar la película sobre el sustrato. Estas dispersiones tienen una gran cantidad de sólidos (20-30%) y bajas viscosidades, lo que facilita la aplicación del recubrimiento. El alto contenido de sólidos implica una menor cantidad de agua a ser evaporada y menor energía para ser eliminada. >>Robledo F. y Santillo L., 1995, p22<<

3.4 Clasificación del recubrimiento

De acuerdo a la funcionalidad de la formulación del recubrimiento éste se puede dividir como funcionales y no funcionales (convencionales).

3.4.1 El recubrimiento no funcional o convencional.

Está reservado para situaciones en las cuales es necesario mejorar la apariencia, facilidad en la administración, estabilidad del producto y enmascarar malos sabores.

3.4.2 El recubrimiento funcional.

Se relaciona específicamente a la capacidad del recubrimiento para modificar las características de liberación. Este tipo de recubrimiento está representado por recubrimiento entérico y recubrimiento de liberación controlada o modificada. >>Lieberman H., 1990, p 96<<

4.0 TEORÍAS DEL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Una de las desventajas del recubrimiento acuoso es que se necesitan altas temperaturas para el secado del recubrimiento, lo que puede provocar problemas de estabilidad en el caso de fármacos termolábiles. Para resolver éste problema se desarrolló el sistema de recubrimiento que utiliza dispersiones poliméricas acuosas (este proceso involucra a un líquido dentro de un sólido).

Con el uso de soluciones poliméricas o dispersiones poliméricas el proceso de recubrimiento es más consistente y de mayor calidad.

Las dispersiones acuosas son sustancias donde el agente dispersante es agua; y pueden ser del tipo: gas en agua (espuma), líquido en agua (emulsión) o sólido en agua (suspensión). Cuando la fase dispersada es un polímero es llamada dispersión polimérica.

Las dispersiones acuosas son ampliamente utilizadas por la industria farmacéutica utilizando diferentes procesos de manufactura y diferentes materiales, los cuales son clasificados como látex y pseudolátex, dependiendo del material inicial usado durante manufactura.

El término látex es usado en el caso de dispersiones poliméricas coloidales. El término látex deriva del látex caucho, el cual es llamado látex natural. El látex sintético es producido por polimerización por emulsificación, donde el látex es preparado por una emulsificación directa de polímeros en agua.

Los látex son producidos por una polimerización de un monómero, el cual previamente se emulsifica o se disuelve en fase acuosa. Las dispersiones de polimetacrílatos son producidas por esta técnica.

El término pseudolátex es usado para dispersiones que son preparadas por emulsificación de soluciones poliméricas orgánicas en agua seguidas por la eliminación de solventes orgánicos.

La formulación final de las dispersiones poliméricas acuosas pueden contener además del polímero formador de la película, emulsificantes, estabilizantes y/o plastificantes, entre otros; para modificar las propiedades de la película.

En forma simple el proceso de la formación de la película involucra:

- 1.- Una rápida evaporación del agua provoca que las partículas poliméricas dispersadas sean puestas en contacto unas con otras.
- 2.- Desarrollo de presiones (asociadas con las fuerzas de capilaridad al interior de la estructura) que superan las fuerzas repulsivas entre partículas y causan la deformación de las partículas del polímero.
- 3.- Coalescencia gradual de las partículas del polímero como resultado del flujo viscoso y movimiento de las moléculas del polímero que cruzan la interface de las partículas (figura 8).

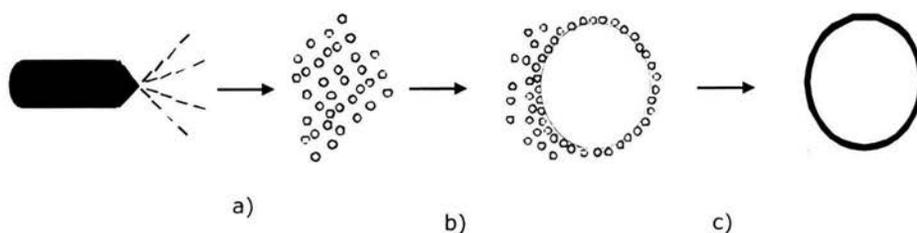


Figura 8.- Formación de la película. a) Rociado y formación de gotas de la solución de recubrimiento, b) esparcimiento y, c) coalescencia de las partículas de la solución de recubrimiento y formación de la película.

El mecanismo de la formación de la película de dispersiones acuosas poliméricas ha sido ampliamente estudiado. Varias teorías se han propuesto para explicar el mecanismo de la formación de la película entre las cuales se encuentran la teoría del flujo viscoso, fuerzas capilares, autoadhesión y deformación viscoelástica.

4.1 Teoría del flujo viscoso

La teoría del flujo viscoso es una de las primeras teorías que describen la formación de la película. Ésta teoría se basa en la sinterización de partículas de polvo. La sinterización es definida como la unión de dos o más partículas por medio de la aplicación de calor, a una temperatura por debajo del punto de fusión. La secuencia de eventos que ocurren durante la coalescencia de partículas del polvo incluyen: flujo viscoso, condensación - evaporación, disminución de volumen y disminución de superficie.

Cuando dos partículas de látex coalescen ocurre un cambio de área superficial, que genera suficiente energía para inducir el flujo viscoso. Cuando se trata de una simple esfera dos fuerzas son consideradas: 1) tensión superficial², la cual es generada sobre la superficie y tiende a disminuir la esfera para reducir el área superficial y 2) tensión de corte, la cual es generada del interior del radio y tiende a expandirse. En el equilibrio, las dos fuerzas son iguales y la forma de la esfera permanece sin cambio. (ver figura 9).

² **Tensión superficial** Fuerza necesaria para obtener un centímetro cuadrado de superficie líquida nueva. <<Pierce J. B., Química de la materia, p 261>>

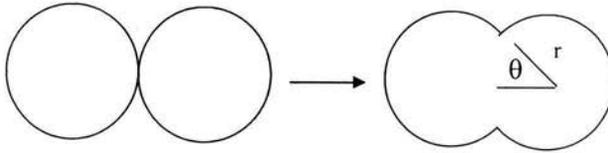


Figura 9 .- Fusión de dos partículas en contacto a través del flujo viscoso.

El grado de coalescencia entre dos esferas es medida por la ecuación de Frenkel, la cual describe el proceso como únicamente un flujo viscoso.

$$\theta^2 = \frac{3\gamma t}{2\pi\eta r} \quad (1)$$

Donde γ es la tensión superficial (g/seg^2), η es el coeficiente de viscosidad (g/seg.cm), r es el radio de la esfera (cm), t tiempo (seg) θ el ángulo de contacto.

El ángulo de Coalescencia se caracteriza por θ . La Coalescencia da lugar a que la tensión superficial (polímero/ aire) o tensión interfacial (polímero/ agua) aumenten y la viscosidad del polímero disminuya, y dado que las partículas son pequeñas, se completa la fusión.

Cuando una dispersión acuosa es aplicada sobre la superficie, la viscosidad de la dispersión incrementa progresivamente con la evaporación del agua. Este proceso continua al tocarse unas con otras partículas del polímero disperso. Como resultado, el vacío entre las partículas disminuye, lo que emplea una fuerza de separación sobre la superficie que rodea las partículas. La fuerza de separación continua incrementándose conforme el tamaño del vacío disminuye. Alternativamente el vacío entre las dos partículas puede también ser definido por el ángulo de contacto, el cual esta relacionado con las propiedades fisicoquímicas de la película y es conveniente para la medida de la coalecencia del látex. Conforme el ángulo de contacto aumente, el vacío disminuye y las fuerzas de tensión aumentan.

En resumen, la teoría del flujo viscoso establece que la unión de las partículas látex tiene lugar como resultado de la fuerza de separación generadas por la tensión superficial de las partículas.

4.2 Teoría de las fuerzas capilares

A través de la teoría del flujo viscoso no se justifican los siguientes sucesos:

- 1.- La formación de la película de muchos látex y pseudolátex se dan con la evaporación del agua y cesa cuando se completa la evaporación. Este evento implica que la tensión interfacial polímero/agua, es más grande que la tensión superficial, dada por la fuerza de corte para la coalescencia.
- 2.- La velocidad de eliminación del agua determina la velocidad de la coalescencia de las partículas del polímero y pueden ser alteradas por el cambio de la presión o humedad relativa alrededor del sustrato.
- 3.- En las partículas porosas pueden formarse varias partículas sin coalescer, si la temperatura es mantenida bajo ciertos valores críticos durante la evaporación del agua.
- 4.- Polímeros parcialmente entrecruzados pueden formar una película continua, aunque la mutua interpenetración de las partículas de látex sea impedida por el entrecruzamiento³.

³ **Entrecruzamiento** Se produce cuando cadenas poliméricas individuales se unen entre sí por medio de enlaces covalentes, para formar una única molécula gigante. <<www.pscrc.usm.edu/spanish/mech.htm>>

Como resultado, la teoría de las fuerzas capilares fue desarrollada para explicar las deficiencias de la teoría del flujo viscoso.

La formación de la película es un proceso termodinámicamente favorecido, debido a que es acompañado por una disminución de la energía libre de las partículas dispersas. Las fuerzas que contribuyen a la formación de la película son F_s , las fuerzas producidas por la curvatura negativa de la superficie del polímero cuando dos partículas hacen contacto unas con otras; F_c , la fuerza capilar generada de la tensión interfacial agua/polímero que existen entre el sistema capilar intersticial durante la fase de evaporación de agua; F_v , las fuerzas de atracción Van den Walls las cuales son formadas entre esferas adjuntas; y F_g , la fuerza gravitacional que induce el arreglo en una dispersión. Estas fuerzas son contrarrestadas por otras fuerzas que resisten a la deformación de las esferas, e incluyen la tensión interfacial de las esferas F_G , la cual mantiene la forma de la esfera; y la fuerza de repulsión coulombica F_e , la cual existe entre dos esferas cargadas. Por lo tanto, la coalescencia para que ocurra, la siguiente relación debe existir no únicamente al inicio, sino durante todo el curso del proceso de coalescencia:

$$F_s + F_c + F_v + F_g > F_G + F_e \quad (2)$$

Las fuerzas capilares formadas de la tensión interfacial son bajas, especialmente cuando la dispersión de las partículas del polímero contiene surfactantes. Sin embargo, la formación de la película toma lugar cuando las fuerzas capilares F_c , superan la resistencia a la deformación por las partículas dispersadas F_G , por ejemplo:

$$F_c > F_G \quad (3)$$

La teoría de las fuerzas capilares es explicadas en la figura 10, donde r representa el radio de una partícula de polímero y R representa el radio de unas gotas de agua. Cuando las partículas poliméricas de una formulación

acuosa son aplicadas sobre una superficie, las partículas del polímero están inicialmente separadas por agua. Conforme el agua se evapora, las partículas llegan a cerrarse juntas bajo una presión capilar que incrementa y la presión capilar es alcanzada cuando el ángulo de contacto medio es de 30° (figura 10).

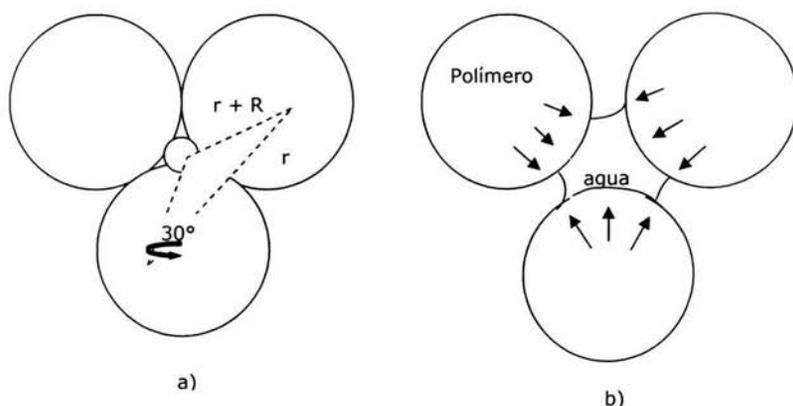


Figura 10.- Coalescencia de las partículas látex de acuerdo a la teoría de fuerzas capilares a) Contracción de fuerzas para la coalescencia de las partículas, como resultado de la presión capilar generada en la interfase polímero-agua. b) Generación de la máxima presión capilar.

Si el polímero es suficientemente rígido a la resistencia a la deformación mientras exista la presión capilar, la evaporación del agua continúa sin la coalescencia de las partículas. Por otro lado, si la fuerza es suficiente para la deformación de las partículas, se presenta la coalescencia. El área de contacto entre el agua y las partículas del polímero disminuyen conforme el agua se evapora, lo cual resulta en una disminución del ángulo de contacto. Por lo tanto, como la curvatura de la superficie del agua incrementa, existe un incremento en la fuerza capilar con un aumento inicial la presión capilar, la cual es seguida por una disminución en las fuerzas capilares.

Existen dos tipos de deformación de las partículas del polímero: deformación elástica y deformación viscosa. Durante la deformación elástica,

la fuerza es solamente dependiente de las propiedades de las partículas. Si en algún punto durante el proceso la fuerza de capilaridad llega a ser insuficiente para inducir la deformación completa, las partículas parcialmente deformadas regresan a su forma original. Durante el fluido viscoso, las partículas se deforman en proporción a la fuerza aplicada. Si el flujo del polímero es suficientemente rápido para moverse en el espacio vacío que existe cuando el agua es eliminada, entonces la coalescencia puede ocurrir con la evaporación del agua durante la fase de secado. La coalescencia continúa aún después de terminada la evaporación del agua debido a las fuerzas creadas por la tensión superficial y gravedad. La condición necesaria para la formación de la película es descrita por la siguiente ecuación:

$$G < 35 \gamma / r \quad (4)$$

Donde G es el modulo de corte; γ la tensión superficial; y r es el radio de las partículas del polímero.

4.3 Teoría de la auto adhesión

La teoría de autoadhesión propuesta por Voyutskii, propone que un simple contacto físico entre dos partículas del polímero no puede formar una película continua y estable, sino que la conglomeración o autoadhesión de las partículas del polímero es provocada por la mutua interdifusión de las cadenas terminales libres, cuando el segmento terminal de las cadenas del polímero difunden de un glóbulo (polímero enrollado) a otro para formar la película. Consistente con esta teoría, Chainey y colaboradores, también atribuyen la disminución en la permeabilidad de la película (una medida indirecta de la formación de una película continua), a la perdida gradual de la movilidad de las cadenas terminales del polímero.

De acuerdo a los principios de termodinámica:

$$\Delta F = \Delta U - T\Delta S \quad (5)$$

Donde F es la energía libre⁴ (J/mol); U es la energía interna⁵ (J/mol); S la entropía⁶ (J/mol*°K) y T (°K) es la temperatura del sistema. Considerando que la autoadhesión generalmente requiere tiempo para la interdifusión polimérica y que la velocidad de la autoadhesión puede ser incrementada por un aumento en el tiempo de contacto entre dos partículas de polímero, la formación de una película cohesiva depende principalmente de la contribución del factor de entropía.

Vanderhoff y colaboradores suspendieron partículas del polímero en una gota de agua para demostrar el proceso de coalescencia. Cuando el agua se evapora durante el proceso de secado, las partículas del polímero son puestas en proximidad bajo capas estabilizadas debido al contacto entre cada una de las partículas. Conforme el agua continua evaporándose, la fuerza

creada por la tensión superficial del agua empuja las partículas, resultando en un contacto polímero-polímero. En este punto, las fuerzas derivadas de la tensión interfacial polímero/agua ejercen una presión adicional sobre las partículas. La presión induce una fusión de las partículas poliméricas, como

⁴ **Energía libre** Representa la parte obtenible como trabajo neto en las transformaciones isotermas y determina el sentido de una reacción: una transformación sólo puede tener lugar espontáneamente en el sentido en que disminuya la energía libre del sistema. <<Wilson, 1996, p395>>

⁵ **Energía interna** La suma de la energía de todas las partículas que forman un sistema constituye la energía interna, **U**, de dicho sistema. <<Wilson, 1996, p395>>

⁶ **Entropía** Función termodinámica de estado que mide el estado microfísica de desorden y también la irreversibilidad de un proceso. Las diferencias de entropía son iguales a la cantidad de calor intercambiada en un proceso irreversible dividida por la temperatura absoluta. <<Wilson, 1996, p401>>

sugiere la teoría de la autoadhesión, y que es independiente del tamaño de las partículas látex. Ésto afirma que el tamaño de las partículas no tiene efecto sobre la temperatura mínima de formación de la película (TMF) de dispersiones poliméricas acuosa o sobre todo el proceso de la formación de la película. Sin embargo, otros investigadores subsecuentemente descubrieron que la TMF incrementa conforme aumenta el tamaño de partícula de las partículas dispersas, y sus resultados han conducido al desarrollo de un modelo adicional.

4.4 Teoría de la deformación viscoelástica

Los polímeros son materiales viscoelásticos que responden a una fuerza aplicada por una combinación del fluido viscoso y deformación elástica. El área de contacto de los materiales viscoelásticos varía con el tiempo, y subsecuentemente el análisis del proceso de la deformación es complicado. Lee y Radok derivan un modelo basado sobre el elemento de Maxwell en el cual la deformación ocurrida durante la formación de una película látex se explica por:

$$1 / J_c (t') \leq 34\sigma / R \quad (6)$$

Donde $J_c (t')$ denota la dependencia de coalescencia de las partículas en función del tiempo; R es el radio de las partículas; y σ es la tensión interfacial polímero- agua. En una región lineal viscoelástica, el modulo de corte $G (t)$ es igual a $1/J_c (t')$.

El mecanismo de formación de la película de dispersiones poliméricas acuosas puede ser dividido en dos etapas:

En la primera etapa, ocurre un contacto irreversible de las partículas del polímero como un resultado de la presión interfacial o presión capilar. En

ésta etapa la velocidad de secado es proporcional a la velocidad de evaporación del agua, donde la tensión interfacial junto con las fuerzas capilares provocan la coalescencia de las partículas látex.

La segunda etapa esta caracterizada por una autoadhesión o mutua interdifusión de las cadenas terminales del polímero para formar una película continua y cohesiva. El grado de formación del la película es una función de la concentración de las partículas del polímero y de que la temperatura de secado se encuentre por arriba de su T_{MF}. >> Lieberman., 1998, pp139-144 <<

5.0 INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN DEL RECUBRIMIENTO

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

- * Agente filmógeno
- * Solvente (solo o mezcla)

Además de aditivos secundarios destinados a modificar las características de la base de la película como:

- * Plastificantes
- * Opacantes
- * Colorantes
- * Antiestáticos
- * Aromatizantes
- * Agentes de adherencia
- * Agentes de alisado

5.1 Agente filmógeno

Los agentes filmógenos son principalmente polímeros orgánicos.

Las reacciones químicas necesarias para la formación de la película dependen de la estructura del polímero.

Los principales agentes filmógenos utilizados son derivados proteicos, derivados de celulosa, derivados del polioxietileno, derivados vinílicos y derivados acrílicos, entre otros.

5.1.1 Polímeros naturales

Los materiales naturales tienen diversas ventajas, debido sobre todo a su seguridad y biocompatibilidad. Entre los polímeros naturales más utilizados se encuentran los siguientes:

a) Carrageninas

La carragenina es un polisacárido de alto peso molecular, formado por unidades de galactosa y 3,6 anhidrogalaactosa (3,6-AG), ambos sulfonados y no sulfonados. Estas unidades están unidas por enlaces 1-3 y 1-4 glucosídicos. >><http://www.avicel.com><<

Las carrageninas son polisacáridos derivados de algas marinas. Los tres tipos de carragenina que existen son: kappa, iota y lambda (figura11). Las tres carrageninas se originan de la misma cadena polisacárida, y difieren principalmente del número y localización de la sustitución de los grupos ésteres de sulfato sobre las unidades de galactosa. Altos niveles de ésteres de sulfato disminuyen la temperatura de solubilidad de las carrageninas y producen geles menos fuertes, o contribuyen a la inhibición del gel (carragenina lambda).

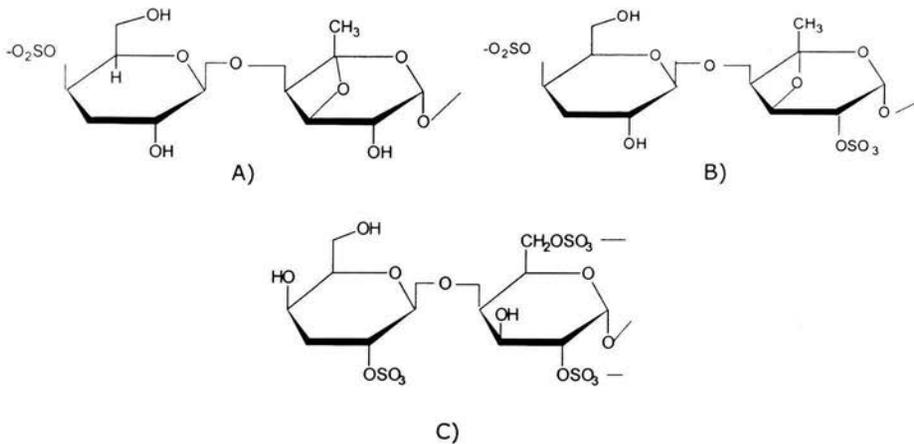


Figura 11.- Estructura química de los tres tipos de carrageninas: A) Estructura del tipo kappa, B) Estructura del tipo iota y, C) Estructura del tipo lambda.

>><http://www.avicel.com><<

LustreClear® es una formulación de recubrimiento a base de carragenina y celulosa microcristalina. Las ventajas de esta formulación que proporciona esta formulación son una alta hidratación del núcleo en un corto tiempo antes del recubrimiento y un rápido tiempo de secado. >><http://www.avicel.com><<

Las propiedades reológicas de las carrageninas (carácter tixotrópico), le permiten ser utilizada en la suspensión de partículas. También son utilizadas como bioadhesivos en productos orales, debido a su capacidad de retener una determinada forma son utilizados en supositorios y formas vaginales; otra de sus aplicaciones es en el control de la liberación del fármaco. >><http://www.avicel.com><<

b) Quitina (β -(1-4)-2-acetomido-2-deoxi-D-glucosa o β -1-4-N-acetil-D-glucosamina) >>García G., 1998, pp46-48>>

La quitina es un polisacárido proteico e insoluble, que constituye el exoesqueleto de los artrópodos (crustáceos algunos moluscos e insectos) y las paredes de las células de muchos hongos y algas. La quitina es un biopolímero muy abundante en la naturaleza, junto con otros materiales (proteínas y sales minerales).

Estructuralmente la quitina es similar a la celulosa (figura 12), un polímero de unidades de glucosa en particular el tipo de enlace intermonómeros es del tipo 1,4 para ambos. La diferencia entre los dos polímeros es que el grupo hidroxilo en la posición C-2 de la celulosa es reemplazado en la quitina por un grupo acetomido-(-NHCOCH₃). Posee algunos grados de cristalinidad, dependiendo de la especie de la cual provenga; tiene una extraordinaria combinación de propiedades: dureza, bioactividad y biodegradabilidad. Es insoluble en agua y solventes ordinarios como: ácidos diluidos, álcalis calientes y solventes orgánicos. Solo es soluble en ácidos fuertes.

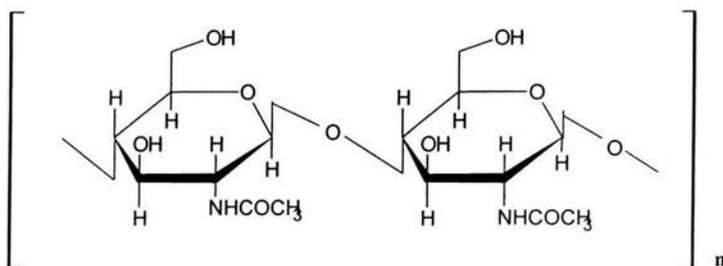


Figura 12.- Estructura química de la quitina.

Este polímero tiene grandes aplicaciones, ya que es un aminopolisacárido capaz de sufrir muchas modificaciones químicas mediante reacciones adicionales, obteniéndose un gran número de derivados que presentan diferentes propiedades físicas y químicas, con diversas aplicaciones.

La quitina como biopolímero no soluble en agua puede ser desacetilada y convertida en quitosán, mediante una hidrólisis con NaOH o KOH a temperaturas elevadas, siendo este un polímero modificado en sus grupos funcionales (los grupos acetomido son hidrolizados y se liberan los grupos amino), lo cual lo hace hidrosoluble y con propiedades reológicas diferentes con una gran gama de aplicaciones a nivel industrial.

El derivado de la quitina que tiene mayor atención y uso es el quitosán que es la forma desacetilada de la quitina, químicamente descrita como, el cual es un polielectrolito hidrofílico. Al igual que la quitina es uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza, es un buen polication y tiene aplicaciones industriales extremadamente importantes.

c) Quitosán

El quitosán es un biopolisacárido derivado de la quitina. También puede ser manufacturado por cultivo artificial, por lo que abre la posibilidad de producirse en grandes cantidades por técnicas biotecnológicas.

Es un polielectrólito a pH's ácidos. Presenta una alta densidad de carga, una carga por unidad de glucosalina (Figura 13). Por su carga interactúa fuertemente con muchos materiales que portan cargas negativas (por ejemplo: proteínas, polisacáridos aniónicos, ácidos nucleicos, etc.) dando una neutralidad eléctrica. >>García G., 1998, pp48-51>>

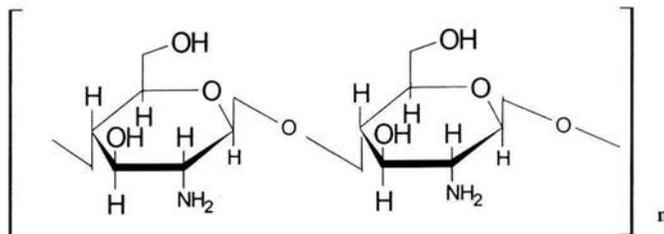


Figura 13.- Estructura química del quitosán.

Características tales como dureza, biodegradabilidad y bioactividad, hace a la quitina y sus derivados ser ampliamente utilizados en la industria farmacéutica y alimentaria.

El quitosán presenta baja toxicidad, tiene la capacidad de despolimerizarse por enzimas y biológicamente es biocompatible después de una administración oral o intravenosa y digerible en una administración oral retardada.

Tozoki y colaboradores han reportado la utilización del quitosán en formulaciones de liberación en el colon. En este caso ellos utilizaron cápsulas con recubrimiento entérico para aumentar la liberación de la insulina. El quitosán es degradado por la microflora del colon, permitiendo la liberación del principio activo. <<Fernández H. y Fell J. T., 1998, pp. 115-119>> y <<Fernández H. y Fell J. T., 1998, pp. 115-119>>.

d) Pectina

La pectina es un polisacárido que forma una parte integral de la pared celular de plantas. Es susceptible a la degradación por medio de enzimas bacterianas que se encuentran en el colon, debido a esta característica es utilizado como un excipiente para retardar la liberación del fármaco.

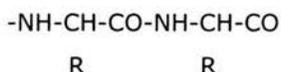
La pectina se ha estudiado en forma de mezcla con otros agentes filmógenos como en el caso de la etilcelulosa <<MacLeod G. S. y Col., 1997, pp. 53-60>>

Una mezcla de pectina y quitosán para formar un complejo interpolimérico, puede ser una alternativa para restringir la liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal superior y garantizar de esta forma la liberación del principio activo en el colon. Se ha mostrado que esta

mezcla es exitosa para la liberación de fármacos insolubles y no tanto para fármacos solubles: <<Fernández H. y Fell J. T., 1998, pp 115-119>>

e) Zeína

La zeína es un filmógeno utilizado para recubrimiento de película, es obtenido a partir de maíz, y su estructura química es la siguiente:



Es una sustancia insoluble en agua, pero soluble en medios hidroalcohólicos. La característica principal es que permite la liberación del principio activo por difusión. Su producto es utilizado por los efectos retardados que le caracteriza.

f) Shellac

El shellac es un producto purificado de la laca, producida por la secreción del insecto *Luccifer (Tachardia) lacca kerr*. El insecto succiona la sabia seleccionada de árboles y arbustos, secreta la laca como un recubrimiento de protección. La laca es cultivada principalmente en la India y Tailandia. El recolector corta ramitas recubiertas con la laca en pequeñas piezas para eliminar y desechar el ácido lacaico. Los gránulos resultantes son secados para formar la laca. La cual es obtenida a través de procesos de fusión, evaporación y filtración.

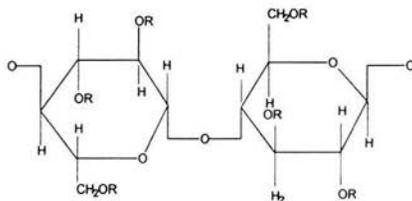
El shellac fue patentado como un agente para el recubrimiento entérico en 1933, el cual fue ampliamente utilizado como tal, pero ha sido desplazado por polímeros más sensibles a cambios de pH. La composición química es desconocida, además la calidad depende del tiempo de cosecha. El shellac

esta compuesto de una red de ésteres de ácidos grasos y ésteres de los ácidos sesquiterpénicos con un peso molecular de 1000. Los mayores constituyentes son el ácido aleurítico, ácido R-butólico, ácido shelloico y ácido jalarico.

La *Nacional Formulary XVI* describe 4 grados del shellac: *orange*, *dewaxed orange*, *regular blanched* y *refined wax-free blanched*. Los diferentes tipos difieren en la forma en que fue colectada y tratada la laca.

El shellac es soluble en etanol, metanol, glicoles y agua alcalina. Es disponible comercialmente como un polvo o glaseado. El shellac en polvo no debe de ser almacenado por arriba de 30°C, para poder prolongar el tiempo de vida media. El glaseado NF farmacéutico contiene 20% a 57% de shellac anhidro en alcohol deshidratado o alcohol con 5% de agua. El glaseado puede contener el dióxido de titanio como un agente opacante. <<Swarbrice J. y Baylor J. C., Vol. V, pp192-193 >>

5.1.2 Derivados de celulosa



Productos	R	Sustitución molar		Sustituyentes	(%)
Metilcelulosa	-CH3	1.5 - 2.0		Alta Media Doble	28-32 23-28 22-26
Hidroxipropil Metilcelulosa	-CH3 -CH2-CH(OH)-CH3	1.80 0.25			7-12
Celulosa acetato ftálato (CAP).	-CO-C6H4-COOH -CO-CH3	0.50 1.20			30-36 19-23.5
Hidroxipropil metilcelulosa ftálato (HPMCP)	-CO-C6H4-COOH -CH3 -CH2-CH(OH)-CH3	HP50 0.50 1.60 0.20	HP55 0.30 1.60 0.20	HP50 27-35 18-22 4-9	HP55 20-24 20-25 5-10

Tabla 1.- Principales polímeros a base de celulosa utilizados en el recubrimiento de película farmacéutico. >>Lehmann K. 1996, p14 <<

Los derivados de celulosa más utilizados para el proceso del recubrimiento de película son los siguientes:

a). Acetato Ftálato de celulosa (CAP) y Acetato trimellitato de celulosa (CAT).

La preparación del polímero es por medio de la reacción de la celulosa parcialmente acetilada con anhídrido ftálico. La mitad de los grupos hidróxilo de la cadena de celulosa son acetilados, una cuarta parte son esterificados con uno de los grupos ácido ftálico. Ambos polímeros son utilizados en el recubrimiento entérico de formas farmacéuticas, ya que resiste el pH del jugo gástrico, por lo que se disuelve en condiciones de pH neutro o básico y por lo tanto el principio activo se liberará en el intestino. La película de CAT se disuelve completamente a pH de 5.5 mientras que la de CAP se disuelve en un pH de 6.5. <<Swarbrice J. y Baylor J. C., Vol. V, p190 >>

El acetato ftálato de celulosa es insoluble en agua, alcoholes, hidrocarburos e hidrocarburos clorados y solubles en un número de ésteres, cetonas éteres cíclicos y varias mezclas de solventes.

El Acuateric[™] es una dispersión coloidal de partículas látex, la cual esta formada por un polímero sólido o semisólido de moléculas esféricas de acetato ftálato de celulosa con un diámetro promedio de 1 micra. Una dispersión típica de CAP consiste de 10 a un 30 %, con una viscosidad de 50 a 100 cps.

Las ventajas que ofrecen los pseudolátex acuosos son:

- ✓ Las dispersiones acuosas reduce grandemente el problema del solvente.
- ✓ El proceso de manufactura no produce monómeros residuales, inhibidores, iniciadores o catalizadores.

- ✓ La película es muy resistente a fluidos gástricos, pero rápidamente libera el principio activo en el tracto gastrointestinal.

b). Etilcelulosa

La etilcelulosa es sintetizada por medio de la reacción del cloruro de metileno con celulosa alcalina. Los grupos etilo reemplazan a los hidrógenos de los grupos hidrófilos de la celulosa.

La etilcelulosa es poco soluble en agua y muy soluble en solventes orgánicos. Debido a su poca solubilidad en agua, la etilcelulosa ha sido usada junto con otros polímeros solubles en solventes orgánicos tales como metilcelulosa (MC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Los productos de la etilcelulosa son compatibles con muchos de los plastificantes comunes. Los plastificantes ejercen un gran efecto suavizante que otros derivados de celulosa. >>McGinity, 1995, p9<<

El Aquacoat[™] es clasificado tanto látex como pseudolátex, debido a las formas de preparación de esta dispersión polimérica. Un látex es preparado por polimerización en una emulsificación. En contraste un pseudolátex es elaborado a partir de un polímero termoplástico insoluble en agua.

c). Metilcelulosa (MC) e Hidropropilmetilcelulosa (HPMC).

La Metilcelulosa es preparada por medio de la reacción de celulosa purificada en la presencia de sosa cáustica. A su vez, la hidroxipropilmetilcelulosa es producida con el cloruro de metileno y óxido de propileno.

Esta clase de polímeros es uno de los más ampliamente utilizados en todas las proporciones, su concentración esta limitada únicamente por su viscosidad. Varios tipos son también solubles en sistemas binarios de solventes orgánicos-agua. El sistema de solventes más usado es la mezcla de cloruro de metileno con etanol.

El grado de espesor esta relacionado con las propiedades específicas del producto y su forma química.

Estos polímeros son neutros, por lo tanto no se complejarán con sales metálicas. <<Swarbrice J. y Baylor J. C., Vol. V, p192 >>

d). Hidroxipropilmetilcelulosa ftálato (HPMCP)

El HPMCP es formado por la esterificación de la hidroxipropilmetilcelulosa con anhídrido ftálico. Este polímero es soluble en agua pura, pero se disuelve en un pH de 5.0-5.5 (valores más bajos que el del acetato ftálato de celulosa y de copolímeros del ácido acrílico).

Es insoluble en agua, pero soluble en solventes orgánicos. El sistema de solventes recomendado es con mezclas de etanol y agua.

El HPMCP es usado para el recubrimiento entérico, sin embargo, también se puede utilizar como un recubrimiento para enmascarar malos sabores para tabletas y gránulos.

En formas de liberación sostenida con polímeros tales como HPMC y/o celulosa, el porcentaje de HPMC es del 6-10%. >>McGinity, 1995, p357<<

e). Acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)

Es un derivado de la HPMC que tiene una buena compatibilidad con plastificantes. Se disuelve en un rango de valores de pH arriba de 5. Las características de los HPMCAS están relacionadas con los niveles de sustituyentes, dos sustituyentes succinol y grupos acetilo.

La hidrófobicidad de este polímero aumenta conforme el contenido de succinol decrece o el contenido de acetil aumenta.

Debido a las características anteriores, los HPMCAS tienen una buena resistencia al jugo gástrico, por lo que se puede utilizar en el recubrimiento entérico y también en preparaciones de liberación prolongada. >>McGinity, 1995, p355<<

f). Hidroxipropilmetilcelulosa Acetato Succinato (HPMCP).

Este polímero es insoluble en agua a altos pH's debido a la presencia de grupos carboxilo. La solubilidad es a pH's de 5- 7. Esto permite la disolución de la película en el tracto gastrointestinal.

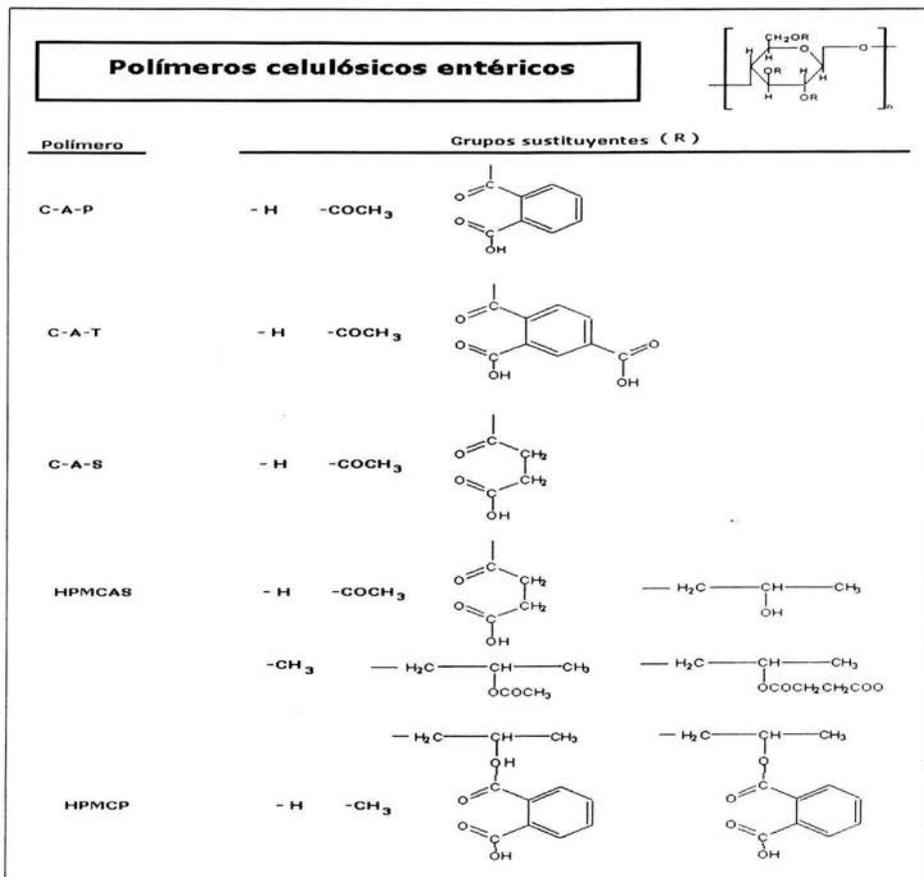
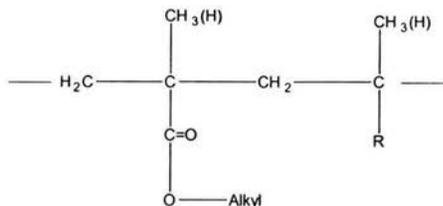


Figura 14.- Derivados de celulosa utilizados en el recubrimiento de película entérico. >>McGinity, 1997, p389<<

5.1.3 Derivados acrílicos.



Productos	R	Sustitución molar	Función
Copolímeros del ácido metacrílico Eudragit L100-55/L100/S100	-COOH	0.3-0.5	Gastrorresistente Enterosoluble
Copolímeros del aminoalquil metacrilato Eudragit E 100	-COO-CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂	0.5	Gastrosoluble Permeable PH>5
Copolímeros del amoniometacrilato Eudragit RL 100/ RS 100	-COO-CH ₂ -CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0.5-0.1	Permeable
Copolímeros del éster metacrílico Eudragit NE 30D	-COO-CH ₃	0.3	Independiente

Tabla 2.- Principales polímeros derivados del ácido acrílico utilizados en el recubrimiento de película farmacéutico. >>Lehmann K. 1996, p15 <<

Los polimetilmetacrilatos (PMMA) tienen además de una buena apariencia, una alta fuerza de tensión al rompimiento, dureza combinada con una baja gravedad específica, y una excelente estabilidad bajo condiciones de estrés del medio ambiente, como luz, agua y oxígeno.

Su alta calidad es debido a una rigidez en su estructura molecular, la cual está compuesta de cadenas continuas de átomos de carbono en forma de columna, la cual es además estabilizada por grupos metilo. Los poliacrílatos son suaves y adherentes en contraste a la dureza de los polimetacrílatos. Este tipo de polímeros son muy resistentes a la hidrólisis.

Los polimetacrílatos han sido modificados con el tiempo para mejorar las propiedades de dureza y porosidad.

Dentro de los polimetacrílatos para uso farmacéutico se encuentran:

a). *Copolímeros del ácido metacrílico*

Los copolímeros de MMA y EA como éster compuesto con ácido metacrílico es usado en el recubrimiento entérico debido a que contienen grupos carboxílicos que son transformados a grupos carboxilato en el rango de pH de 5-7 por la formación de sales con bases o aminas. En agua pura y ácidos diluidos forman películas insolubles resistentes a jugos gástricos. También su permeabilidad al vapor de agua es baja, así forman capas efectivamente aisladas. La disolución depende de su contenido de grupos carboxílicos. Todos los productos son elaborados por una polimerización de la emulsión en agua, y los polvos sólidos son obtenidos por rociado seco. Dentro de este tipo de copolímeros se encuentran:

- Eudragit[®] LD 30D, L100-55, L100, S 100. El Eudragit[®] L y S son polímeros aniónicos que llevan grupos carboxilo. Son insolubles en un medio ácido y por lo tanto resistentes al fluido gástrico, y se

disuelven únicamente en el medio neutro o ligeramente alcalino del intestino.

- El Eudragit[®] L 30D es un copolímero del ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. La dispersión también contiene laúril sulfato de sodio y polisorbato 80 como emulsificantes. La película de este polímero es insoluble en el fluido gástrico, pero soluble a pH's arriba de 5, por lo que es usado como recubrimiento entérico. Debido a la transición vítrea del polímero ($> 60^{\circ}\text{C}$) el plastificante es adicionado después del recubrimiento. Se recomiendan como plastificantes al polietilenglicol, ésteres de ácido cítrico, dibutil ftálato.

b). Copolímeros del éster metacrilato

Los productos de este grupo son neutros o polímeros débilmente catiónicos e insolubles en agua pura, ácidos diluidos, soluciones buffer o fluidos digestivos sobre el rango de pH fisiológico. El poli(EA-MMA) 2:1 (Eudragit[®] NE 30D) es producido como un látex acuoso por la polimerización de la emulsión. También dentro de este grupo de polimetacrilatos se encuentran los tipos de Eudragit RL 30D, RL 100, RS 30D, RS 100.

- El Eudragit[®] NE 30 D es un copolímero neutro basado en etil y metil ésteres del ácido metacrílico. La dispersión también contiene surfactante no iónicos y ponoxyl 100 como emulsificante, al igual que el Eudragit[®] L 30D forma películas insolubles, pero es hinchable a pH's fisiológicos y también conveniente para el desarrollo de productos de liberación controlada. Esta dispersión no necesita de la adición de un plastificante debido a su temperatura de transición vítrea ($>8^{\circ}\text{C}$). Sin embargo requiere de un antiadherente para minimizar su adherencia durante la operación

del recubrimiento y el almacenamiento de los productos recubiertos.

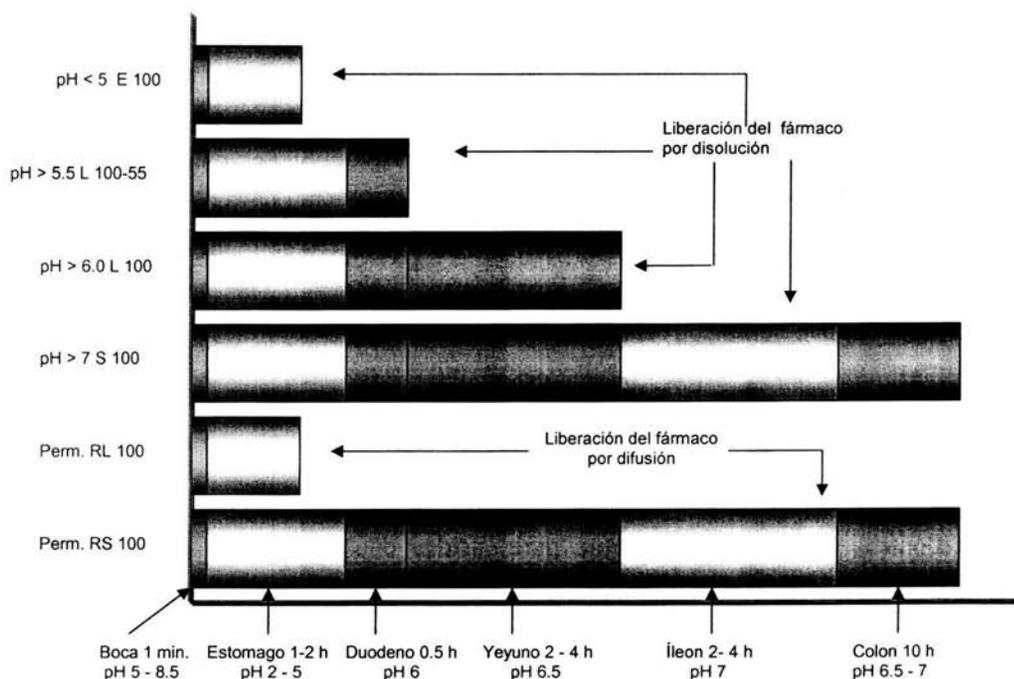


Figura 15.- Comportamiento de las películas a base de Eudragit® en el tracto digestivo. >>Lehmann K., 1996, p 9<<

Los polímeros de ácido acrílico tales como Eudragit[®] RL y RS son insolubles en agua en el rango de pH entérico, pero se hinchan en fluidos digestivos independientemente del pH, en éste estado son permeables al agua principios activos disueltos.

Eudragit[®] RL 30 D y Eudragit[®] RS 30D, tienen un bajo contenido de grupos cuaternario de amonio. La densidad catiónica de la columna del

polímero es de 1 por 20 unidades repetidas para el RL y de 1 por 40 para el RS. Estos polímeros no son solubles, pero son hinchables a pH fisiológicos y por lo tanto son convenientes para el recubrimiento de liberación sostenida. El Eudragit[®] RL 30D y el Eudragit[®] RS 30D contienen ácido sórbico como preservativo. Las dispersiones de estos polímeros son frecuentemente usadas en combinación con otros aditivos solubles en agua para formar la película que tiene la permeabilidad deseada del principio activo. Debido a la transición vítrea de los polímeros, sus dispersiones son plastificadas antes de la operación del recubrimiento. Los plastificantes recomendados son polietilenglicol, triacetina, dibutilftálato y ésteres del ácido cítrico.

Los polimetacrílatos neutros son farmacológicamente inactivos. Para su uso en formas de liberación prolongada del ingrediente activo, pueden ser fijados en polímeros insolubles en agua, por medio de la compresión de tabletas junto con polvos del polímero.

El más usado es el Eudragit[®] E 30D, el cual es una laca acrílica. El Tipo E se refiere a la forma principal del recubrimiento: formas orales, como: comprimidos, grageas y cápsulas.

El polímero catiónico Eudragit[®] E 100 lleva grupos amino. Su película es, por lo tanto, insoluble en un medio neutro o saliva, pero se disuelve por la formación de sales en el medio ácido del fluido gástrico. La película se disuelve completamente en el estómago y libera el principio activo. Este polímero tiene un peso molecular de 800 000 y no contiene plastificantes. Se aplica en forma de dispersión acuosa al 30 %.

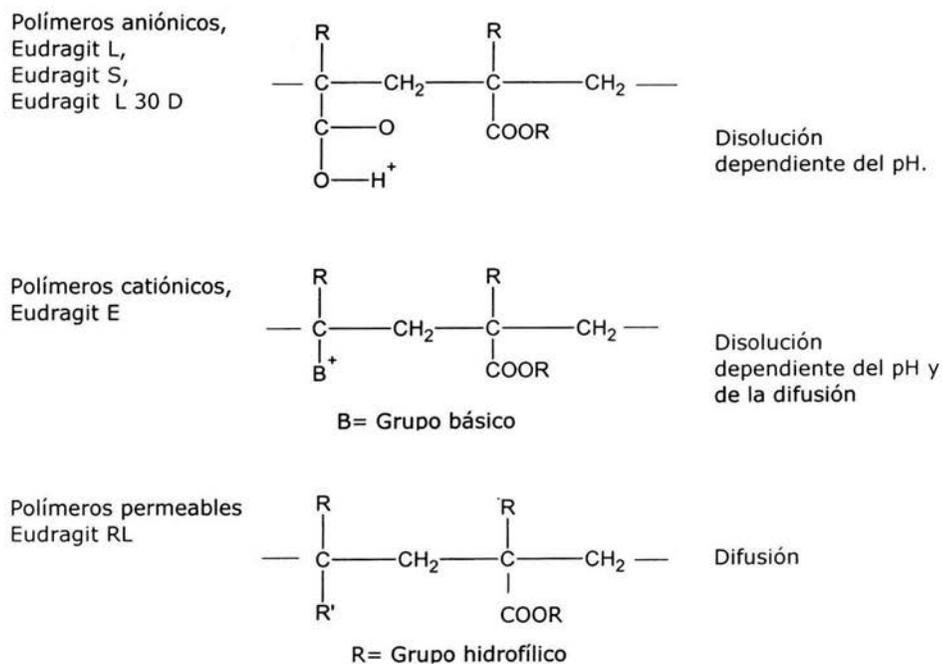


Figura 16 .- Polímeros derivados metacrílicos para el recubrimiento de película. <<Molina E., 1991, p84 >>

El Eudragit[™] E 30D es insoluble en agua e hinchable y permeable en jugos gástricos.

La permeabilidad del recubrimiento con Eudragit[™] E 30D es independiente del pH, lo que significa que la liberación del principio activo es independiente de las variaciones individuales y de las condiciones del tracto digestivo.

La temperatura mínima para formar la película de Eudragit[™] es de 25° C.

Otro derivado acrílico que se ha reportado como material de recubrimiento es el Carbopol®. El Carbopol® es un polímero del ácido acrílico, el cual tiene la característica de formar hidrogeles en agua o

soluciones alcalinas debido a su hidratación de los grupos carboxilo en su estructura. Debido a esta propiedad, el Carbopol® ha sido utilizado como matriz en suspensiones y cremas para uso externo, o como bioadhesivo en formulaciones bucales, nasales y rectales. También ha sido utilizado en sistemas matriciales junto con Hidroxipropilmetilcelulosa. Muramatsu y colaboradores han reportado la utilización del Carbopol® como material de recubrimiento en formulaciones de liberación controlada. <<Maramatsu M. y Col., 2000, Pp 77-83>>

5.1.4 Derivados vinílicos

a). Polivinil pirrolidona (PVP)

Es un homopolímero de la N-vinilpirrolidona. Sus pesos moleculares son mayores de 40 000; es miscible en alcohol, cetona, etilenglicol y glicerina e inmisible en éter y benceno.

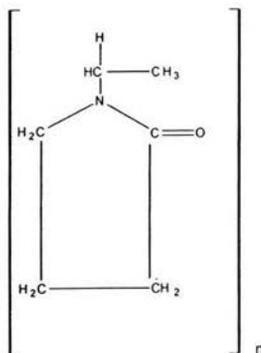


Figura 17.- Formula de la N-vinilpirrolidona

Las películas formadas con este polímero son lisas, transparentes, resistentes y adherentes, pero también son higroscópicas; por esta razón van acompañadas de un polímero de recubrimiento.

b). Polímeros de acetato de vinilo

Son resinas sintéticas, transparentes, obtenidas por medio de la polimerización del acetato de vinilo.

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

Su combinación con polímeros recubridores, permiten el retardo de la liberación del principio activo.

5.1.5 Derivados lácticos

El ácido poliláctico es nombrado como poli (α -hidroxi) ácido. Es uno de los polímeros biodegradables utilizado en la industria farmacéutica. <<Frisbee S. McGinity J. W., 1994, pp355-363>>. El ácido láctico esta presente en el cuerpo humano como un producto del metabolismo de los carbohidratos bajo condiciones anaerobias.

Los polímeros del ácido láctico son producidos utilizando dos diferentes tipos de reacciones: una condensación o una adición. Los poliésteres de bajo peso molecular son producidos por una condensación, y los polímeros de ácido láctico son mejor producidos por una adición.

Los poli(DL-lácticos) son hidrófobicos e insolubles en agua.

La preparación de los pseudolátex biodegradables se realiza por medio de la solvatación del polímero en solvente adecuado para formar una emulsión de aceite en agua. A través de la evaporación del solvente pierde la fase

interna con agitación ligera, por lo que las nanoesferas son precipitadas fuera en la fase acuosa.

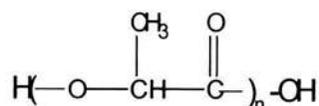


Figura 18.- Fórmula de los poli(DL-láctidos).

En la fabricación de este tipo de pseudolátex es muy importante el tamaño de las nanoesferas y la distribución del peso molecular. El tamaño de las nanoesferas del polímero determina la efectividad del surfactante en la estabilización de la partícula. Estos pseudolátex son estabilizados con surfactantes no iónicos.

5.1.6 Derivados del Silicio

Los derivados del silicio juegan un papel muy importante en sistemas de liberación controlada y en sistemas de liberación transdérmica. Actualmente las dispersiones látex de elastómeros de silicón se utiliza en el proceso de recubrimiento de película.

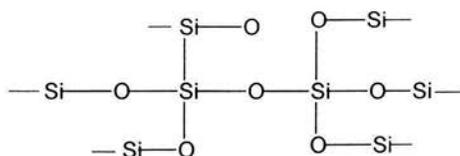


Figura 19.- Fórmula de los alcoxisilanos.

Los elástomeros de silicón son hechos por una emulsificación de un hidróxi polidimetilsiloxano (PDMS) un alcoxisilano y lauril sulfato de sodio en agua. Esta emulsión es homogeneizada y puesta en una resina de intercambio iónico donde el laúril sulfato de sodio es cambiado a laúril sulfato de sodio hidrogenado y el alcoxisilano es dimerizado, después se neutraliza la emulsión con hidróxido de sodio, formando un látex de silicona con una pequeña cantidad de laúril sulfato.

5.1.7 Glicoles

El Compritol ®888 ATO (behanato de glicerol), ha sido reportado como un material de recubrimiento fusión.

Una combinación de la mucina con el polietilenglicol (PEG), ha sido estudiada como un agente de recubrimiento el lisosomas que contienen insulina. <<Iwana K y Col. 1997, pp.195-201>>

5.1.8 Principales formulaciones comerciales utilizadas en el recubrimiento de película. >><http://www.pformulate.com.htm><<

Polímero	Nombre comercial	Fabricante	Aplicaciones
Derivados de celulosa			
Celulosa Acetato Ptaláto (CAP)	Aquacoat® CPD Dispersión acuosa al 30% CAP NF Eastman	FMC Eastman	Recubrimiento de película entérico.
Etilcelulosa	Aquacoat® ECD Dispersión acuosa al 30% Aqualon ® Dispersión acuosa al 25% Surelease® Dispersión acuosa al 25%	FMC FMC FMC	Formando una barrera contra la humedad y calor, Recubrimiento para enmascarar sabor y liberación sostenida Liberación sostenida. Liberación sostenida.
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Sepifilm® LP Hypromellose® Methocel® Opadry ®, también contiene hidroxipropilcelulosa (HPC) y metilcelulosa (MC)	SEPICC Colorcon	De liberación inmediata. Como recubrimiento barrera / sellante contra la humedad. Recubrimiento estético y recubrimiento barrera a la humedad.

Hidroxipropilcelulosa (HPC)	Klucel ® EF Y LF	Hercules	Mejora la adhesión de la tableta o sustrato, reduce la incidencia del rompimiento de la película.
Celulosa Microcristalina y Carragenina	LustreClear®	FMC	Para la obtención de un recubrimiento estético y enmascarar sabor.
Derivados acrílicos			
Polímeros aniónicos del ácido metacrílico y metacrilatos con un grupo - COOH	Eudragit ® L 100-55 ó ACRYL-EZE ® Eudragit ® L 30 D-55 Eudragit ® L 100 Eudragit ® S 100 Eudragit ® FS 30D	Degussa Colorcon	Recubrimiento entérico (liberación en el duodeno a pH de 5.0). Recubrimiento entérico (liberación en el yeyuno, a pH's > 6.0). Recubrimiento entérico (liberación en el intestino a pH's de 6.0 a 7.5). Recubrimiento entérico para liberarse en el colon (pH de 7.0)
Polímeros catiónicos con grupos dimetilaminoetil amonio	Eudragit ® E 100 Eudragit ® E P O	Degussa	Recubrimiento para enmascarar sabor Recubrimiento para enmascarar sabor

Copolímeros del acrilato y metacrilato con grupos amonio cuaternario	Insolubles y de alta permeabilidad Eudragit ® RL 30D Eudragit ® RL PO Eudragit ® RL 100	Degussa	Recubrimiento de liberación sostenida
	Insolubles y de baja permeabilidad Eudragit ® RS 30D Eudragit ®RS PO RS 100		Recubrimiento de liberación sostenida
Copolímeros del acrilato y metacrilato con grupos amonio cuaternario en combinación con carboximetilcelulosa	RD 100	Degussa	Recubrimiento para enmascarar sabor.
Derivados vinílicos			
Polivinil Acetato Ptálate (PVAP)	Sureteric®	Colorcon	Recubrimiento entérico.
Derivados naturales			
Carragenina	LustreClear ®, también contiene Celulosa Microcristalina	FMC	Recubrimiento estético y para enmascarar sabor.
Shellac	EmCoat ® 120 N Marcoat ® 125	Emerson Resources	Recubrimiento para enmascarar sabor y recubrimiento entérico.

5.2 Plastificante

Son sustancias adicionadas a la formulación de recubrimiento para proporcionarle flexibilidad a la película, reduce el riesgo de agrietamiento y mejora la adherencia de éste al sustrato.

Muchos de los polímeros para el recubrimiento de película de formas farmacéuticas son quebradizos o frágiles en condiciones de temperatura y humedad ambiente, es por eso que la adición del plastificante es esencial para lograr un recubrimiento efectivo sin defectos de agrietamiento.

Los plastificantes son adicionados a soluciones o dispersiones poliméricas para incrementar la flexibilidad del polímero. El plastificante puede también bajar la viscosidad, temperatura de transición vítrea (T_g) o modulo elástico del material polimérico. Estos efectos son el resultado de la capacidad del plastificante al debilitar las atracciones intermoleculares poliméricas e incrementar el volumen libre del polímero. Esto permite a las moléculas moverse más fácilmente incrementando así la flexibilidad. Los plastificantes reducen la fragilidad, mejoran el flujo, y mejoran la flexibilidad de las cadenas del polímero. Además, también incrementa el grosor, fuerza y resistencia del recubrimiento.

Un modelo para la explicación del efecto del plastificante considera que, las pequeñas moléculas del plastificante se colocan entre las macromoléculas de las sustancias y reducen las fuerzas de atracción entre sí, de tal forma que las fuerzas de atracción entre las moléculas y las pequeñas moléculas del plastificante son más pequeñas que las existentes entre las mismas macromoléculas. >>Molina E., 1991, p94>>

Los plastificantes son adicionados para inducir y mejorar la coalescencia de las partículas coloidales del polímero en una película homogénea por las temperaturas de transición vítrea (T_g) y mínima para la formación de la

película (TMF), y mejorar las propiedades mecánicas de la película. Para látex de metacrilato aniónicos, el agente dispersante (agua) actúa como un plastificante temporal, así la (TMF) de la dispersión acuosa de éste tipo de polímeros son bajos en comparación con las temperaturas de transición vítrea del polímero.

Una efectiva plastificación resultará en una disminución de la temperatura de transición vítrea (T_g). Por debajo de esta temperatura, el polímero existe en un estado vítreo que es caracterizado por una estructura en la cual el movimiento de las cadenas del polímero es mínimo, y por arriba de esta temperatura, el polímero se encuentra en estado elástico, el cual esta caracterizado por regiones en las cuales incrementa el movimiento de las cadenas del polímero y por lo tanto también aumenta su elasticidad.

Factores ambientales como temperatura, luz y humedad pueden tener una gran influencia sobre la estabilidad y propiedades físico - mecánicas de muchos materiales. Aquellos cambios en las propiedades del polímero pueden ser perjudiciales y llevar a velocidades de liberación del fármaco impredecibles.

Los plastificantes son frecuentemente adicionados a la solución y dispersiones de recubrimiento para mejorar las propiedades mecánicas de la película polimérica en estado seco e influir en la permeabilidad y liberación del fármaco.

Se reconocen dos tipos de plastificación: la plastificación externa e interna. En la plastificación interna una sustancia es adicionada a la estructura del polímero y puede ser fisicoquímicamente asociada a su estructura, la cual reduce la cohesión. La externa consiste en adicionar un plastificante a la solución filmógena para modificar las características de la película. La copolimerización se conoce como la plastificación interna, los

polímeros acrílicos, vinílicos y el estireno pueden ser rápidamente copolimerizados, pero requieren de una plastificación externa.

La plastificación externa se obtiene por modificación del polímero durante su fabricación.

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

Un plastificante es una sustancia no volátil, con alto punto de ebullición cuyas propiedades físicas y mecánicas no cambian cuando se adiciona a otro material. >>Lieberman H., 1990, p104<< Los plastificantes más comúnmente utilizados en el recubrimiento de película son:

- 1.- Alcoholes polihídricos : Propilenglicol, glicerol, y polietilenglicoles.
- 2.- Esteres de acetato : Gliceril triacetato (Triacetin), trietil cítrato, acetil trietil citrato.
- 3.- Esteres de ftálato : Dietil ftálato.
- 4.- Glicéridos : Monoglicéridos acetilados.
- 5.- Aceites : Aceite de castor y aceite mineral.

5.3 Solventes

La selección apropiada de solventes depende de los siguientes factores:

>>Molina E., 1991, p41 <<

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

Además de los factores anteriores también se debe considerar que el solvente tenga la capacidad de formar soluciones con el polímero elegido. Se debe determinar si se formaron soluciones verdaderas o si son principalmente dispersiones macromoleculares. Banker determinó que la solución polimérica óptima produciría la extensión máxima de cadenas, produciendo películas con una fuerza de cohesión grande y así mejorar las propiedades mecánicas. >>McGinity, 1997, p16-19<<

Un método para determinar las interacciones entre el polímero y el solvente, y ayudar en la selección del solvente más conveniente para un polímero dado, es por medio del parámetro solubilidad. Esto se basa en tratamiento teórico de la ecuación de energía libre como la propone Hidebrand y Scout, la cual se expresa como:

$$\Delta H_m = V_m \left[\left(\frac{\Delta E_1}{V_1} \right)^{1/2} - \left(\frac{\Delta E_2}{V_2} \right)^{1/2} \right]^2 \phi_1 \phi_2 \quad (7)$$

Donde ΔH_m = calor general de la solución (J/mol).

V_m = volumen total de la solución (lt).

ΔE = energía de vaporización de cualquiera de los componentes del sistema (J/mol).

ϕ = fracción de volumen de cualquiera de los componentes.

La expresión $\Delta E/V$ es frecuentemente llamada como energía de densidad cohesiva, es la solubilidad y es equivalente a $(\Delta E/V)^2$ en la ecuación anterior. Si $\phi_1 = \phi_2$, entonces $\Delta H_m = 0$. Así, en la ecuación de energía libre.

$$\Delta F = \Delta H_m - T\Delta S \quad (8)$$

Donde ΔF es en cambio de energía libre, T es la temperatura absoluta, y ΔS es la entropía de la mezcla. La energía libre es ahora dependiente de la entropía de la mezcla. Existe un largo incremento en la entropía cuando un polímero se disuelve.

Una función del solvente es asegurar una buena deposición del polímero sobre la superficie del sustrato. Si se obtiene una buena adherencia y coherencia de la película, la volatilidad del solvente es un factor importante. En la formulación final, el solvente seleccionado representa un compromiso entre cinética termodinámica y factores de volatilidad y resulta en una mezcla de solventes existente.

Se debe de poner atención en los cambios de proporción de la mezcla de solventes durante el proceso de aplicación, ya que el polímero puede ser precipitado antes de que se forme una película cohesiva. La solubilidad del polímero en el solvente restante no podría ser suficiente para asegurar que las propiedades óptimas de la película sean obtenidas. En este caso, esto es

esencial para usar una mezcla de solventes azeotrópicos⁷ cuya composición no cambie con la evaporación.

Los principales solventes utilizados son el etanol y alcohol isopropílico.

En el estudio de la compatibilidad entre solventes se consideran medidas de concentraciones como la Concentración Mínima Admisible (MAC), además su toxicidad y combustibilidad (tabla 3).

Solventes	Punto de ebullición (°C)	Perfil de evaporación	Calor de vaporización (J/g)	Presión de vapor a 20°C	MAC (mg/m)	Temp. de Ignición (°C)
Etanol	78.3	8.3	855	59	1000	425
Éter etílico	34.6	1.0	374	587	400	170
Isopropanol	82.0	11.0	667	43	400	425
agua	100.0	60.0	2264	17.5	--	--

Tabla 3 .- Propiedades fisicoquímicas de los principales solventes utilizados en el recubrimiento de película. >>Molina E., 1992, p92>>

⁷ **Azeotrópo** Un azeotrópo es una mezcla de líquidos que se comportan como un compuesto puro, es decir, al iniciarse su destilación lo hace con un punto de ebullición constante y el destilado posee una composición definida. Si se destila una mezcla azeotrópica, el vapor que destila tiene la misma composición que el líquido, por lo que no es posible separar sus componentes. >><http://www.eis.uva.es/organica/practicas/practica2.pdf>

5.4 Opacantes y colorantes

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

Se utilizan generalmente para dar uniformidad al colorante aplicado en la película. Se recomienda pasar el opacante por tamiz para eliminar impurezas.

Los opacantes son inertes y no son tóxicos. Son utilizados en la formulación para recubrir en un rango de 0.1 al 1 %.

Las características de opacidad están relacionadas directamente con la proporción de contraste (definido como la proporción del valor Y para una película medida sobre un fondo negro (Y_b) y un valor similar medido sobre un fondo blanco (Y_w). Así:

$$\text{Proporción de contraste} = Y_b / Y_w \times 100. \quad (9)$$

Colorantes que tienen una proporción de contraste con valores entre 100 exhiben excelentes propiedades de opacidad, mientras que aquellos valores que se acercan a 0 son casi transparentes teniendo pobres propiedades de opacidad.

La opacidad es influida por:

1. La luz reflejada en la interface polímero/ pigmento, la cual a su vez es influida por diferencias entre los respectivos índices de refracción del polímero y del pigmento.

2. La cantidad de luz absorbida (longitud de onda) sobre el colorante.

Los colorantes son incluidos en muchas de las formulaciones del recubrimiento de película para mejorar la apariencia e identificación visual del producto recubierto. Su uso depende de las propiedades físicas del colorante.

Algunos colorantes utilizados en el recubrimiento de película son:

- Colorantes solubles en agua (Amarillo No. 5 FD& C y Azul no. 2 FD&C).
- Lacas de aluminio.
- Otras lacas (Rojo No. 6 D & C).
- Pigmentos inorgánicos (ejemplo dióxido de titanio, óxidos de hierro, sulfato de calcio, carbonato de calcio).

El dióxido de titanio es utilizado como pigmento blanco. También se utiliza el dióxido de hierro. La adición de talco o eteátrato de magnesio es recomendable, ya que permite que el pigmento sea distribuido uniformemente en el comprimido.

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

Los pigmentos son los más utilizados para proporcionar color al recubrimiento, pero debido a la introducción de tecnología acuosa, se han utilizado también colorantes solubles en agua. Sin embargo los pigmentos han persistido debido a las ventajas que proporciona:

- Aumenta el contenido de sólidos de la solución de recubrimiento afectando fuertemente la viscosidad (particularmente ventajoso en el recubrimiento de película).

- Mejora las propiedades protectoras del recubrimiento contra la humedad.

Debido a que los pigmentos consisten de partículas pequeñas, se necesita de un gran esfuerzo para asegurar que las partículas se encuentren dispersas en el líquido de recubrimiento.

El tamaño de las partículas del pigmento al interior de la película afectarán sobre el color percibido y puede influir sobre la rugosidad de la superficie del recubrimiento. >>Lieberman, 1990, p104-106<<

5.5 Antiestáticos

Son sustancias que neutralizan las cargas presentes en la solución de recubrimiento durante el recubrimiento de película; las cargas se neutralizan por medio de la recirculación de las partículas presentes en la solución recubridora. >>Molina E., 1991, p102<<

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

5.6 Agentes de Adherencia

Son agentes que tienen la propiedad de adherir la película sobre la superficie a recubrir.

Los más utilizados son los polietilenglicoles (PEG 4000 o 6000). Estos se adicionan a la formulación de recubrimiento en cantidades variables. >>Molina E., 1991, p103<<

5.7 Agentes de alisado

Estos agentes se usan para obtener un aspecto brillante de los comprimidos recubiertos. >>Molina E., 1991, p103>>

Se utilizan soluciones diluidas de ácido esteárico o polietilenglicol 6000.

5.8 Aromatizantes (Edulcorantes)

Estos agentes se emplean de acuerdo a las formas farmacéuticas específicas y a las propias características de los aromatizantes. >>Molina E., 1991, p102>>

Existen tres formas de adicionarlos:

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

Los edulcorantes más utilizados son azúcar o derivados de sacarina. Generalmente son insolubles en la solución de recubrimiento; la solución depende del tamaño de partícula presente en la solución de recubrimiento, el tamaño debe de ser menor a 50 μ .

6.0 FACTORES INVOLUCRADOS EN LA FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

6.1 Aumento en el tiempo de contacto.

El tiempo de contacto se refiere al tiempo en el cual una capa de película se coloca sobre el núcleo a recubrir, se conoce también como " setting up ", y en donde las moléculas del polímero totales o en parte son capaces de mantener una buena difusión y orientación. >>Molina E., 1991, p45>>

6.2 Incremento en la temperatura de contacto

La temperatura esta directamente relacionada con la cohesión⁸.

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

Se debe controlar la temperatura, ya que un aumento en la temperatura puede causar la formación de descapelamiento en el comprimido o bien el desarrollo de hoyos en la superficie, provocados por la evaporación del solvente a altas presiones de vapor y causar calentamiento en la superficie de la película. Un incremento en la temperatura aumenta la facilidad de adhesión entre la película del polímero y el sustrato. >>Molina E., 1991, p45>>

⁸ **Cohesión** Fuerza presente entre la formación de la película y las moléculas del polímero.

Es la fuerza que tiene la propiedad de unir las superficies continuas con algún material, en un plano molecular o submolecular, para formar un enlace firme, el cual provoca cierta resistencia en el punto de contacto. >>Molina E., 1991, p45>>

Para que el proceso de coalescencia de la película tenga lugar y se forme adecuadamente, la temperatura del sustrato tiene que ser muy cercana a la T_MF. <<Vecchio C. y Col., 1997, Pp345-349>> Una película no puede ser formada a una temperatura muy por arriba de su T_g⁹, ya que la velocidad de evaporación no puede superar la difusión del agua entre las partículas del polímero a la superficie, y esto evita el desarrollo de las fuerzas capilares requeridas para la deformación de las partículas. <<William R. O. y Col., 2000, pp243-252.

6.3 Presión de contacto

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

La presión y el tiempo de contacto dependen del tipo de solvente utilizado para la preparación de la solución de recubrimiento, para que forme películas cohesivas, que mantengan una buena difusión entre las moléculas del polímero de recubrimiento y entre las moléculas de las capas de películas adicionadas. >>Molina E., 1991, p46>>

⁹ T_g Temperatura de transición vítrea: Temperatura por debajo de la cual un material es duro y quebradizo, y por encima de la cual, el material es flexible. >>McGinity, 1997, p17<<

6.4 Variación en el espesor de la película de recubrimiento

Las fuerzas cohesivas (fuerzas del tipo radial, definidas como trabajo requerido para separar uniones de capas de la película) en función al espesor o volumen sigue una función de cero orden, que depende solo de las propiedades químicas del polímero formador de la película.

En el recubrimiento acuoso es necesario aplicar una película más gruesa, para tener una mayor resistencia a jugos gástricos (en el caso del recubrimiento entérico), que en el recubrimiento orgánico, debido a que con el aumento del grosor disminuye la permeabilidad de la película. <<Thoma K. y Col., 1999, pp. 39-50>> y <<Raffin T. y Col., 1996, pp. 247-252>>

En el caso del recubrimiento de liberación controlada se ha observado que un aumento en el grosor del recubrimiento retrasa la liberación del fármaco. <<Chen B. H. y Lee D. J., 2002, pp25-42>>

6.5 Química del polímero

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

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

La teoría de cohesión en películas poliméricas es compleja, la cual involucra la difusión y el orden molecular del polímero. En general la fuerza cohesiva de un polímero cristalino amorfo (vítreo)¹⁰ de uso farmacéutico depende de la concentración, polaridad, estructura y peso molecular del polímero. >>Molina E., 1991, pp 49-52>>

6.6 Estructura del polímero

Un alto orden molecular y cristalinidad de un polímero indica que este mantiene una gran estructura cohesiva (compactación) y una gran fuerza cohesiva (cristalinidad)¹¹.

Existen fuerzas intermoleculares que producen la cohesión; los enlaces por puente de hidrógeno producen la cristalinidad. Los grupos polares disminuyen la difusión molecular, los grupos polares fuertes y los enlaces puente de hidrógeno (radicales -OH Y -COOH) son grupos sustituyentes de la celulosa, sustituyen a los grupos carboxilo que contienen los polímeros lineales acrílicos o -CO-NH- grupos de poliamidas o polipéptidos, estos son distribuidos a lo largo de la cadena produciendo cadenas en orden lateral (figura 20). >>Molina E., 1991, pp 49-52>>

¹⁰ **Amorfo** Que no posee un ordenamiento determinado. Los polímeros son amorfos cuando sus cadenas están entrelazadas de cualquier manera. Los polímeros son *no* amorfos cuando sus cadenas se encuentran alineadas en cristales ordenados.

¹¹ **Cristal** Masa de moléculas dispuestas de modo prolijo y ordenado.

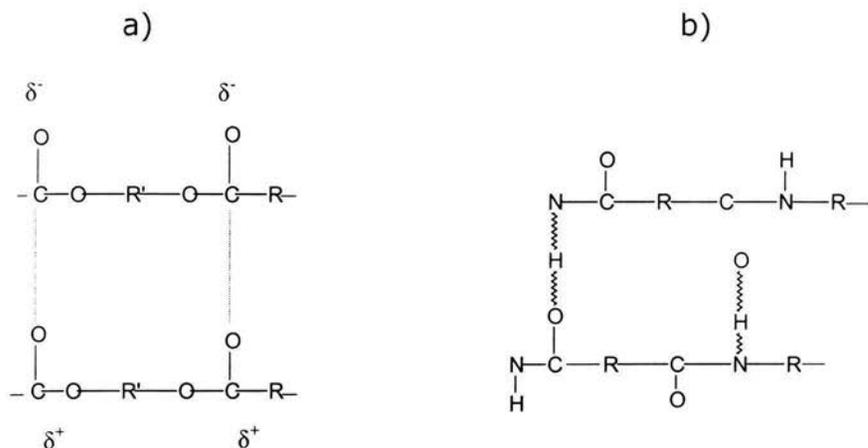


Figura 20.- Cadenas en orden lateral. Centros cristalinos en la película. a) Poliéster: cadena de orden lateral, con fuerzas de interacción dipolar. b) poliamida, cadenas en orden lateral con enlaces por puente de hidrógeno. <<Molina E., 1991, p 50>>

Los grupos polares se encuentran en las cadenas laterales y estos permiten que se efectúe la cristalinidad, lo cual también depende de la distribución del peso molecular, estereoquímica, química del polímero y de sus estructuras.

Los polímeros monocristalinos tienen estructura en forma irregular, como los copolímeros de dos o más sustituyentes alrededor de las cadenas del polímero. Excepciones de polímeros atácticos¹² son los grupos polivinilalcoholes los cuales cristalizan, debido a la presencia de grupos sustituyentes como por ejemplo $-\text{CH}_2$, $-\text{CHOH}$, $-\text{CF}_2$ y $-\text{C}=\text{O}$. Los polímeros atácticos tienden a cristalizar aunque éstos no son cristalinos.

Los polímeros amorfos y cristalinos, poseen características que tienden a desorden, tales como configuración de grupos voluminosos, los cuales tienen

un espacio lineal individual de macromoléculas que permiten formar una estructura ordenada, con una cadena rígida o con sustituyentes polares.

La estructura del polímero describe la relación existente entre la imposición lateral ordenada-desordenada o el desplazamiento del polímero de cadena lineal o grupos de cadenas en una estructura particular del polímero y la relación de la cristalinidad generada de la estructura. El grado de orden de la cadena molecular al paso del desorden de las películas polimérica depende del método de aplicación de la película, sistema de solventes, fuerzas en la película y propiedades mecánicas. La dureza y la rigidez de la película son favorecidas con orden de cadena grande.

La cristalinidad es independiente del peso molecular, pero se relaciona directamente con la rigidez, flexibilidad, permeabilidad y fragilidad de la película.

a) Interacciones del polímero con el fármaco a recubrir

La interacción del polímero con el fármaco puede provocar daños que van desde una pobre formación de la película hasta una ineffectividad del fármaco; esta interacción se puede dar de diferentes formas. Por ejemplo, Schmid y Co., observaron que el Aquacoat ECD formaba una mezcla eutéctica¹³ en el recubrimiento del ibuprofeno. <<Schmid S., y Col., 2000, Pp35-39>>. Por otra parte, Sarisuta y Co., encontraron una interacción entre la eritromicina y varios polímeros (derivados de la celulosa), esta interacción se dio entre el grupo amino y el grupo carboxilo de los polímeros ácidos y el átomo de Nitrógeno de la eritromicina. <<Sarisuta N. y Col., 1999, Pp 109-118>>

¹² **Atáctico** Un polímero es atáctico cuando sus grupos pendientes se encuentran dispuestos sin ningún orden a lo largo de cadena polimérica.

¹³ **Mezcla eutéctica** La palabra eutéctico proviene del griego que significa "fundir fácilmente". Una mezcla eutéctica es aquella en la cual se obtiene un punto de fusión más bajo, que el de cada uno de los componentes por separado.

6.7 Efecto del solvente

Durante la disolución de una sustancia macromolecular las fuerzas cohesivas entre el soluto de las macromoléculas son neutralizadas por uniones con las molécula del solvente (solvatación). Se manifiesta la solvatación cuando recubrimientos de película polimérica son aplicados a los sustratos en forma de dispersiones coloidales en sistemas de solventes orgánicos.

Los polímeros utilizados en recubrimientos de película son generalmente polielectrólitos polifuncionales que contienen una cadena polimérica carbonada no polar, la cual contiene sustituyentes polares a lo largo de la cadena. Dependiendo del pH de la solución acuosa al cual los grupos funcionales se ionizan y de la velocidad de ionización, el recubrimiento polimérico puede producir una rápida o lenta desintegración.

Los grupos funcionales en un polímero lineal se ionizan durante la disolución y los grupos con carga se repelen en presencia de otros grupos con la misma carga, dando como resultado un acortamiento en la cadena del polímero. Así, el efecto de solvatación o la interacción entre las macromoléculas del polímero cargado y las moléculas del solvente polar, se pueden ver incrementadas con el aumento de carga de la cadena. Al aumentar la solvatación aumenta la viscosidad debido a la unión de las moléculas del solvente con las moléculas del polímero, esta unión depende de la configuración y del ordenamiento espacial del polímero.

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

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

6.8 Solvatación

Los copolímeros presentan un problema especial de solubilidad, ya que tienen un monómero no polar y un monómero polar, ejemplos de estos son estireno, alcohol vinílico, copolímero¹⁴ de ácido acrílico, etileno, anhídrido maléico y copolímeros de ácido acrílico. Un solvente solo o de polaridad intermedia no es efectivo para copolímeros solos o para mezclas de dos o más copolímero, los cuales difieren en su polaridad, por lo que para una mayor solubilidad se utilizan mezclas de solventes. >>Molina E., 1991, p54>>

Los factores que afectan las propiedades de solubilidad son el grado de sustitución, la polaridad de los sustituyentes y la estereoisomería espacial de los sustituyentes. La solubilidad de la celulosa en el agua se relaciona con la estructuras resonantes en la cadena de la celulosa con los grupos sustituyentes y los OH- liberados por hidratación. Los grupos con sustituyentes voluminosos pueden unirse más fácilmente a las cadenas, permitiendo la solubilidad en agua, que se lleva a cabo a bajos grados de sustitución.

¹⁴ **Copolímero:** Polímero constituido por más de un tipo de monómero.

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

Algunos métodos físicos pueden ser utilizados para medir la solvatación como por ejemplo las medidas de birrefringencia¹⁵, datos de presión de vapor, calores de vaporización, y el espectrografía de absorción infrarrojo.

La utilización de parámetros como viscosidad intrínseca (η), y la constante de interacción (k'), son herramientas apropiadas para seleccionar los solventes o mezclas de solventes para sistemas poliméricos simples. Estos dos parámetros indican una medida de la capacidad del sistema de solventes para solvatar un polímero. (η) es una expresión de la interferencia hidrodinámica entre el polímero y el solvente, que refleja la capacidad del solvente para hinchar un polímero. (k') es una expresión de la interacción entre las moléculas del polímero disuelto, por lo tanto describe la interacción entre la estructura química del polímero y/o la naturaleza del sistema de solventes independientemente del peso molecular. <<Arwidason H. y Nicklasson M., 1990, pp73-77>>, <<Oliveira W. P., Freire J. T., Coury J. R., 1997, pp 1-9>>

6.9 Concentración de sólidos

Son determinados por el tipo de polímero presente en la dispersión acuosa y las propiedades fisicoquímicas del principio activo presente en la tableta, comprimido o núcleo. En general el contenido de sólidos puede ser

¹⁵ **Birrefringencia** Propiedad de una sustancia a poseer diferentes índices de refracción para diferentes direcciones de polarización.

tan alto como el tiempo de recubrimiento lo permita además de obtener una buena calidad del recubrimiento. Sin embargo bajo ciertas circunstancias, el contenido de sólidos podría alterar el perfil de liberación. A bajas concentraciones de sólidos, existen más capas de recubrimiento, y por lo tanto la película es más continua, lo que produce un recubrimiento más grueso. Una relación entre el contenido de sólidos y la obtención del recubrimiento es dependiente de las condiciones del recubrimiento (tales como temperatura del recubrimiento, velocidad de rociado, etc.).

6.10 Plastificante

Los plastificantes son adicionados a sustancias poliméricas formadoras de la película con la finalidad de reducir la fragilidad; para permitir un buen flujo; impartir flexibilidad; aumentar la dureza; aumentar las fuerzas presentes, tensión a la ruptura y resistencia al impacto de la película polimérica. El mecanismo se basa en la disminución de las fuerzas cohesivas, produciendo así, una disminución en las fuerzas de tensión y en la temperatura de transición vítrea.

Los plastificantes son variables críticas en la formulación del recubrimiento que por una parte facilitan la formación de la película y por otra tienen un gran impacto sobre la calidad de la película. Existen muchos aspectos sobre los plastificantes que influyen, entre los que se encuentran:

a) Naturaleza del plastificante

La hidrofobicidad de un plastificante puede también tener un gran efecto sobre las propiedades de la película debido a las diferencias de partición entre el polímero y agua. Por ejemplo, el trietilcitrato, como un plastificante

altamente soluble en agua, tiene un gran efecto sobre la reducción de la fuerza de punción de la película y un incremento en la elongación de las películas preparadas de Eudragit RS 30 D, donde el plastificante es insoluble en agua.

Plastificantes hidrófobos pueden sufrir reacciones de hidrólisis durante el almacenamiento, mientras que plastificantes hidrofílicos son un poco más estables. Plastificantes miscibles en agua producen películas mecánicamente más fuertes mientras que plastificantes hidrófobos producen membranas que se rompen al contacto con el agua. <<Sastry S. y Col., 1998, pp 175-189>>, <<Lippold B., Gonder W., y Lippold B. H., 1999, pp 27-32.>>, <<Shah N.H. Y Col., 1996, pp 1201-1209>>

b) Tiempo de plastificación

El tiempo de plastificación (tiempo entre la adición del plastificante a la dispersión polimérica y el paso del recubrimiento), es una variable crítica. El tiempo suficiente de plastificación permitirá que éste se separe de la solución del recubrimiento antes de que se disperse sobre el núcleo. En caso contrario un tiempo de plastificación prolongado provocará que el plastificante permanezca en el recubrimiento, desarrollando posibles problemas de estabilidad y de liberación. <<Badmeier R. y Col., 1997, pp 17-26>>, <<Sipman J., Paeratakji O. y Bodmeier R., 1998, pp 191-200>>

Un insuficiente tiempo de plastificación puede alterar negativamente la disolución del sólido recubierto, al presentarse una pequeña disfunción de las atracciones entre la cadena del polímero que causa que el recubrimiento sea quebradizo y posteriormente se rompa. <<Felton L., Forbes T. A. y Moore T. A., 2000, pp 205-210>>

c) Interacción con otros ingredientes de la formulación

Felton y Co., encontraron que a altas concentraciones de surfactante, se emulsifican mayores cantidades de plastificante (permitiendo una mayor distribución del plastificante en la solución de recubrimiento), logrando bajar aún más la temperatura de transición vítrea. <<Felton L., Forbes T. A. y Moore T. A., 2000, pp 205-210>>

La eficiencia de un plastificante esta relacionada con su estructura química e interacciones entre sus grupos funcionales con los del polímero. Por ejemplo, se ha observado una interacción entre el polímero (CAP) y dietilftálato, la cual puede explicarse debido a la similitud en su estructura ya que ambos ingredientes tienen sustituyentes ftálato; esto podría promover la formación de zonas cristalinas, que pueden disminuir la movilidad de las cadenas poliméricas en regiones amorfas. <<Raffin T., Duru C. y Jacob M., 1996, pp 247-252>>, <<Wang C. y Col., 2002, pp 25-42>>

d) Cantidad de plastificante

Bajos niveles de plastificante no pueden superar la resistencia de las esferas látex en la deformación y da como resultado una película discontinua. A bajas concentraciones de plastificante se puede presentar el fenómeno de antiplastificación. La antiplastificación se describe como la inmovilidad de las moléculas del polímero el cual se encuentra adherido a las moléculas del plastificante por fuerzas intermoleculares, como enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals¹⁶, e impedimento estérico; el libre movimiento esta restringido por la movilización de las cadenas del polímero. >>Wang C. y Col., 2002, pp 25-42<<

¹⁶ **Enlaces por fuerzas de Van der Waals** Enlace electrostático débil entre las moléculas de los gases y sustancias volátiles en estado líquido y sólido.

Por otro lado, una alta cantidad de plastificante puede resultar en una aglomeración, pegado y problemas de fluidez causadas por una excesiva suavidad de la película polimérica. En concentraciones mayores al 65% se pueden formar películas con rompimiento películas muy suaves. <<Fernández H. y Fell J. T., 1998, Pp 115-119>> El mejor resultado generalmente es obtenido en el rango de 15-30 %.

La cantidad de plastificante que requiere una formulación que puede ser calculada utilizando una ecuación derivada de Couchman :

$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_1}{T_1} + \frac{w_2}{T_2} \quad (10)$$

Donde w_1 y w_2 son las fracciones de peso del polímero y plastificante en la formulación, T_1 Y T_2 corresponden a las temperaturas de transición vítrea del polímero y plastificante, y T_g es la temperatura de transición vítrea del recubrimiento resultante. << Lieberman, 1998, p152>>

Si la temperatura de transición vítrea del polímero y plastificantes son conocidas, la cantidad de plastificante requerido para lograr la plastificación del polímero a una temperatura dada puede ser calculada.

Variaciones significativas del valor teórico causarán una formación incompleta de la película debido a la insuficiente plastificación o una película gruesa debido a una sobre plastificación.

El plastificante puede ser administrado al sistema látex durante el proceso de preparación donde la plastificación es más consistente y efectiva.

6.11 Emulsificantes

Los emulsificantes o estabilizantes se adicionan a la dispersión acuosa polimérica para estabilizar las partículas dispersadas del polímero. Ellos también ejercen una fuerte influencia sobre las propiedades coloidales de las dispersiones y su correspondiente película. << Lieberman, 1998, p 152>>

Los surfactantes son usados para disminuir la tensión interfacial entre la solución polimérica orgánica y la fase acuosa durante la formación del pseudolátex y así prevenir la aglomeración y coalescencia de las partículas del polímero dispersas durante el almacenamiento. Sin embargo, los emulsificantes también podrían estar presentes en el recubrimiento después del secado, por lo que pueden afectar el proceso de formación de la película y modificar la estructura de la película y sus propiedades de liberación. <<Samani S. M y Col., .1999, Pp 513-516>>

Los estabilizantes siguen en la película como una red independiente o disuelta en el polímero durante la evaporación de la fase acuosa. En otros casos, el estabilizante puede ablandar o hinchar la red y aumentar la formación de la película. Algunos emulsificantes tienen la capacidad de distribuirse en mayores cantidades el plastificante y producir así películas más suaves. <<Felton L., Forbes T. A. y Moore T. A., 2000, Pp 205-210>>

En varios sistemas, los estabilizantes son extraídos fuera de la película, formando extrusiones o blisters sobre la superficie de la película debido a la pobre miscibilidad¹⁷ entre el polímero y estabilizante. Eventualmente, los estabilizantes pueden evaporar muy lentamente o sublimar, extendiéndose sobre la superficie de la película; o también pueden oxidarse para producir moléculas diferentes que tienen una muy buena solubilidad en el polímero. También los emulsificantes pueden residir en la interface entre las partículas, formando pequeñas islas sobre ellos, o difundir hacia las partículas del polímero.

6.12 Aditivos solubles en agua

Los polímeros hidrofílicos, tales como PEG y PVP, tienen un efecto dual sobre las propiedades de la película y la permeación del fármaco. Ellos pueden funcionar como plastificantes y así bajar la Tg de la película y promover la coalescencia de las partículas del polímero. Durante la disolución, estos polímeros tienden a lixiviar¹⁸ fuera de la película y disolverse en el medio liberándose a través de los poros por los cuales las moléculas del fármaco pueden difundir fácilmente. Así, la velocidad de liberación del fármaco depende del tamaño de los poros y del peso molecular de los aditivos. <<Wesseling M., Kuppler F. y Bodmeier R., 1999, Pp 73-78>>

Aditivos solubles en agua son incorporados en el recubrimiento con etilcelulosa para modificar la liberación del fármaco. Algunos ejemplos son: **1)** materiales de bajo peso molecular incluyendo varios azúcares (sucrosa, lactosa, sorbitol), sales (cloruro de sodio, fosfato calcio) y surfactantes como lauril sulfato de sodio o **2)** polímeros hidrofílicos incluyendo polietilenglicol, polivinilpirrolidona y en particular, éteres de celulosa como HPMC.

6.13 Aditivos insolubles en agua

Aditivos insolubles son incluidos en las formulaciones de recubrimiento por una variedad de razones. Una aplicación es el uso de materiales tales

¹⁷ **Miscibilidad** Facilidad con que dos o más líquidos se mezclan en todas las proporciones para formar una fase homogénea simple. >>Pierce, 1978, p25<<

¹⁸ **Lixiviar** Separar por medio del agua u otro disolvente una sustancia soluble de una insoluble.

como esteárateo de magnesio o talco como lubricantes o agentes de separación que ayudan a reducir la aglomeración de partículas recubiertas durante el proceso de recubrimiento. El talco y caolín son los ingredientes más comúnmente usados en el recubrimiento de película.

En general, el agente de separación debe ser inerte con respecto al fármaco y las características de liberación de la película. Las propiedades de superficie, morfológicas e hidrofobicidad; han mostrado ser factores importantes en las propiedades finales de la película.

Substancias inorgánicas de alta densidad, tales como dióxido de titanio, sílica, talco, caolín, etc., son incorporados en formulaciones de dispersiones poliméricas acuosas para aumentar la fuerza de la película, reducir el grosor y mejorar la apariencia del recubrimiento. Una selección de un aditivo inorgánico para una formulación de recubrimiento depende de la compatibilidad química del aditivo con otros excipientes en la formulación, y limitaciones de viscosidad.

Existe una cantidad máxima de aditivos inorgánicos que una formulación de recubrimiento puede tolerar (CPVC). Esta cantidad es conocida como concentración crítica del pigmento, donde el pigmento se refiere a los aditivos inorgánicos y colorantes sólidos. Cuando la concentración del pigmento está debajo de CPVC, el recubrimiento es una película continua en la cual las partículas del pigmento son distribuidas al azar. Por arriba de la CPVC, algunos vacíos son formados en la película debido a una insuficiente cantidad del polímero. Consecuentemente, la película llega a ser localmente discontinua y pierde su fuerza mecánica. Altas concentraciones de pigmentos suspendidos pueden obstruir el rociamiento de la solución, que provoca problemas de sedimentación. <<Crotts G. y Col., 2001, Pp 247-252>>, <<Porter S. C. y Ridgway K., 1982, Pp 5-8>>. Al evaporarse el solvente, la concentración de sólidos aumenta, de tal forma que puede existir una interacción entre los sólidos de la formulación y el sustrato. <<Khan H, Fell J. T. y Macleod G. S., 2001, Pp 113-119>>

7.0 CARACTERÍSTICAS DEL NÚCLEO PARA EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

7.1 Características de los comprimidos a ser recubiertos

Las principales características de los comprimidos que se van a recubrir son los siguientes:

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

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

Para un recubrimiento común se deben utilizar formatos curvos, ya que estos se desplazan más fácilmente y no se adhieren entre sí.

Ejemplos de formatos curvos, son el cóncavo superficial, cóncavo tipo, cóncavo profundo, el ovalado y esférico, estos toman el nombre de los punzones que los forman y por lo cual los comprimidos que resultan de éstos son convexos (figura 21).

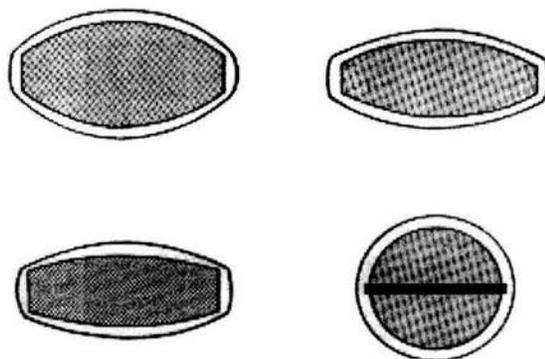


Figura 21.- Formatos curvos comunes recubiertos. >>Helman J., Tomo VI, 1981, Pp. 1767<<

La altura y el radio de la curvatura del comprimido se consideran para efectuar un buen recubrimiento. En la figura 22. se ilustra la importancia de un borde corto, ya que si el segmento de cubierta que lo rellene es espeso, será más frágil y por lo tanto resultara difícil y lento el recubrimiento.



Figura 22.- Influencia de las distintas alturas del borde en el recubrimiento. .

>>Helman J., Tomo VI, 1981, Pp. 1768<<

Tratando de mejorar la zona crítica de curvatura se utilizan punzones de doble radio de curvatura, éstos dan como resultado un buen recubrimiento.

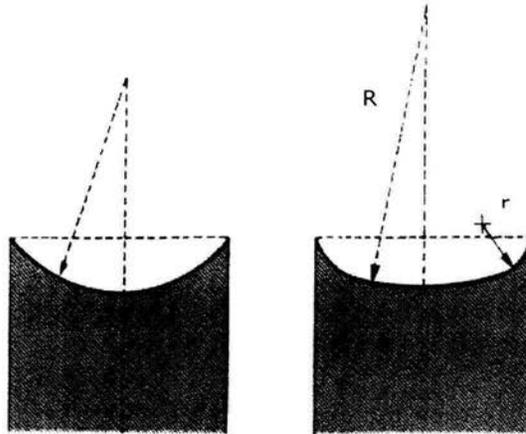


Figura 23.- Punzón de radio normal y de doble radio de curvatura. >>Helman J., Tomo VI, 1981, Pp. 1768<<

Los punzones de doble radio de curvatura tienen un diámetro igual a un punzón común, un radio de curvatura mayor, y el radio secundario del borde pequeño. Utilizando éste da como resultado comprimidos de forma abollonada (borde sin aristas y redondo) que son más fáciles de recubrir, pero debido a sus bordes finos, son frágiles. Figura 24.



Figura 24.- Comprimido recubierto forjado en punzones de doble radio. >> Helman J., Tomo VI, 1981, Pp. 1769<<

Todo punzón cóncavo, destinado a producir comprimidos para recubrir debe cuidarse de manera especial. En primer término, sus bordes se perfilan con facilidad; el uso de tales punzones perfilados, forja piezas defectuosas con un borde periférico que crea dos zonas de valles (Figura 25) de difícil relleno.

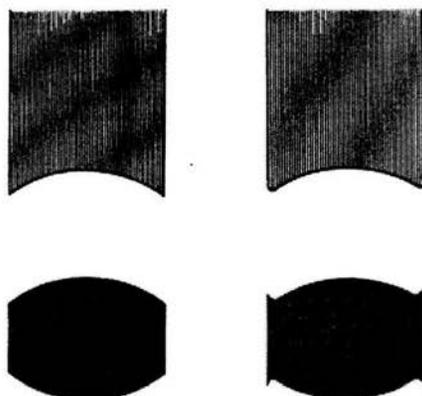


Figura 25.- A) Comprimidos producidos por un punzón adecuado, y B) Comprimidos producidos por un punzón perfilado. >> Helman J., Tomo VI, 1981, Pp. 1769<<

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

En los procedimientos que utilizan bombo, el lote de comprimidos se somete a un despolvoreo previo o rodado y ulterior tamizado. Es importante realizar ensayos de friabilidad para detectar los defectos y corregirlos al realizar la compresión. >> Helman, 1981, Pp.1767-1769<<

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

- 1.- Forma y tamaño del núcleo a recubrir, ya que el tipo de recubrimiento depende de las propiedades intrínsecas del núcleo.
- 2.- Composición del comprimido; referido al tipo de principio activo y a la cantidad del mismo presente en el comprimido.
- 3.- Características físicas del comprimido.
 - a) Superficie: la superficie del comprimido debe ser lisa y no porosa.
 - b) Geometría del comprimido: Debe tener forma esférica (de ser posible) para que ejerzan menos resistencia a las fuerzas mecánicas formadas por el movimiento de rotación de la turbina.
 - c) Otras características físicas que se consideran son: resistencia mecánica, permeabilidad y disolución.

7.2 Características de las partículas a ser recubiertas

Muy pocas partículas poseen propiedades fisicoquímicas adecuadas para el proceso de recubrimiento. Estas propiedades incluyen:

- * Suficiente tensión, compactación, corte, impactación y fuerza de fricción para evitar su destrucción durante el proceso de recubrimiento.
- * Forma esférica para tener un buen flujo y buenas propiedades de flujo en el equipo de recubrimiento.
- * Tamaño y distribución conveniente.

- * Buena densidad para evitar el escape de las partículas del fármaco durante el proceso de recubrimiento.

La porosidad es uno de los factores más críticos en el proceso de recubrimiento con látex, donde el proceso de formación de la película se ve afectado. En el recubrimiento orgánico, los poros son llenados y el área superficial se estabiliza en la primera fase del recubrimiento. El secado intermedio puede ser utilizado para eliminar los solventes residuales y al secar la película se da una estabilización al núcleo. Si las partículas no son estabilizadas con el movimiento del bombo o lecho fluido y continuamente se están formando materiales abrasivos durante el proceso de recubrimiento, la calidad del recubrimiento puede ser afectada. >> Ghebre-Sellassie I., 1994, p 57<<

Cada equipo necesita de cualidades específicas para manejar los núcleos. Para el bombo de recubrimiento, es necesario partículas de gran tamaño (más grandes que 500 μm) y una forma esférica para dar una gran capacidad de deslizamiento en el bombo de recubrimiento, para evitar de ésta forma, la aglomeración y/o agregación debido a una posible ineficiencia del secado y un gran tiempo de contacto entre los núcleos. Los sistemas de recubrimiento por lecho fluido tienen una gran capacidad de expansión, lo que hace necesario que los núcleos tengan una suficiente fuerza y peso, para evitar una excesiva fricción de las partículas del fármaco y succión de las partículas del fármaco por el filtro durante el proceso de recubrimiento. Las mayores ventajas de la utilización de utilizar partículas del fármaco como sustrato son la eliminación del proceso de marcar los núcleos y la obtención de productos con un tamaño menor. El cloruro de potasio y cristales del ácido acetilsalicílico son ejemplos de partículas que han sido recubiertas satisfactoriamente en un bombo o un sistema de lecho fluido.

La preparación de los núcleos puede utilizar diferentes técnicas como la técnica de compactación o tableteado, aglomeración y extrusión-esferonización.

8.0 FORMULAS BASICAS

8.1 Cálculos para determinar la cantidad de recubrimiento

Existen dos métodos para calcular la cantidad de material de recubrimiento a utilizar:

- 1) De acuerdo al área superficial a recubrir y,
- 2) De acuerdo al incremento en masa.

1) De acuerdo al área superficial

La cantidad de material de recubrimiento esta relacionado al área superficial del sustrato. Por esta razón este es expresado en mg de material de recubrimiento por cm^2 del área superficial. El área superficial de varias formas de dosificación farmacéutica pueden ser calculadas de acuerdo a las siguientes formulas, dentro de las cuales se asume que las tabletas tienen una forma cilíndrica:

Tabletas:
$$S = \pi \cdot (d \cdot h + 0.5d^2) (\text{mm}^2) \quad (11)$$

Cápsulas, oblongos:
$$S = \pi \cdot d \cdot h (\text{mm}^2) \quad (12)$$

Formas esféricas:
$$S = \pi \cdot d^2 \quad (13)$$

(microtabletas, pellets, gránulos)

Donde S = área superficial (mm^2), d = diámetro (mm), h = altura (mm)

Si se divide el peso w (mg) entre el área superficial del sustrato S (mm^2), inmediatamente se obtiene la cantidad necesaria en %. Si se especifican cantidades más o menos grandes para ciertas formas de dosificación, se multiplica por la cantidad adicional $A = \text{mg polímero por cm}^2$:

$$\% \text{Recubrimiento} = \frac{S(\text{mm}^2) \cdot A\left(\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}\right)}{w(\text{mg})} \quad (14)$$

2) De acuerdo al incremento en masa

La cantidad del material de recubrimiento de acuerdo a esta técnica, en base al incremento de masa que tendrá la tableta o forma farmacéutica con el material de recubrimiento.

Por ejemplo: Se desea recubrir un lote de 5 kg de comprimidos cuya masa promedio es de 300 mg. La fórmula de recubrimiento propuesta es la siguiente:

Ingrediente de la formulación	% P/P	% sólidos	Cantidad necesaria (g)
Aquacoat® CPD 30	50		
Cotolene	2		
Plastificante	4		
Agua	44		
Suma total	100		

Si la cantidad recomendada a aplicar es tal para generar un incremento de la masa del 7%. ¿Cuáles son las cantidades necesarias de cada ingrediente de la formulación?.

Si el Aquacoat® esta en una concentración al 30%, entonces la cantidad de sólidos en esta formulación se puede calcular:

$$\begin{array}{rcl} 30 \text{ g} & \longrightarrow & 100\text{g} \\ x & \longleftarrow & 50\text{g} \end{array} \quad x = 15 \text{ g}$$

Por lo tanto, si se desea un incremento del 7% sobre un comprimido de 300 mg:

$$\begin{array}{rcl} 300 \text{ mg} & \longrightarrow & 100 \% \\ x & \longleftarrow & 7 \% \end{array} \quad x = 21 \text{ mg}$$

De esta forma, la cantidad de sólidos totales en la formulación es de 21%. La cantidad de sólidos del plastificante y Citolene permanecen en un 2 y 4%, respectivamente.

$$\begin{aligned} \text{Número de comprimidos} &= \text{masa del lote} / \text{masa del comprimido} \\ &= 5\,000 \text{ g} / 0.3 \text{ g} = 16,666.66 \text{ comprimidos} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Cantidad requerida por lote} &= (\text{Cantidad requerida por comprimido}) \times \\ &\quad (\text{número de comprimidos}). \\ &= (21 \text{ mg}) (16,666.66 \text{ comprimidos}) = \\ &= 350,000 \text{ mg} = 350 \text{ g de sólidos por lote.} \end{aligned}$$

Si cada 100 g de formulación contienen 21 g de sólidos:

$$\begin{array}{rcl} 100 \text{ g} & \longrightarrow & 21 \text{ g de sólidos} \\ x & \longleftarrow & 350 \text{ g de sólidos} \end{array} \quad x = 1666.66 \text{ g de formulación}$$

Para determinar las cantidades necesarias de cada ingrediente de la formulación para el lote se realizan los siguientes cálculos:

Cantidad de Aquacoat® CPD 30:

$$\begin{array}{l} 1666 \text{ g} \longrightarrow 100\% \\ x \longleftarrow 50\% \end{array}$$

$$x = 833 \text{ g de Aquacoat® CPD 30}$$

Cantidad de Plastificante:

$$\begin{array}{l} 1666 \text{ g} \longrightarrow 100\% \\ x \longleftarrow 4\% \end{array}$$

$$x = 66.6 \text{ g de plastificante}$$

Cantidad de Citolene:

$$\begin{array}{l} 1666 \text{ g} \longrightarrow 100\% \\ x \longleftarrow 2\% \end{array}$$

$$x = 33.3 \text{ g de Citolene}$$

Cantidad de agua:

$$\begin{array}{l} 1666 \text{ g} \longrightarrow 100\% \\ x \longleftarrow 44\% \end{array}$$

$$x = 733 \text{ g de agua}$$

Finalmente, las cantidades necesarias de cada ingrediente son:

Ingrediente de la formulación	% P/P	% sólidos	Cantidad necesaria (g)
Aquacoat® CPD 30	50	15	833
Citolene	2	2	33.3
Plastificante	4	4	66.6
Agua	44	-	733
Suma total	100	21	1666

8.2 Fórmulas a base de celulosa

8.2.1 Aquacoat®

El Aquacoat® es una dispersión de etilcelulosa elaborada por el método de evaporación del solvente¹⁹.

El Aquacoat® es una dispersión de etilcelulosa. Contiene del 29 al 32% de sólidos, lauril sulfato de sodio y alcohol cetílico como estabilizante. La etilcelulosa esta presente en una dispersión como partículas esféricas en un rango de tamaño de partícula de 0.1 - 0-3 micras. El pH de la dispersión esta en el rango de 4 a 7 y la gravedad específica es de 1.025 a 1.040.

El Aquacoat® no contiene plastificantes, lo que hace necesaria la plastificación antes de su uso para asegurar la formación apropiada de la película. Algunos plastificantes convenientes para esta formulación son dibutilsebacate, dietiltálato, trietilcitrato, tributilcitrato y triacetina. El Aquacoat® contienen dispersiones de color con base de alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio, u opacantes (dióxido de aluminio). El colorante debe ser mezclado primero con agua o soluciones poliméricas solubles en agua, con agitación para formar suspensiones que sean lentamente adicionadas a una solución de Aquacoat® plastificada. La adición directa de los colorantes a la formulación de Aquacoat® causa que la dispersión se coagule.

¹⁹ **Evaporación del solvente:** La preparación de psedolátex por esta técnica se realiza de la siguiente forma: primero es mezclado en un solvente orgánico inmisible en agua y luego mezclado con una fase acuosa que contiene un surfactante y/o estabilizante. La mezcla es emulsificada para formar una emulsión del tipo aceite en agua o/w (polímero como fase interna). Finalmente, el solvente orgánico es eliminado a altas temperaturas y/o reducción de la presión para formar un psedolátex.

Debido a que los colorantes tienden a incrementar la permeabilidad del agua de la película, son utilizados en formulaciones en el recubrimiento de liberación controlada o sostenida. Es decir la película de Aquacoat® es la capa interior que tiene contacto con el núcleo y la que controla la velocidad de liberación del fármaco, y el colorante es la capa exterior.

Ya que las películas de etilcelulosa son insolubles en el pH fisiológico, este tipo de recubrimiento es utilizado en formas farmacéuticas de liberación sostenida. Sin embargo, pueden adicionarse polímeros solubles en agua y otros excipientes para una formulación de recubrimiento gastrosoluble, que puede ser utilizado para productos de liberación rápida y para enmascarar malos sabores.

Los puntos clave en una formulación de Aquacoat® son:

- 1).- El alto contenido de sólidos de polímeros insolubles en agua
- 2).- Baja viscosidad
- 3).- La inclusión de un surfactante aniónico, y
- 4).- El pH de la dispersión.

Componente o propiedad	Especificación
Sólidos totales	29-32 %
Contenido de etilcelulosa	24.5-29.5 %
Lauril sulfato de sodio	0.9-1.7 %
Componente o propiedad	Especificación
Alcohol cetílico	1.7-3.3 %
PH	4.0-7.0 %
Viscosidad	NMD 150 cps
Metales pesados	NMD 10 ppm
Tot. Microbios anaerobios	NMD 100 cfu/g
Tot. Hongos y levaduras	NMD 20 cfu/g

Tabla 4.- Especificaciones del Aquacoat®. NMD = no más de. >>McGinity, 1997, p85<<

8.2.2 Aquateric®

El Aquateric® esta compuesto de CAP (63-70%), Pluronic F-68, Myvacet 9-45, Y Polisorbato 60. El producto contiene no más del 4% de ácido ftálico libre y el contenido de humedad es menor al 15%.

Formula de recubrimiento	Sólidos secos (g)	Suspensión (g)	%p/p sólidos secos en la película
Polvo de Aquateric	850.0	850.0	72.1
Triacetina	297	297.5	25.2
Tween 80	8.5	8.5	0.7
Cotolene-PG naranja	23	50.9	2.0
Agua purificada	----	6653.1	---
	<hr/> 1179.0	<hr/> 7860.0	<hr/> 100.0

Tabla 5.- Formula de recubrimiento del Aquateric®. El porcentaje de sólidos es del 15% peso / peso (p/p). >>McGinity, 1997, p45>>

El Aquateric® es un pseudolátex del polímero CAP. Este polvo es reconstituido en agua con una agitación suave del coloide original.

La dispersión de Aquateric es preparada por un proceso de polimerización por emulsificación²⁰ donde el polímero CAP es convertido en un látex. El

²⁰ **Polimerización por emulsificación:** Esta forma de preparación de látex se divide en 3 fases: 1) Iniciadores que generan radicales libres en la fase continua (agua), en la presencia de monómeros y surfactantes que comienzan la reacción de polimerización. La polimerización procede rápidamente en la fase acuosa a través de la formación de radicales oligoméricos; 2) Los monómeros y radicales oligoméricos intermediarios pueden ser capturados por las partículas del polímero, de esta forma, la polimerización continua dentro de las partículas del polímero, lo cual hincha el polímero e incrementa su tamaño y; 3) La concentración del monómero disminuye drásticamente y la reacción se asemeja a una de orden cero.

tamaño de partícula es menor a 1 micra de diámetro. El líquido es convertido a polvo por medio del método de rociado seco, el resultado es el polvo de Aquateric[®], el cual puede ser fácilmente redispersible en agua con un tamaño de partícula cerca del original.

En dispersiones poliméricas acuosas es necesario la adición de una agente dispersante ya que sin este, las partículas del látex CAP podrían coalescer durante el rociado seco.

8.2.3 Opadry[®]

En el recubrimiento de película convencional se utiliza el Opadry[®], el cual es un sistema diseñado para una preparación rápida de soluciones de recubrimiento de película que permite facilitar la aplicación del recubrimiento para una gran variedad de formas de dosificación oral, utilizando diferentes tipos de equipo de recubrimiento y un amplio rango de condiciones del proceso.

El sistema Opadry[®] es una combinación de polímeros, plastificantes y en algunos casos pigmentos, esto es en una forma seca y concentrada; que bajo reconstitución en un medio acuoso produce un recubrimiento de película. La selección de los ingredientes de la formulación de Opadry[®] dependerá de los siguientes factores:

- Ingrediente activo y su concentración. Ya que el ingrediente activo podría reaccionar con el recubrimiento.
- Excipientes y sus concentraciones. Su interacción con la película podría afectar en la adhesión sobre la superficie del sustrato.
- Características físicas de la tableta o sustrato. La porosidad del núcleo puede afectar la adhesión de la película.
- Forma y tamaño de la tableta o sustrato.

El Opadry® es un polvo diseñado para una fácil reconstitución en agua. Los ingredientes que puede llevar son los siguientes:

- **Polímeros:** Incluyen la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y metilcelulosa (MC).
- **Plastificantes:** Deben de tener un alto grado de compatibilidad y habilidad para interactuar con el polímero utilizado. Algunos ejemplos son: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, glicol y triacetina.
- **Pigmentos:** Son componentes insolubles en agua, lo cual incluye lacas de aluminio o pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro y dióxido de titanio.

Las soluciones de Opadry® son preparadas normalmente en una concentración de sólidos del 15%, pero el contenido de sólidos puede variar dependiendo de la formulación particular de Opadry® y su uso.

La preparación de la solución de Opadry® puede realizarse en dos etapas:

- 1).- Dispersión del polvo en agua
- 2).- Hidratación del polímero

8.2.4 Sureteric®

Es un sistema diseñado para el recubrimiento entérico de formas de dosificación. Es una mezcla de poli(vinil acetato ftálate), plastificantes y otros ingredientes.

El Sureteric® es un sistema menos flexible que el Opadry®. La película de Sureteric® inhibe la liberación del principio activo en el fluido gástrico, pero permite su liberación en el tracto intestinal, ya que la solubilidad del Sureteric® es a un pH aproximado de 5. Debido a que la columna de la estructura es de vinil, los poli(vinil acetato ftalato) son hidrofílicos.

Sureteric es un polvo seco e inodoro, diseñado para su reconstitución y suspendido en agua.

El contenido del Sureteric® es el siguiente:

- 1) Polímero. Poli(vinil acetato ftalato) el cual es insoluble en agua.
- 2) Plastificante. Polietilenglicol.
- 3) Otros. Residuos en ignición del 16-24%.

Debido a que el almacenamiento de las suspensiones para el recubrimiento entérico, puede ser una variable potencial, la dispersión de recubrimiento del Sureteric® debe de ser preparada justo antes de su uso.

La preparación empieza con la dispersión del polvo en agua con ayuda de un mezclador, seguida de una filtración de la solución para eliminar los aglomerados de polvo, una vez preparada la suspensión, debe ser agitada lentamente durante el proceso de recubrimiento para prevenir la formación de material suspendido.

El Sureteric es aplicado sobre un aumento del 5-10% del peso del sustrato, dependiendo de las características de éste.

8.2.5 Surelease®

Es un líquido blanco lechoso, con un olor a amonio característico. Contiene etilcelulosa, ácido oleico, dibutilsebacate o ésteres de ácidos grasos e hidróxido de amonio. El contenido de sólidos es de 24-26%. Su pH es de 9.5-11.5 y gravedad específica de 1.00-1.05.

El surelease® es una dispersión polimérica totalmente plastificada de etilcelulosa que da perfiles de liberación del fármaco reproducibles.

Los ingredientes que contiene son los siguientes:

- 1) Polímero. Etilcelulosa la cual es utilizada para sistemas de liberación controlada, además forma una barrera impermeable. Debido a su insolubilidad en agua, forma una dispersión en el sistema Surelease®.
- 2) Plastificantes. Dibutilsebacate, ácidos grasos esterificados, y ácido oleico. Durante el proceso de manufactura son incorporados en las partículas del polímero dispersado para lograr un nivel consistente y efectivo.
- 3) Otros. Agua amoniacal, para la estabilización del polímero dispersado y como vehículo del sistema.

El surelease® esta disponible en dos formas, E-7050 Y E-7-19010. La formulación E-7050, contiene etilcelulosa, dibutil sebacate, ácido oleico e hidróxido de sodio; la forma E-7-19010, etilcelulosa, aceite de coco, ácido oleico e hidróxido de sodio; ambos tipos con una concentración de sólidos del 24 al 26%.

El surelease[®] es manufacturado por el método de inversión de fases²¹. Esta formulación es una dispersión acuosa de etilcelulosa completamente plastificada, por lo que no necesita la adición de plastificante antes de su aplicación.

El surelease[®] forma una membrana virtualmente insoluble alrededor del núcleo del fármaco. El fármaco deberá difundirse a través de la membrana y los alrededores del fluido.

El prolongado mezclado no afecta los perfiles de disolución y la velocidad de liberación es mantenida uniforme. Para facilitar el rociado puede reducirse la cantidad de sólidos del 25 al 15% por la adición de agua destilada. Los perfiles de disolución no son afectados por el pH.

8.3 Fórmulas a base de Eudragit[®]

8.3.1 Fórmula para un recubrimiento de desintegración rápida

Este tipo de recubrimiento es utilizado para proteger el sustrato de daños como la abrasión, rompimiento, deformación. La protección es también contra influencias como daños durante el transporte y almacenamiento (humedad, fluctuaciones de temperatura), además de que la película puede tener color.

²¹ **Inversión de fases:** La inversión de fases es un proceso en el cual el polímero y plastificante primero sufren una fusión caliente y son subsecuentemente combinados con ácidos grasos de cadena grande en un extrusor para formar una mezcla homogénea. Se adiciona una solución alcalina con bajo una fuerte para formar una emulsión del tipo agua en aceite w/o. Conforme más solución alcalina sea adicionada, la inversión de fases ocurre, y se forma una dispersión del polímero en agua (emulsión del tipo o/w).

Aún con películas de únicamente 0.1-0.5 cm² tiene una función protectora.

Los emulsificantes no necesariamente incrementan la permeabilidad de dispersiones acuosas.

Cuando se desea una rápida desintegración, deben utilizarse núcleos fácilmente hinchables, debido a que éstos son capaces de romperse en agua, aunque no sean solubles, por lo que difunden a través del recubrimiento.

El recubrimiento es relativamente delgado, de 5-50 m de grosor. Por lo tanto es importante aplicarse uniformemente en la superficie de la tableta. Todas las sustancias formadoras de la película son aplicadas por rociado. Debido a su alta viscosidad, la solución polimérica tiene que ser diluida para tener una concentración de sólidos del 5-10%.

Dispersiones acuosas muestran una baja viscosidad (15-40 % sólidos), por que serán fácilmente procesadas. Durante la operación de rociado, el núcleo debe de estar ligeramente húmedo, pero no mojado. Un rociado fino asegura una ligera humedad de los núcleos y por lo tanto un secado rápido. Una excesiva abrasión puede provocar la pérdida de la función del recubrimiento de película.

En la siguiente tabla se muestra una formula representativa de Eudragit de rápida liberación:

Materiales	% Peso (g)
Eudragit E30D	25
Talco	5.75
Dióxido de Titanio	5.75
Pigmento	5.75
Poliwax	2.25
Sal sódica de CMC	1.5
Tween 80	0.75
Silicone ASE 2 (antiespumante)	0.05
Lactosa	15
Agua	44.5

Tabla 6: Composición representativa de una formulación acuosa a base de Eudragit de rápida desintegración. >>McGinity, 1997, p237<<

8.3.2. **Fórmula a base de Eudragit para un recubrimiento entérico**

Los polímeros entéricos se disuelven generalmente en pH's entre 5.5 y 6.5, para evitar la desintegración prematura en el estómago, pero que asegure una rápida liberación del fármaco en el tracto intestinal. Los recubrimientos con Eudragit L 30 D-55 aplicados como dispersión, o de Eudragit L 100-55 en la forma de solución orgánica, se disuelven en pH's mayores a 5.5. Películas de Eudragit L 100 comienzan a disolverse a pH's de 6.0.

a) Fórmula a base de Eudragit L 100-55. El polímero es adicionado lentamente bajo agitación en la cantidad especificada de agua (a temperatura ambiente). Se debe de evitar una formación excesiva de espuma. Después de 5 minutos, se debe adicionar el hidróxido de sodio con agitación, alrededor de 5 minutos.

Para evitar incrementar la viscosidad de la suspensión del polímero durante la adición de hidróxido, se debe de incrementar la velocidad de agitación. La agitación continua durante 30 minutos, y la dispersión debe de ser pasada a través de una malla de 0.2 mm. Si tuviera mucho aire la emulsión, puede adicionarse Simeticona 10 minutos antes de que cese la agitación.

Los demás ingredientes (glicerol, monoestearato, etc.) son suspendidos y homogeneizados en agua. Si esta formulación es adicionada de acuerdo a este proceso, debe de adicionarse una pequeña cantidad de polisorbato 80 antes de la homogeneización (aproximadamente en 40% de monoestearato de glicerol), mejorando la emulsificación de éste último.

Material	Cantidad (g)
1. Dispersión	
Eudragit L 100-55	1,755 g
Solución de NaOH al 4% (1N)	585
Agua	3,510
2. Suspensión de pigmento	
Trietilcitrato	175
Monoestearato de glicerol	35
Agua	3,940
	10,000
Contenido de sólidos	19.9%
Contenido de polímero	17.6%

Tabla 7: Formula básica para recubrimiento entérico. Suficiente para aproximadamente 35 Kg de núcleos de tamaño de partícula Φ 0.8 mm (200 mg de peso) o aproximadamente 10-15 kg de pellets (Φ 0.5-1.2 mm).
>>Eudragit®, Basic formulation coating enteric, p8>>

8.3.3. **Formulación a base de Eudragit para un recubrimiento de liberación prolongada.**

Los polímeros acrílicos como Eudragit RL Y Eudragit RS son insolubles en agua en todos los rangos de pH, pero hinchables en los fluidos intestinales independientemente del pH. En su estado de hinchamiento son permeables al agua y disuelven el fármaco. Los grupos hidrofílicos dentro del polímero controlan la absorción del agua, el grado de hinchamiento y la permeabilidad de la película. Los fármacos de esta manera son envueltos y gradualmente disueltos por la penetración del agua y difunden a través de la membrana del polímero, por lo tanto aseguran un perfil de liberación tardía.

Material	Cantidad (g)	%
Eudragit RL 30 D (dispersión 30%)	160	1.20
Eudragit RS 30 D (dispersión 30 %)	1,440	10.60
Trietilcitrato	96	2.30
Talco	240	5.90
Emulsión antiespumante	10	0.06
Agua	2,154	79.94
	4,100 g	100.00 %
Polímero	480 g	
Aditivos		338 g
Contenido total de sólidos	20%	

Tabla 8: Formulación básica de Eudragit RL / RS para una forma de liberación tardía. >>Eudragit, Examples of formulation of process technology for sustained-release dosage forms, p13<<

9.0 MÉTODOS DE RECUBRIMIENTO DE PARTÍCULAS

Varios de los métodos de recubrimiento de película, también son aplicados en la técnica de microencapsulación o viceversa. Los métodos de recubrimiento de película son muy diversos, los hay desde la utilización de aparatos muy complejos (proceso lecho fluido) hasta el uso de métodos mecánicos como la agitación (polimerización) para obtener el recubrimiento. Sin embargo los más utilizados en tabletas son el de lecho fluido y rociado seco. >>Lieberman, 1990, p161-193>>

9.1 Proceso de lecho fluido

La fluidización es definida como una operación donde un polvo sólido es capaz de comportarse como un líquido. Esto se logra haciendo pasar una corriente de fluido en forma ascendente a través de un lecho de polvo. A velocidades de flujo bajas, las partículas se encuentran como un lecho empacado, sin embargo, conforme se incrementa la velocidad de flujo se produce una caída de presión del fluido a través del lecho debido a la fricción con las partículas.

Al punto donde las partículas ya no son soportadas por las partículas adyacentes sino que son soportadas completamente por el fluido, se le denomina velocidad mínima de fluidización.

Para aplicaciones farmacéuticas, es deseable que la velocidad del aire introducido a un equipo de lecho fluido, sea mantenida a un nivel mínimo de fluidización.

El equipo de fluidización es utilizado para procesos de secado, granulación y recubrimiento. El equipo de fluidización esta constituido por una columna vertical estrecha en la parte inferior y más ancha en la parte superior.

El recubrimiento por fluidización se produce al suspender las partículas que forman el núcleo en un lecho de aire, al mismo tiempo que se atomiza sobre ellas la solución de recubrimiento. La película se forma por evaporación del solvente, el cual es eliminado por el aire que sale del sistema.

El procedimiento se realiza en un cilindro metálico y el aire se introduce desde el fondo. Los comprimidos ascienden hasta cierta altura para después caer por gravedad y reiniciar el ascenso. >>Lieberman, 1990, p161-193>>

9.2 Rociado seco

Otro proceso que es muy utilizado para el recubrimiento de película es el rociado seco, y del cual existe un gran número de equipos para realizarlo. Este procedimiento consiste en atomizar el material que se encuentra en estado líquido (como solución o dispersión), en forma de finas gotas sobre una corriente de aire caliente. Cuando las pequeñas gotas del líquido toman contacto con el aire a mayor temperatura, se produce una rápida evaporación del solvente, formándose una fina película del material de recubrimiento que se encuentra disuelto en él. >>Lieberman H., 1990, 173<<

En el recubrimiento de partículas por medio del método por rociado seco, se puede utilizar una gran variedad de materiales, los cuales son empleados para encapsular líquidos o sólidos.

En el caso de líquidos, éste debe de ser emulsificado primero, donde el material de recubrimiento se encuentra en la fase continua de la emulsión y el líquido será recubierto, presentándose en la fase dispersa. La emulsión

esta sujeta al proceso de rociado seco y el solvente que se encuentra en la fase continua será eliminado. El formador de la película será depositado sobre la superficie de las partículas dispersas. El producto resultante es un polvo que contiene al líquido encapsulado.

El mismo procedimiento es utilizado para el recubrimiento de sólidos. Sin embargo, en este caso, primero se prepara una suspensión de partículas sólidas en una solución que contenga el material de recubrimiento. La eliminación del solvente durante el rociado seco deposita el material de recubrimiento sobre la superficie de las partículas sólidas.

10.0 EQUIPO PARA EL RECUBRIMIENTO

El diseño de los bombos para el recubrimiento ha sufrido varias modificaciones a lo largo de su historia y con el avance la tecnología, ha avanzado además en el cumplimiento con las GMP's.

El actual equipo de recubrimiento puede contener alguno o varios de los siguientes sistemas:

- ⇒ Bombos de recubrimiento
- ⇒ Lecho fluido
- ⇒ Equipo para el manejo de aire (incluyen intercambiadores de calor)
- ⇒ Tanques contenedores (incluyendo mezcladores)
- ⇒ Equipo de liberación (p. ej. Bombas)
- ⇒ Sistemas de aplicación de líquidos (atomizadores)
- ⇒ Sistemas de control
- ⇒ Sistemas de monitoreo
- ⇒ Sistemas para el tratamiento de residuos (limpiadores, equipo para recolectar el solvente)

10.1 Bombos convencionales

El término de bombos convencionales fue usado para aquellos que son esféricos, hexagonales o en forma de pera.

La simplicidad del diseño los hizo muy populares. El secado del producto es realizado por medio de la aplicación de aire caliente sobre el bombo.

Las desventajas de los primeros bombos, provocó una baja calidad en el recubrimiento, por lo que se realizaron diferentes modificaciones a estos equipos.

El recubrimiento se realiza con un bombo esférico perforado, el cual tiene implementado un sistema de rociamiento acompañado con la introducción de aire en la parte alta de las perforaciones y sale por movimiento de rotación en parte inferior del bombo (figura 26).

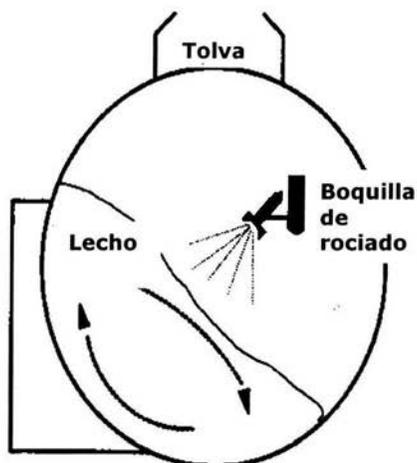


Figura 26.- Esquema de un bombo perforado. <<McGinity J., 1997, p293 >>

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

Este equipo utiliza la técnica de rociado, del cual existen dos tipos:

- 1) Rocío hidráulico: Donde el líquido de recubrimiento es bombeado bajo presión a una boquilla de rocío, y la atomización del líquido ocurre como si emergiera por un orificio muy pequeño.
- 2) Rocío de aire: En este sistema el líquido es bombeado a bajas presiones o en algunos casos sin presión. El líquido es atomizado mediante la introducción de aire por compresión, el cual está en contacto con la corriente del líquido que pasa sobre el orificio de la boquilla

La técnica de rocío permite la atomización de gotas finas de la solución de recubrimiento hacia las tabletas que se encuentran en continuo movimiento, que permite un rápido secado. Las soluciones son adicionadas al bombo mediante un proceso de rocío continuo e intermitente.

En el recubrimiento con lacas, las condiciones de secado se determinan con la introducción de aire lento y con una liberación de aire rápida mediante un proceso de rocío intermitente.

El equipo de recubrimiento convencional permite el recubrimiento de azúcar, recubrimiento acuoso y recubrimiento orgánico. En este equipo se pueden recubrir tabletas y otras formas farmacéuticas sólidas, dependiendo del tipo de bombo y de su geometría.

Debido a que los primeros equipos de recubrimiento convencional presentaban problemas de eficiencia de secado, mezclado y problemas de evaporación del solvente, se realizaron diferentes modificaciones a estos equipos que llevó al desarrollo otros.

10.2 Bombos convencionales modificados

Una de las modificaciones de los bombos convencionales es un bombo angular que rota sobre un eje horizontal, por ejemplo el equipo pelligrini.

10.2.1 Pelligrini (Bombos horizontales)

El diseño de este bombo mejora la eficiencia de mezclado. La introducción del aire es a través de un ducto trasero, el cual está conectado a un tubo esquinado que dirige el aire a través de la superficie de las tabletas.

Este equipo presenta varias limitaciones en el recubrimiento acuoso. Estas limitaciones son en la capacidad del secado, sin embargo, éste problema se puede mejorar con la instalación de un sistema de inmersión en el manejo de aire Glatt (figura 27).

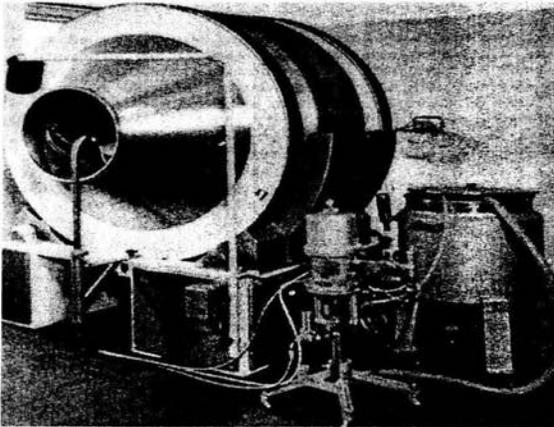


Figura 27.- Ejemplo de un equipo Pelligrini para el recubrimiento de película. <<Lieberman H.A., 1990, p129 >>

Los fabricantes del sistema de Pelligrini han modificado su equipo para mejorar el secado y cumplir con las GMP's. La modificación al Pelligrini, se conoce como sistema Pelligrini-GS, el que consiste de un diseño estándar de bombo cuyo interior es de acero inoxidable y cabina para prueba de sonidos. Este equipo puede ser suministrado con cualquiera de los sistemas de manejo de aire. El sistema GS, permite la entrada del aire de secado por la parte trasera del bombo. El sistema GS, el cual opera bajo presiones negativas es el sistema más eficiente, y por ello es preferido en el recubrimiento de tabletas.

10.2.2 Accela - Cota (Bombos verticales)

Este equipo fue introducido en los años 60's basado en un diseño patentado por Eli Lilly, quién fue el pionero en el diseño de bombos verticales. Este ha experimentado varias modificaciones desde su introducción.

El flujo del aire a través del bombo fue mejorado a través de una completa perforación de la porción cilíndrica del bombo. La introducción del aire es por debajo de la " cascada de comprimidos " presentes en el lecho (figura 28).

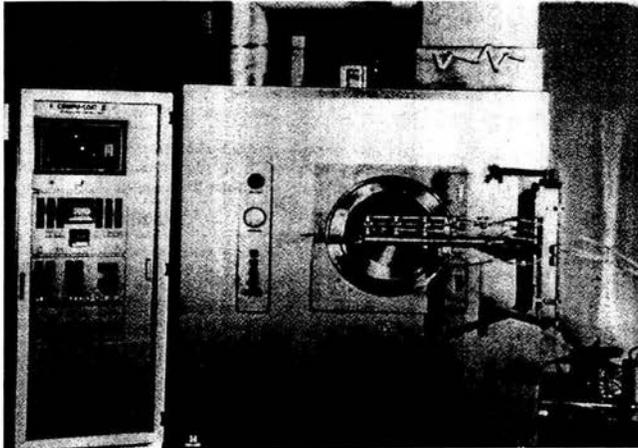


Figura 28.- Fotografía del equipo Accela-Cota. <<Lieberman H.A., 1990, p132>

Una modificación de este equipo se basa en el flujo de aire, que es usado junto con una pantalla para facilitar el recubrimiento de gránulos. Esta modificación es conocida como el equipo Multi - Cotta.

10.2.3 Hi - Coater

Este equipo se basa sobre un diseño que tiene 4 segmentos perforados, cada uno localizado a 90° uno del otro en la región cilíndrica del bombo. El aire caliente es introducido directamente en la apertura del bombo. Este bombo tiene una apertura en la periferia para descargar directamente dentro de un depósito situado cerca del bombo (figura 29).

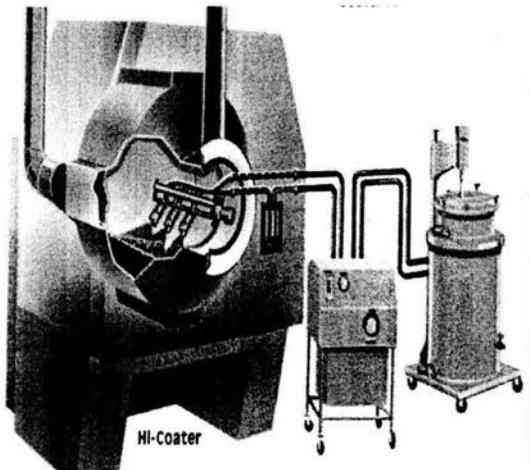


Figura 29.- Esquema de un bombo del tipo Hi-Coater.
>>Vector corporation company<<

10.2.4 Dri - Coater

A diferencia de los dos anteriores equipos el Dri - coater es más nonagonal que cilíndrico. Este equipo esta constituido de dos piezas, en donde el aire caliente es introducido en la parte trasera del lecho de tabletas por medio de ductos encontrados en la parte externa del bombo unido a un lado de la zona

perforada del bombo, el cual tiene un sistema de levantamiento de comprimidos que ayuda a un mejor mezclado (figura 30).

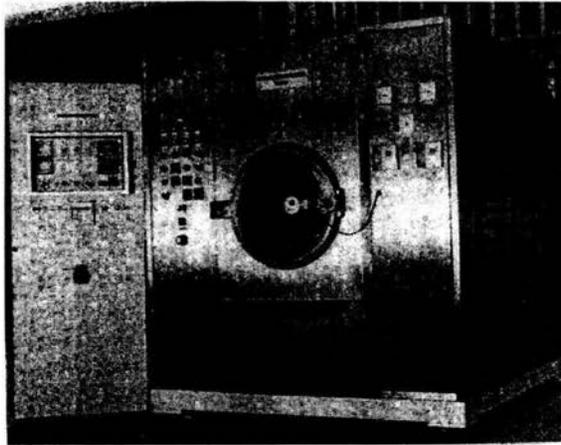


Figura 30.- Fotografía del equipo Dri - Coater. <<Lieberman H.A., 1990, p132>>

10.2.5 Sistema de recubrimiento Glatt

Este bombo esta completamente perforado, al igual que el equipo Accela. El flujo de aire es similar al del equipo Hi Coater, sin embargo una de las diferencias es que permite que el flujo sea directo o en reversa, logrado por una de las nueve combinaciones del flujo de aire a través del impulsador de aire.

Desafortunadamente debido en parte a la flexibilidad y construcción sofisticada en el diseño del equipo Glatt, lo hace caro. Sin embargo, un modelo más económico es el llamado Pro-Coater, el cual esta caracterizado

por un sistema simple de aire, que permite un flujo de aire directo con un mínimo de impacto sobre las tabletas (figura 31).

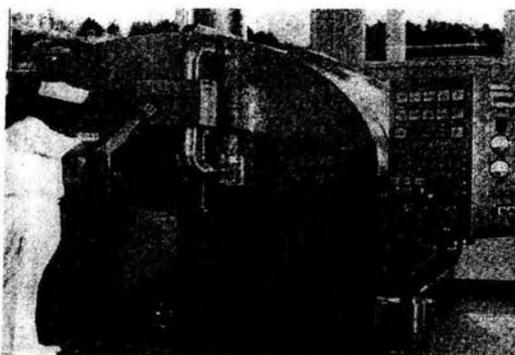


Figura 31.- Fotografía de un bombo convencional Glatt. <<Lieberman H.A., 1990, p134 >>

10.2.6 Hüttlin Butterfly

Es único en varios aspectos de su diseño. El bombo también es perforado donde el flujo de aire va de una dirección a otro a través de las paredes perforadas. Este equipo tiene ranuras grandes y anguladas en las paredes junto a la porción cilíndrica de los paneles frontales o traseros (figura 32). Estas entradas permiten que el aire salga del bombo. Sin embargo, estas entradas pueden ser tapadas por el recubrimiento durante el proceso.

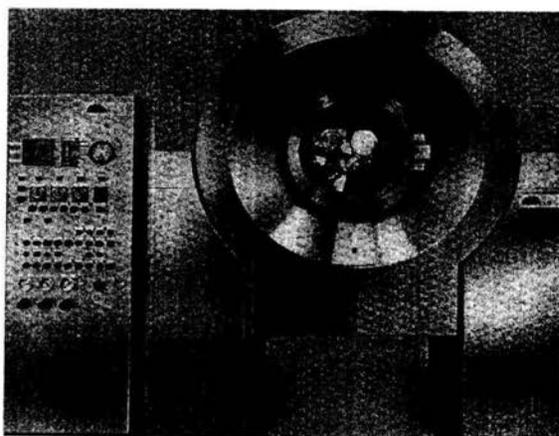


Figura 32.- Bombo de Hüttlin Butterfly. <<Lieberman H.A., 1990, p137>>

El aire de secado es aplicado a la superficie del lecho por medio de un conducto abierto conectado a un impulsador de aire del fondo del bombo.

Una característica de este equipo es que la parte frontal y trasera pueden desamblarse y cambiar la parte central o cilíndrica, por otra más grande, mejorando la capacidad del equipo.

10.2.7 Dumoulin Ida.x.

Este es otro bombo con la parte central completamente perforada. Los dos impulsadores de aire que funcionan como sistemas de aire de entrada y de salida están localizados en la parte exterior del bombo, directos al área central o cilíndrica (figura 33). Un tercer impulsador de aire está conectado a un tubo abierto localizado en el interior del bombo y arriba del lecho del producto, que permite que el aire de entrada esté dirigido al lecho.

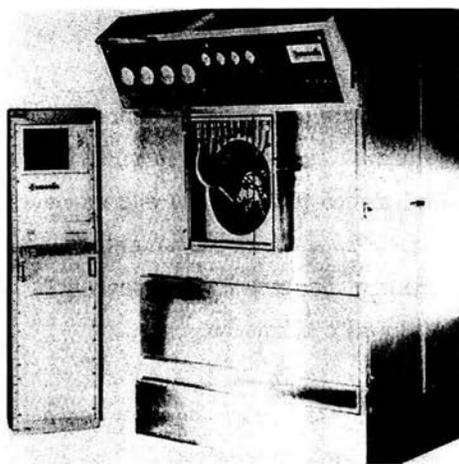


Figura 33.- Equipo de recubrimiento, diseño de Dumoulin.

<<Lieberman H.A., 1990, p138>>

10.3 Equipo de lecho fluido

Este equipo fue originalmente diseñado para el granulado, pero con la adición de pistolas atomizadoras, también se presentó el proceso de secado. Wurster en los años 50's realizó una adaptación de este equipo para el recubrimiento.

El procedimiento de lecho fluido consiste en suspender el material de recubrimiento sobre una columna de aire en movimiento, permitiendo la formación de grandes áreas de contacto entre el secado y las partículas a recubrir, en las cuales los solventes son eliminados rápidamente.

Líquidos pueden ser aplicados para el recubrimiento no solo utilizando la inyección superior, sino también utilizando la inyección en el fondo (Procesador Wurster) o inyección tangencial (Procesador rotacional).

La selección del método de atomización es un procesador de lecho fluido, se basa en las características del producto terminado que se deseen y los volúmenes de producto esperado.

El proceso de aplicación de una película sobre un sólido es muy complejo. Es necesario aplicar muchas capas sobre la superficie del sólido para poder llevar a cabo el recubrimiento total y para ello es necesario que el producto pase muchas veces por la zona de recubrimiento. La formación de las gotas de atomización, el contacto, penetración, coalescencia y evaporación ocurren casi simultáneamente durante el mismo.

Los atomizadores que se usan generalmente en los procesos de recubrimiento en lecho fluido, generalmente son binarios, es decir, que el fluido recubridor es administrado a baja presión y convertido en gotas por medio de aire. El tamaño y distribución de las gotas son más controlables

con este tipo de sistemas que cuando se utiliza un atomizador hidráulico, especialmente a bajas velocidades de flujo de la solución de recubrimiento.

Sin embargo, en los sistemas binarios el aire utilizado para producir la atomización también contribuye a la evaporación de la solución de recubrimiento lo que incrementa la viscosidad de la misma. Otro factor que afecta la viscosidad de la solución recubridora es la distancia que viajan las gotas producidas en la atomización hasta entrar en contacto con los sólidos fluidizados. El problema se incrementa con el uso de solventes orgánicos los cuales se evaporan mucho más rápidamente que el agua.

En los tres sistemas de recubrimiento por lecho fluido, la cabeza del atomizador se coloca de tal manera que se minimice la distancia que viaja la gota para alcanzar el sólido.

10.3.1. Recubridor de lecho fluido de inyección superior (top spray)

El recubridor convencional de inyección superior ha sido utilizado para aplicar el recubrimiento de liberación controlada, recubrimiento de liberación controlada, recubrimiento en fusión caliente (hotmelts) y para enmascarar sabores desagradables en gránulos y partículas pequeñas (figura 34).

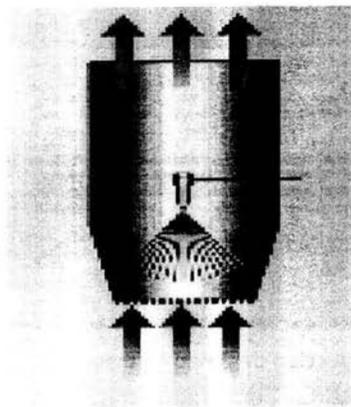


Figura 34.- Esquema del recubrimiento de inyección superior (top spray). <<Lieberman H.A., 1990, p142>>

10.3.2. Recubridor de inyección en el fondo (Wurster)

El recubridor Wurster emplea un contenedor de producto cilíndrico con una base perforada. Dentro del contenedor se encuentra un segundo cilindro (separación de recubrimiento) que se encuentra sobre la base perforada. En el centro de la base, debajo de la separación se encuentra un atomizador que se utiliza para administrar la solución recubridora. La base perforada está diseñada con grandes orificios en el área que se encuentra debajo de la separación de recubrimiento y orificios más pequeños en el centro de la base, excepto por un anillo de grandes orificios que se encuentra en el perímetro de la base (figura 35).

Este diseño permite que las partículas sean transportadas neumáticamente hacia arriba a través de la separación de recubrimiento y que caigan fuera de esta separación. El material que pasa por la zona de recubrimiento recibe una capa de solución recubridora, se seca en la cámara de expansión y cae de regreso en un estado semifluidizado. El proceso Wurster provee un flujo de partículas altamente organizado y películas de calidad altamente reproducibles.

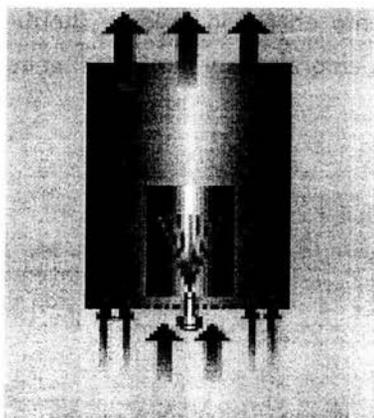


Figura 35.- Esquema del recubrimiento de inyección de fondo (Wurster).

<<Lieberman H.A., 1990, p142>>

Existen diferencias en cuanto al diseño del equipo dependiendo del tamaño de partículas que se recubre.

a) Tabletas

La cámara de recubrimiento es cilíndrica y la separación interna del recubrimiento también. Generalmente esta separación interna mide la mitad del diámetro que la cámara exterior. Conforme el tamaño del equipo Wurster se incrementa a escala de producción, el número de separaciones se incrementa así como el tamaño de la pared cilíndrica exterior.

Los recubridores Wurster para tabletas generalmente tienen una cámara de expansión pequeña. Es importante que la base perforada y la altura de la separación interna sean optimizadas de tal manera que las tabletas atraviesen una distancia muy pequeña fuera de la separación para minimizar la posibilidad de fracturas.

Un sistema de filtro no es necesario debido a que la reintroducción de polvo hacia la superficie de las tabletas podría ocasionar una disminución en la calidad de película obtenida.

b) Pellets y gránulos (de tamaño menor a malla 40)

El tamaño de la cámara de expansión se incrementa y se vuelve cónica para permitir una mayor expansión del lecho fluidizado. Esta modificación tiene lugar porque las partículas más pequeñas necesitan un área de expansión más grande para la desaceleración. Se requiere también un sistema de filtros semejante al utilizado en el recubridor de inyección superior para evitar que las partículas se transporten fuera del área de

recubrimiento. Los orificios de la base perforada deben ser más finos para que el producto permanezca en la cámara.

c) gránulos finos y polvos (entre malla 40 y malla 100)

Conforme las partículas a recubrir se vuelven más finas, se necesita una cámara de expansión más grande para permitir la desaceleración de partículas y se debe poner atención especial en el ángulo de las paredes de la cámara de expansión. Este ángulo debe ser pronunciado para facilitar el movimiento rápido de partículas de regreso a la cámara de producto. Es indispensable un sistema de filtros que permita la fluidización continua. Además, debe poderse ajustar la altura de la separación interna lo más cerca posible de la base, esto con la finalidad de incrementar la velocidad de flujo de las partículas hacia la zona de recubrimiento.

Se requiere utilizar un atomizador de aire coaxial que permita el tamaño de gota más pequeño compatible con la viscosidad y concentración de sólidos en la solución de recubrimiento o suspensión que se aplique.

Los recubridores Wurster tienen capacidades desde pocos cientos de gramos hasta aproximadamente 600 Kg. El recubridor Wurster no es muy usado para recubrir tabletas, sin embargo, es el más indicado cuando se requiere una alta calidad de película, como en el caso de tabletas con recubrimiento de liberación controlada. La calidad de película de recubrimiento puede ser controlada mediante las siguientes variables: configuración de la base, diámetro y altura de la separación interna, velocidad de atomización, velocidad y temperatura del aire fluidizante, presión y volumen.

El sistema Wurster puede ser usado en la aplicación tanto de solventes orgánicos como de sistemas acuosos.

10.3.3. Recubridor de inyección tangencial (rotor)

Recientemente se han venido estudiando técnicas de granulación que involucran la fuerza centrífuga. Estas técnicas han sido extendidas a las operaciones de recubrimiento y combinadas con una cámara de expansión para formar el granulador y recubridor de rotor.

El diseño básico emplea un disco en el contenedor de producto el disco puede ser movido hacia arriba o hacia a bajo para crear una abertura variable entre el perímetro del disco y la pared del contenedor de producto. Esto permite el control independiente de la velocidad del aire y el volumen del aire fluidizante. El aire es introducido hacia el contenedor de producto a través de la abertura, lo que fluidiza el material que se encuentra sobre el disco rotante (figura 36).

Al mismo tiempo, el disco gira a velocidades variables y mueve el producto por fuerza centrífuga hacia las porciones exteriores en donde: es levantado por la corriente de aire fluidizante hacia la cámara de expansión. Conforme el material desacelera, desciende hacia el centro del disco y se repite la secuencia.

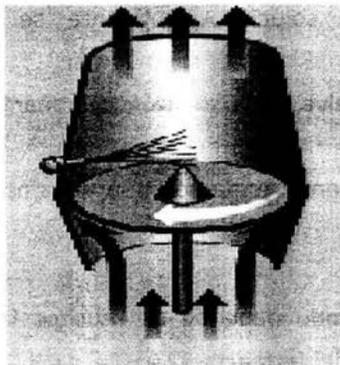


Figura 36.- Esquema del recubridor de inyección tangencial (rotor). <<Lieberman H.A.,

1990, p142>>

El movimiento del material fluidizado es controlado entonces, por la fuerza centrífuga, la fuerza del aire fluidizante y la fuerza gravitacional, esto crea un comportamiento del material en forma de hélice.

Las cabezas de atomización se pueden introducir en el lecho de material fluidizado y de atomización se aplica en forma tangencial con respecto al flujo de partícula.

Generalmente, los gránulos que se producen por el granulador de rotor tiene casi el mismo espacio intersticial que se encuentra en los gránulos obtenidos por el granulador de lecho fluido convencional, pero son más esféricos y densos. Esta característica mejora la desintegración y disolución. Sin embargo, la aplicación más interesante del granulador recubridor de rotor es precisamente, el recubrimiento de polvos, gránulos y pellets sin producirse prácticamente aglomeración.

La producción por aplicación en capas merece una especial atención. El proceso generalmente se puede llevar por uno de los siguientes tres métodos:

- 1) El fármaco es adicionado a través de un mecanismo de alimentación como polvo y la solución aglutinante se aplica por medio de atomización.
- 2) El fármaco se disuelve en la solución aglutinante y se atomiza hacia el sustrato.
- 3) El fármaco se suspende en la solución aglutinante y se aplica hacia el sustrato.

La selección del método depende de muchos factores que incluyen la solubilidad y estabilidad del fármaco.

El recubridor de rotor tiene un rango de aplicación grande, es el menos alto de los tres equipos y permite el acceso a los atomizadores durante el proceso. Tiene la capacidad de producir pellets de alta calidad y aplicar películas para todos los tipos de liberación. Su principal desventaja es que ejerce una gran acción mecánica por lo que no es recomendable para sustancias de mayor friabilidad.

10.3.4. Equipo de lecho fluido Glatt (GPCH)

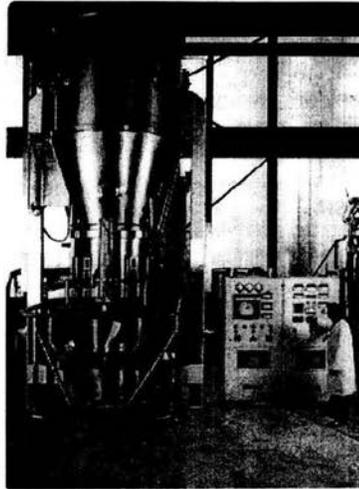
A fin de mejorar el proceso Wurster se han realizado varias modificaciones en el equipo del proceso Wurster, que permite realizar varias operaciones unitarias farmacéuticas como son: secado, granulación, esferonización y recubrimiento (figura 37).

Este tipo de equipo facilita el proceso de secado, granulación/ separación y recubrimiento. Además de que permite recubrir partículas pequeñas de 100 micras a 2 mm.

Otras características del proceso son:

- Sistema de filtración.
- Paneles de control computarizados
- Sistema de sujeción hidráulica.

Figura 37.-
Fotografía del
equipo de
lecho fluido
Glatt. >>Folleto
de equipos de lecho
fluido de Glatt<<



10.3.5 Equipo aeromático

Una de las características de este equipo es que se le puede adicionar varios módulos:

- Secado (con opciones proceso para lotes o continuo)
- Granulador de rociado
- Aero- coater (recubrimiento tipo Wurster)
- Ultra- coater (rociado tangencial)

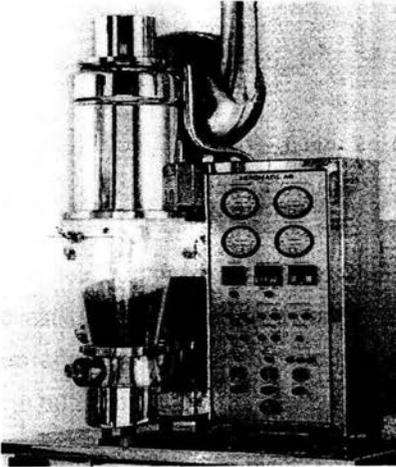


Figura 38.- Equipo de lecho fluido Aeromatic. <<Lieberman H.A., 1990, p146>>

10.3.6 Equipo Freund (Vector Freund Fluid Bed)

Este tipo de diseño se baso en el Flow coater, el cual es caracterizado por un sistema de rociado con boquillas localizadas en las paredes del bombo. Este diseño permite que el mismo equipo sea usado para secado, recubrimiento y granulación (figura 39).

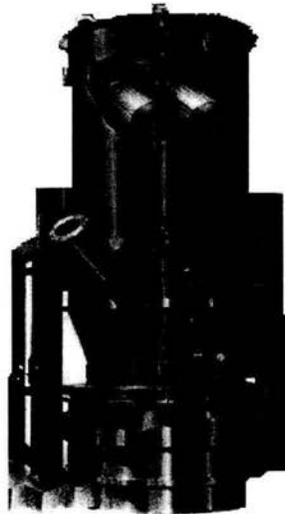


Figura 39.- Fotografía de un equipo flow-coater. >>Vector Co. Flo-coater<<

10.3.7 Hüttlin Kugelcoater

En términos de lecho fluido este equipo es único, en base a su diseño y a que no consiste de un procesador central que acepta adaptaciones.

El contenedor es esférico, y el aire de fluidización entra por un conducto que pasa por debajo de la zona central del lecho. Una serie de boquillas de recubrimiento están localizadas en la fondo del contenedor de tal forma que el aire crea un efecto de " balón ", efecto que retiene el producto recubierto por debajo de las boquillas de rociado.

10.4 Unidades complementarias del equipo de recubrimiento

10.4.1 Sistema de atomización

En muchas de las operaciones de recubrimiento modernas, se le ha dado énfasis a los medios de aplicación de las soluciones de recubrimiento, y por lo tanto evitar técnicas manuales.

Existen principalmente tres tipos de rociado: con aire, sin aire (a presión), y ultrasónico. >>Lieberman, 1990, p 151<<

a) Sistemas de atomización sin aire o bajo presión

El equipo de rociado sin aire consiste de un diseño particular de dispositivos que contienen una boquilla con un orificio extremadamente pequeño (normalmente entre 200-400 micras). La solución de recubrimiento es liberada bajo velocidades y presiones del rango de 3.5-20 Mpa o 500-300

psi. Los tipos de boquillas tienen un alto rango de configuraciones que permiten el rociado en forma cónica, plana u ovalada (figura 40).

La atomización a presión es generalmente utilizada en tamaños de partícula final mayores a 100 micras. La atomización hidráulica, es utilizada en alimentadores con alto contenido de sólidos. El control del tamaño de partícula esta relacionada directamente a la abertura del orificio y presión de alimentación.

Este tipo de atomización tiene ventajas como la producción muy pequeña de polvos. La producción de las partículas a través de este sistema de rociado tiene un rango de tamaño muy cerrado.

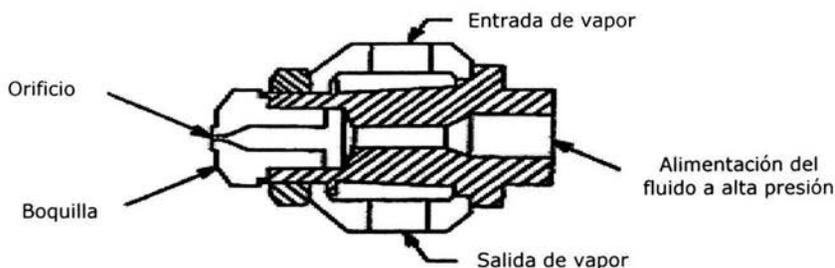


Figura 40.- Boquilla de atomización sin aire. >>Swarbrice y Col. Vol.14, p216<<

b) Sistema de rociado con aire

La atomización con aire, produce partículas más pequeñas. Sin embargo, están fuertemente influenciadas por parámetros tales como viscosidad, y diferencias de presión. La atomización con aire es utilizada para tamaños de partícula menores a 100 micras. Este tipo de formación de gotas permite un control más estricto, como obstrucción de orificios, presión de la boquilla y la velocidad de flujo del fluido, la cual puede ser variada para producir un determinado tamaño de partícula.

Este tipo de atomización se clasifica en dos tipos de mezcla externa y de mezcla interna. El mezclado interno combina el líquido y el gas antes de que salga del orificio. Por otra parte las boquillas de mezclado externo, combinan el gas y el fluido después de que han salido del orificio. La atomización puede ser variada por el cambio de la presión del gas sin afectar la velocidad del fluido. El líquido puede ser liberado a la boquilla por presión o por gravedad. Soluciones con altas viscosidades son mejor atomizadas utilizando boquillas de mezclado externo, las cuales tienen mejores características de desgaste que las de mezclado interno (figura 41). >> Swarbrice y Col. Vol.14, Pp. 209-216<<

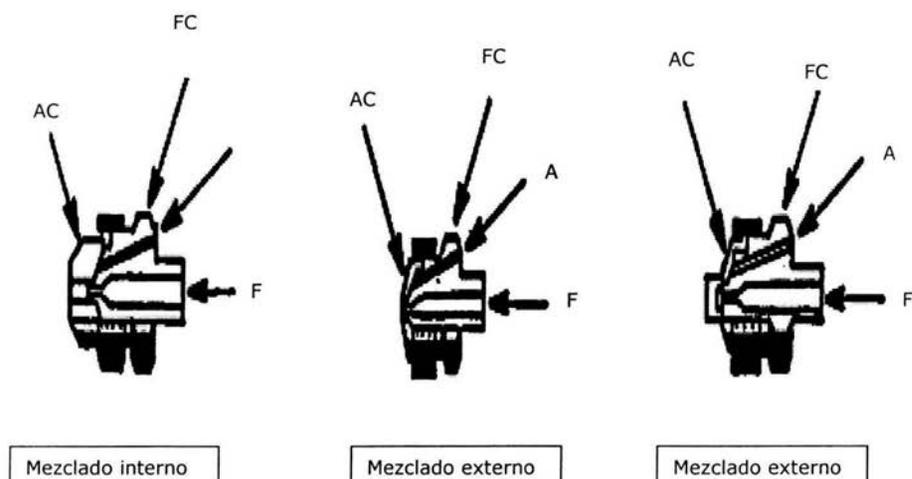


Figura 41.- Boquillas de atomización con aire, F= Fluido, A= Aire, FC= Cámara del fluido, AC= Casquillo del aire. >>Swarbrice y Col. Vol.14, p215<<

Este equipo es apropiado en operaciones a escala y todas aquellas que involucran el uso de formulaciones acuosas (donde el aire atomizado aumenta efectivamente la capacidad de secado de sistemas de manejo de aire).

Una de las ventajas que tiene este método sobre el equipo de rociado sin aire es que es menos caro, además de ser capaz de liberar la solución de recubrimiento a velocidades de aplicación relativamente bajas.

Los componentes funcionales de un atomizador son la cámara del fluido (a través del cual el líquido emerge) y el casquillo de aire (a través del cual el aire comprimido es liberado hasta crear la fuerza requerida para la atomización). Normalmente, el casquillo de aire está situado sobre la boquilla, que le permite al aire comprimido tener contacto sobre la corriente de la solución de recubrimiento emergida de la boquilla del fluido. Este impacto provoca que la solución de recubrimiento se divida en finas gotas.

c) Equipo ultrasónico

Las mayores ventajas de estas boquillas es que son económicas para operar (aunque el costo inicial puede ser alto), produce líquidos atomizados con una distribución uniforme y bajas velocidades, y elimina muchos de los problemas asociados con un sobre rociado.

Los atomizadores ultrasónicos utilizados para el recubrimiento normalmente tiene orificios largos y puntas cónicas (figura 42).

En estos atomizadores, transductores piezoeléctricos convierten la energía eléctrica en energía mecánica, la cual es transmitida hacia una puntilla de titanio que forma el atomizado. La solución de recubrimiento introducida sobre la superficie de atomización, absorbe energía vibracional, causando un movimiento de ondas. Con el debido cuidado de la amplitud vibracional, el líquido se dividirá en micelas pequeñas (con tamaño de gota de 20-50 micras). >>http://www.sono-tek.com/technology/how_tech.html<<

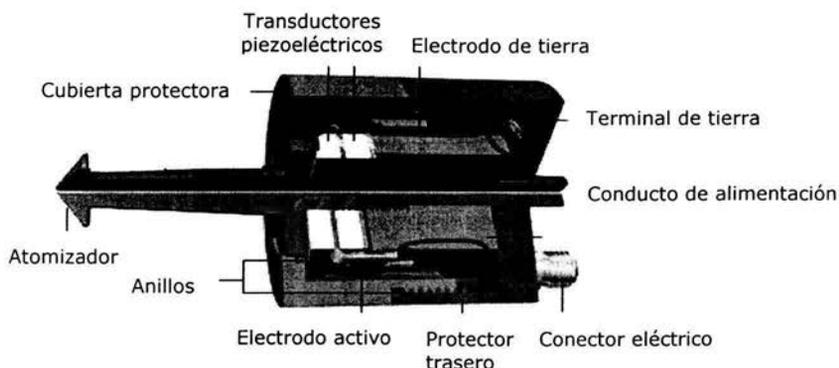


Figura 42.- Boquilla ultrasónica.

>> http://www.sono-tek.com/technology/how_tech.html<<

El tamaño del orificio de las boquillas de estos atomizadores se encuentran en el rango de 0.015-0.040 pulgadas. Esto es recomendado para utilizarse en velocidades de flujo muy bajas, donde sean necesarios patrones de rociado muy estrechos.

Muchas de las soluciones poliméricas presentan problemas para lograr una atomización efectiva y controlable. Estas limitaciones reflejan las propiedades reológicas y cohesivas de estas soluciones. Las boquillas deben ser utilizadas adecuadamente cuando el líquido de recubrimiento sea una dispersión (por ejemplo muchas de las formulaciones del recubrimiento con azúcar o sistemas látex acuosos utilizados en el recubrimiento de película).

10.4.2. Contenedores

Este equipo es aquel que es capaz de liberar la solución de recubrimiento hacia el equipo de aplicación. >>Lieberman H., 1990, p153-154<<

a) Contenedores bajo presión

Estos contenedores funcionan por medio de aire comprimido. Una vez presurizado, el líquido es forzado del contenedor a las líneas de alimentación a los atomizadores. Las velocidades de liberación del fluido dependen de la presión del aire, viscosidad del aire y densidad, longitud y diámetro interno de las líneas de alimentación, y diseño de las boquillas del rociador utilizado.

La velocidad de flujo es controlada por medio de un regulador que determina la presión del tanque.

La presión del sistema puede ser inadecuada cuando se liberan líquidos de recubrimiento acuoso de baja viscosidad.

b) Bombas peristálticas

Las bombas peristálticas son utilizadas en muchas de las operaciones de recubrimiento. El principio peristáltico se basa sobre la presión de 2 o 3 rodillos impulsores que giran y aplastan progresivamente un elemento tubular. La alternancia entre la compresión y el aflojamiento del elemento tubular genera una depresión y por consiguiente una aspiración continua del fluido y un flujo constante durante el impulso. El producto que se encuentra dentro del elemento tubular se traslada íntegro sin sufrir el mínimo daño. >><http://www.ragazzini.it/spa/per1.html><<. Para una buena efectividad, el material del cual está hecho el tubo debe ser lo suficientemente flexible para recuperar su forma después de ser exprimido. Por esta razón, es preferible que el tubo sea de silicón (figura 43).

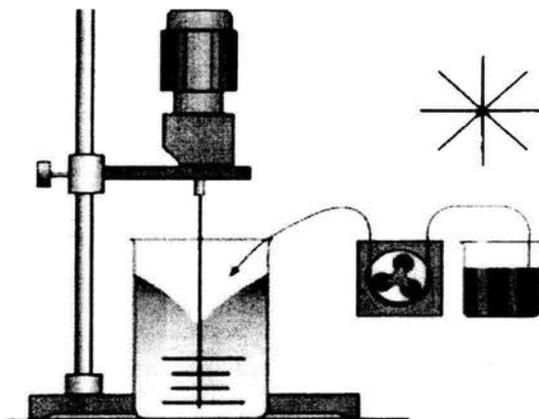


Figura 43.- Ejemplo de un sistema de bombeo peristáltico. >>Enteric coatings pH control,
Pharma polymers, rohm. pp 4<<

La bomba peristáltica tiene dos mayores ventajas:

1. Son simples y de bajo costo (en su compra y operación)
2. Son sanitarias (una vez que el líquido es transferido no llega a tener contacto directo con la bomba mecánica), y la limpieza es fácilmente lograda por el paso de un líquido limpio a través del tubo.

Sin embargo tiene desventajas como:

La linealidad y exactitud disminuyen conforme la velocidad de la bomba se incrementa.

La exactitud disminuye con el desgaste del tubo. Su efectividad es limitada por la viscosidad del líquido.

c) Bombas de engranes

Son dispositivos que contienen dos engranes rotatorios para atraer líquidos hacia y a través de la bomba alojada. Debido a que los engranes pueden llegar a tener contacto con el líquido de recubrimiento, estos deben estar hechos de materiales no corrosivos. Las bombas con engranes transfieren líquidos con un amplio rango de viscosidades, pero dependen de la lubricación inherente del líquido de recubrimiento para minimizar el desgaste en el mecanismo de engrane.

Tiene limitaciones como:

- o Costos
- o Requiere de procedimientos de limpieza costosos y complicados
- o Probabilidad de un excesivo desgaste del mecanismo cuando las bombas contiene un alto porcentaje de pigmentos o líquidos de baja viscosidad.
- o Probabilidad de inducir la coagulación de sistemas de recubrimiento látex como resultado del alto corte desarrollado conforme el líquido pasa a través de la cabeza de la bomba.

Muchas de la bombas de engranes dependen directamente de un conductor mecánico, modelos recientes tienen un conductor magnético.

d) Bombas de pistones

Estos dispositivos dependen de un pistón (normalmente puesto por un motor de aire comprimido) para transferir la solución de recubrimiento. Esta bomba puede manejar líquidos muy viscosos.

Estas bombas son usadas comúnmente utilizadas como mecanismo de liberación en sistemas de rociado sin aire.

Recientemente se han manejado pistones eléctricos en los cuales se puede variar la velocidad y longitudes de golpeo que generan una línea de presión muy pequeña.

Al igual que las bombas de engranes de pistón, son relativamente caros y no muy fáciles. Además, la acción de corte puede inducir la coagulación de los sistemas de recubrimiento látex. Esto se presenta cuando existe una línea de presión significativa.

10.5 Automatización del proceso

Para una efectividad en la automatización del proceso fue necesaria la eliminación de la participación del operador. Los beneficios que se derivaron de la automatización del proceso son:

- Independencia del juicio del operador
- Obtención de un producto de alta calidad.
- Optimización del tiempo de proceso
- Obtención de una documentación más sólida.

La automatización del proceso de recubrimiento normalmente involucra 2 actividades básicas:

- 1.- Coordinación y secuenciación
- 2.- Medición y control apropiado de los parámetros del proceso.

La segunda de las actividades es la más difícil, debido a la complejidad de lograr una precisión apropiada de los aparatos de medición.

La medición y aparatos de control pueden ser clasificados en: electromecánicos, neumáticos y electrónicos.

Los aparatos electrónicos son los preferidos, sin embargo una de las limitaciones es que tienen que ser calibrados constantemente para asegurar la exactitud y precisión.

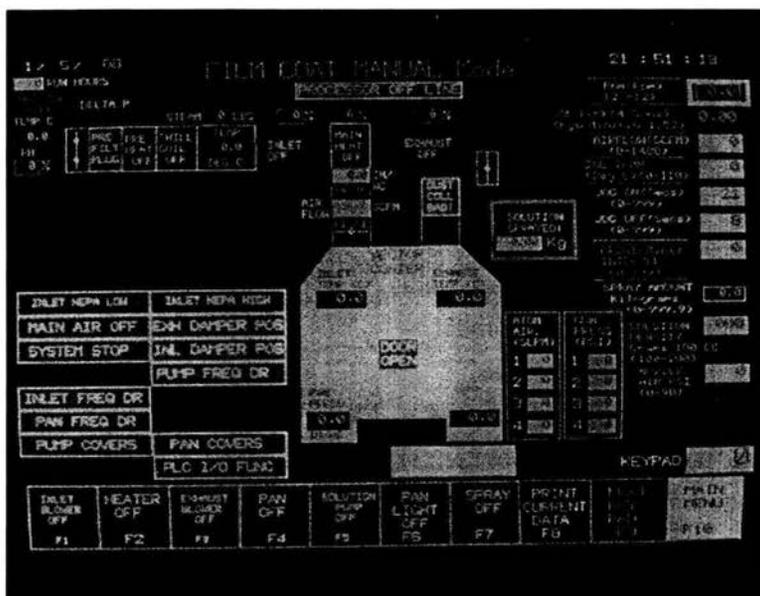


Figura 44.- Panel de controles de un equipo de recubrimiento de lecho fluido.
 >>Vector Co. Flo-Coater<<

En comparación con el recubrimiento de azúcar, la automatización del proceso de recubrimiento de película es más simple, pero con una mayor cantidad de variables a controlar. Las condiciones importantes del proceso pueden ser monitoreadas y controladas para una obtener un alto grado de exactitud.

Las variables independientes que necesitan de un mayor control son:

- El volumen de aire de secado
- Temperatura del aire de secado
- Humedad del aire de secado
- Velocidad del bombo
- Velocidad del rociado
- Presión / volumen del aire atomizado
- Presión/ volumen del modelo de aire

Además también es necesario controlar variables dependientes, particularmente en el proceso acuoso donde el margen de error puede ser mucho menor que en otros tipos de recubrimiento. Las variables dependientes más importantes que necesitan ser monitoreadas son:

- Temperatura del lecho de tabletas
- Temperatura del aire agotado
- Humedad del aire agotado
- Humedad del lecho de tabletas

Algunas variables no pueden ser controladas directamente, por lo que es necesario controlar las interacciones entre aquellas variables independientes que influyen sobre alguna o algunas de las variables dependientes. Por ejemplo, la temperatura del aire de salida puede ser controlado por el mantenimiento de un balance adecuado entre:

- Volumen del aire de entrada
- Temperatura del aire de entrada
- Humedad del aire de entrada
- Velocidad del rociamiento

Una alternativa es para compensar la variación en la humedad del aire de entrada por ajuste de:

- Volumen del aire
- Temperatura del aire de entrada
- Velocidad del rociado

10.6 Factores que afectan la elección del equipo

Los factores que deben de ser considerados en la elección del equipo son las características físicas del producto como, área, forma y friabilidad²². El área superficial es más fácilmente reproducible en tabletas que en partículas más pequeñas. Sin embargo, variaciones en la porosidad y friabilidad pueden provocar alteraciones en la liberación del fármaco. La fricción de las partículas arrastra las partículas de la superficie, atrapándolas en la capa del recubrimiento, alterando las características de la película. La liberación en formas recubiertas entéricas y convencionales, no se ven muy afectadas. En el recubrimiento con bombos y el rociado por inyección superior, las gotas viajan a través de aire seco antes de su contacto con el producto. Si las gotas son aplicadas después de que el líquido se ha evaporado, el esparcimiento es inhibido, provocando imperfecciones en el recubrimiento. La liberación controlada de pequeñas partículas de sistemas acuosos u orgánicos puede estar limitado al equipo Wurster o al Granulador rotatorio. Los recubrimientos entéricos acuoso y convencional pueden ser aplicados en un equipo de inyección superior y con bombos adaptados para el recubrimiento de partículas pequeñas. Por lo anterior, es necesario evaluar el efecto de los diferentes modos de rociado en la fase del desarrollo del producto en un equipo que permita diferentes modos de rociado. >>Lieberman,1990, p125-158>>

²² **Friabilidad:** Evaluación que se le realiza a comprimidos no recubiertos para determinar que cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencias de ruptura. >><http://www.ffyb.uba.ar/Tecnia2/1060.htm><<

11.0 VARIABLES DEL PROCESO

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

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

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

11.1. Sistema de secado

En el proceso de recubrimiento tanto acuoso como orgánico, factores como el aire de entrada y salida son muy importantes, además de los cuales, dependerá la calidad del secado del lecho de núcleos a recubrir.

Por lo general se introduce aire caliente en el lecho de los comprimidos y se regula de acuerdo a la temperatura de secado. El bombo recubridor debe de contener un ducto que permita la salida de aire.

La calidad de aire se determina de acuerdo al sistema de recubrimiento, técnica de recubrimiento, tipo de recubrimiento y a las condiciones que se tengan. >>Molina E., 1991, p132-146<<

11.1.1 Control de la calidad de aire

Debido a que la formación de la película pasa por un proceso constante de humidificación y secado, el proceso de recubrimiento se controla midiendo las condiciones de aire de entrada y salida del bombo.

La aplicación de la solución de recubrimiento permite que la humedad de aire de salida aumente y la temperatura del aire de salida disminuya en el bombo.

Este fenómeno se representa mediante un equilibrio establecido entre las condiciones de aire caliente inducido y la proporción que se evapora, bajo estas condiciones la velocidad de secado es constante. Este proceso se representa mediante una curva típica de secado.

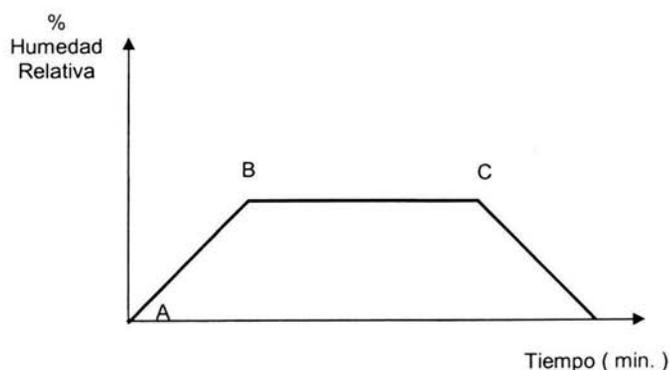


Tabla 45.- Curva típica de secado. <<Molina E., 1990, p133>>

En la figura 45, el punto A representa el inicio de recubrimiento, que va a la par con el proceso de atomización. El segmento A-B corresponde al periodo para alcanzar la temperatura de equilibrio de los comprimidos húmedos. El final del proceso se indica por la medición de las calorías absorbidas que se producen a partir del aire caliente inducido que son iguales a la proporción del líquido evaporado. El punto B es la fase estable y está representado por la pendiente. El punto C indica el final del recubrimiento y de la atomización.

11.1.2 Análisis de la cinética de secado

11.1.2.1. Velocidad de secado

La velocidad a la cual la solución de recubrimiento se evapora en la superficie de un sólido se representa por la siguiente ecuación:

$$\frac{dw}{dt} = KS (P_s - P_a) \quad (15)$$

o

$$\frac{dw}{dt} = KS (H_s - H_a) \quad (16)$$

En donde dw/dt es la velocidad instantánea de secado y:

dw/dt = Velocidad instantánea de secado

S = Superficie de evaporación

K = Coeficiente de transferencia de masa

P_s y P_a = Presiones parciales del vapor del líquido a eliminar
y del aire de secado, respectivamente

H_s y H_v = Humedades relativas del líquido a eliminar y del aire
de secado, respectivamente.

Existen dos tipos de sistemas de secado (figura 46):

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

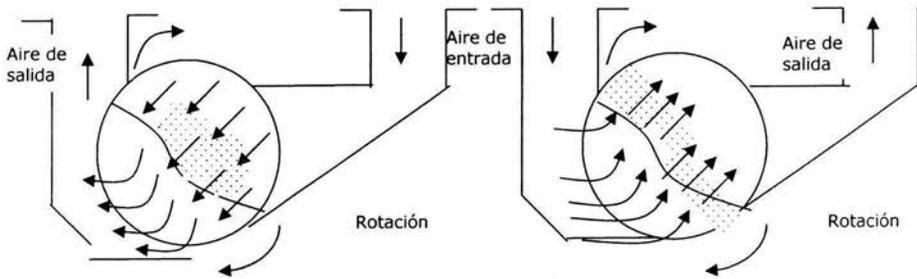


Figura 46.- Sistemas de secado. <<Molina E., 1991, pág., 135 >>

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

El sistema de secado por convección, la transferencia de calor involucra la siguiente ecuación:

$$\alpha = \frac{Q}{St(\phi_1 - \phi_2)} \quad (17)$$

Donde:

- Q = Cantidad de calor que se propaga (J)
 S = Velocidad de secado ($\text{Kg}/\text{m}^2\text{h}$)
 Φ_1 = Liberación de calor inicial (J/h)
 Φ_2 = Liberación de calor final (J/h)
 t = Tiempo de secado (h)

De acuerdo a lo anterior, la velocidad de secado está en función de las siguientes variables:

- 1.- Estado higrométrico del aire inducido: Referido a los cambios de tensión de vapor y a la humedad relativa durante el secado.
- 2.- Temperatura del aire. Relacionada con la humedad relativa del sistema, se mide por la capacidad de secado del sistema.
- 3.- Velocidad de aire caliente. Referido a la transferencia de calor y transferencia de masa durante el secado.
- 4.- Superficie del comprimido a secar: Donde el sistema de rotación del bombo se da en revoluciones por minuto (r.p.m.).
- 5.- Sensibilidad del comprimido al calor: Involucra la velocidad de secado por acción de la temperatura de aire; ya que por efecto del calor del producto puede sufrir degradaciones de orden químico.

La velocidad de secado y las variables del proceso de recubrimiento están relacionadas por un factor termodinámico, el cual relaciona las ecuaciones de transferencia de masa y de calor.

El procedimiento para determinar este factor se basa en la determinación de un modelo matemático para desarrollar la relación termodinámica y la transferencia de masa en el proceso de recubrimiento. Este modelo permite que los parámetros relacionados puedan ser evaluados utilizando una ecuación exacta.

Este modelo es utilizado en el recubrimiento acuoso, ya que este proceso utiliza aire caliente para evaporar agua; siempre y cuando la temperatura, velocidad de flujo y humedad del aire de entrada, velocidad de liberación de la solución recubridora y humedad de aire se mantengan constantes. De acuerdo con este modelo la primera ley de la termodinámica puede escribirse como:

$$C_p(T_1 - T_2) + W_1 h_{v1} + (W_2 - W_1) h_{LIQ} - W_2 h_{v2} = 0 \quad (18)$$

Donde:

C_p = Capacidad de calor específico de aire (J/°K.mol).

T_1 y T_2 = Temperaturas de aire de salida y de aire liberado, respectivamente (°K)

W_1 y W_2 = Proporción de humedad de aire de salida y proporción de humedad de aire liberado, respectivamente.

h_{v1} y h_{v2} = Entalpía del vapor de entrada del volumen control y del vapor de salida del volumen control, respectivamente. (J/mol).

h_{LIQ} = Entalpía del líquido de entrada correspondiente al volumen control (J/mol).

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

La anterior ecuación se basa en la utilización de técnicas numéricas y gráficas.

a) Técnica numérica

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

Este modelo se puede explicar de la siguiente forma:

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

Además también se puede relacionar el área en la cual la transferencia de calor toma el sitio del área expuesta a la transferencia de masa: el área de la humedad de la tableta en el lecho.

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

Como resultado, la siguiente ecuación representa una medida relativa de la velocidad a la cual se evapora el agua en la superficie de la tableta que esta recubriendo en el lecho.

$$A_H = \frac{\frac{MP_W}{RT_W} - \frac{MP_\alpha}{RT_\alpha}}{\rho Cp (T_\alpha - T_B)} \quad (19)$$

Donde:

A_H = Área superficial de la transferencia de calor (cm^2).

A_M = Área superficial de la transferencia de masa (cm^2).

h_{tg} = Entalpía del vapor de agua (J/mol).

P_w = Presión parcial de vapor de agua durante los cambios de transferencia de masa (Kg/cm^2).

P_o = Presión parcial de vapor de agua en condiciones de flujo libre (Kg/cm^2).

T_w = Temperatura superficial de la transferencia de masa ($^\circ\text{K}$).

T_o = Temperatura de flujo libre ($^\circ\text{K}$).

T_B = Temperatura superficial de la transferencia de calor ($^\circ\text{K}$).

R = Constante universal de los gases ($\text{J/}^\circ\text{K.mol}$).

M = Peso molecular del agua (g/mol).

C_p = Capacidad de calor específico del aire ($\text{J/}^\circ\text{K.mol}$).

ρ = Densidad del flujo de aire

Le = Número de Lewis

b) Técnica gráfica

Esta técnica utiliza una carta psicrométrica la cual se puede utilizar para calcular la proporción de humedad de aire de salida siguiendo el proceso de recubrimiento. Siguiendo el proceso de flujo de aire a una línea del bulbo

húmedo y considerando las condiciones de entrada y salida, las líneas correspondientes a la entalpía son paralelas a las líneas de temperatura del bulbo húmedo.

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

11.1.3 Secado en el proceso de recubrimiento por lecho fluido

En el lecho fluido, la transferencia de calor es muy rápida debido a que existe un gran contacto entre partículas adyacentes. Esto origina flujo calor por conducción; la transferencia de calor por convección se da por el movimiento del gas intersticial que es favorecido por el movimiento de las partículas. Como las partículas que se encuentran en la pared del lecho son reemplazadas rápidamente por partículas del interior del lecho, se logra un equilibrio en la transferencia de calor, y es debido a ésta razón que los lechos fluidos son isotérmicos. Esto puede ser usado en núcleos sensibles al calor.

En el proceso de recubrimiento de lecho fluido, una delgada capa del fluido de recubrimiento es atomizada sobre la superficie de las partículas. Debido a temperaturas elevadas y un gran volumen de aire que pasa sobre la superficie de las partículas, el solvente es rápidamente eliminado y el proceso de secado es constante.

El secado tanto por el método por lecho fluido como por rociado seco tiene lugar en tres etapas (figura 47): El periodo de velocidad constante (A), periodo de velocidad descendente (B) y el periodo final de secado (C).

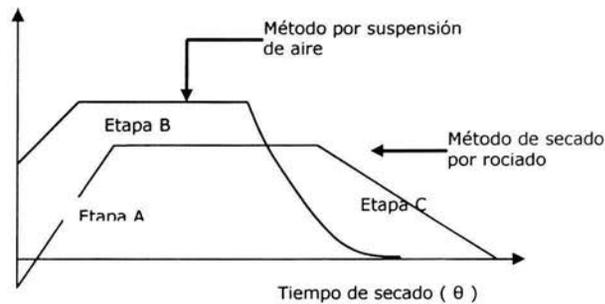


Figura 47.- Comparación de la velocidad de secado por el método de suspensión de aire y el método de rociado. <<Lieberman H.A., 1990, p176>>

Durante el secado se puede utilizar la temperatura del aire de salida para saber en que momento se ha completado el proceso. Esto se debe a que en el período de velocidad, el secado tiene lugar en la superficie húmeda del producto y en el período de velocidad descendente, el agua difunde hasta alcanzar la superficie de secado. De tal manera, el área disponible para la evaporación disminuye hasta el punto donde no sea lo suficientemente grande para saturar el aire con vapor de agua, por lo que la temperatura del aire de salida comienza a incrementarse abruptamente.

El control del contenido de humedad en los procesos de secado se basan en observar este incremento en la temperatura del aire de salida durante el periodo descendente, sin embargo este método tiene sus desventajas como:

- Depende de las características del producto en cuanto a su comportamiento capilar, impedimento de difusión y área específica.
- Se aplica únicamente cuando el período de velocidad descendente se distingue claramente.
- Depende mucho de las condiciones ambientales.

Existe un método alternativo para determinar el momento ideal para detener el proceso. Se basa en la medición de la actividad del agua

entendida como el cociente de la presión de vapor del agua en la sustancia que se seca y la presión de vapor del agua pura.

Las variables del proceso que se deben de tomar en cuenta durante el proceso de secado son:

- a) Volumen del aire fluidizante
- b) Velocidad de fluidización
- c) Humedad del ambiente

El volumen del aire fluidizante afecta el tiempo de secado y la fluidización de polvo. Velocidades de fluidización muy altas pueden producir canalizaciones (formación de pasos preferentes de circulación), obstrucción de filtros de salida del aire y disminución del tamaño del gránulo. Por otro lado, velocidades de fluidización muy bajas pueden producir una fluidización incompleta la que se puede detectar por un incremento anticipado de la temperatura del aire de salida.

Las curvas de secado dependen de la temperatura y la humedad del aire del ambiente, por lo que ésta última es también una variable importante a tomar en cuenta durante el secado. Aunque el control de la humedad del aire de entrada es difícil y caro, es mejor contar con una unidad manejadora de aire para un mejor control del proceso de secado.

En cuanto al producto, características tales como el tamaño del gránulo, distribución de tamaño, porosidad intersticial, morfología superficial y la presencia de aglomerados afectan la velocidad de secado. Algunas veces se colocan cuchillas en el contenedor de producto para romper aglomerados que obstaculicen el proceso.

El proceso de secado puede ser monitoreado por la temperatura del aire de salida. La temperatura de salida permanece constante durante el proceso

de secado durante el proceso de recubrimiento. Cuando se para la atomización, la temperatura rápidamente aumenta y el producto seco puede ser extraído. Si durante el proceso de recubrimiento la temperatura del aire de salida cae por debajo del dispuesto para el proceso, esto sugiere que la velocidad de aplicación del fluido es grande y las partículas pueden formar agregados. De forma inversa, si la temperatura de salida aumenta, entonces las condiciones de la columna están más calientes de lo deseado y puede ocurrir una fricción entre las partículas. El equipo puede estar capacitado para monitorear estos cambios para que posteriormente se realicen los cambios correctivos.

11.2 Proceso de curado

La coalescencia de partículas poliméricas en muchas ocasiones es incompleta después del proceso de recubrimiento con dispersiones poliméricas acuosas. Como consecuencia, existen cambios en la liberación del fármaco de formas de dosificación recubiertas provocados por una posterior coalescencia durante el almacenamiento. Es observado que esta coalescencia se da en función del tiempo y temperatura de almacenamiento.

El tratamiento térmico, o curado (almacenamiento de las formas de dosificación a temperaturas elevadas por periodos cortos) es recomendado para acelerar la coalescencia de las partículas del polímero antes de un periodo de almacenamiento largo. Durante el paso de curado, las formas recubiertas están sujetas a un tratamiento de calor por arriba de la transición vítrea del polímero. Esto se puede lograr con el almacenamiento de las formas recubiertas en un horno o en la fluidización inmediatamente después de terminar el proceso de recubrimiento por un corto tiempo.

La temperatura de almacenamiento debe de ser 10 °C por arriba de la temperatura mínima de formación de la película. Altas temperaturas de

curado pueden causar una excesiva aglomeración y pegado de las formas recubiertas.

Con la finalidad de retardar o evitar la migración del fármaco durante el paso de curado, los núcleos deben de ser sellados con un polímero que tenga una baja afinidad con el fármaco.

El curado no únicamente aumenta la coalescencia de las partículas del polímero, sino que también puede aumentar la interacción del fármaco del núcleo con el polímero del recubrimiento. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco, recubrimiento polimérico e interacciones entre ambos, son factores importantes para la determinación de la liberación del fármaco y su estabilidad en periodos largos de las formas de dosificación.

11.3 Sistema de Mezclado

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

Para que exista un buen mezclado, se debe controlar al mismo tiempo la velocidad de rotación en la turbina, así como la velocidad de entrada y salida del aire, y el sistema de atomización, con la finalidad de que los comprimidos se sequen de manera homogénea. También es importante la forma y habilidad de adición de la solución de recubrimiento. >>Molina E., 1991, p147<<

11.4 Sistema de atomización

Para que se realice un buen sistema de atomización se requiere que la solución o dispersión de recubrimiento sea homogénea y que se distribuya

regularmente en la superficie de los comprimidos. La homogeneidad es importante por las siguientes razones:

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

Si el tamaño de las gotas atomizadas es irregular, forma películas de irregular grosor, además de que hace más difícil de mantener las condiciones de secado. Es esencial que las gotas sean pequeñas, ya que si éstas son grandes existe el riesgo de la penetración del líquido en el interior del comprimido, provocando interacciones físicas y químicas entre la solución de recubrimiento y el núcleo. Por otra parte gotas de pequeño tamaño mejoran el secado y proporcionan una buena adherencia entre la película y la superficie del núcleo.

Para un buen control del aire de atomización es de gran importancia utilizar una adecuada pistola de atomización. Existen pistolas de compresión de aire que pueden ser adaptadas al sistema de recubrimiento acuoso, y dependiendo del tipo de solución de recubrimiento, se adapta el sistema con una boquilla micrométrica. Las indicaciones de acuerdo a la pistola de atomización utilizada son:

- 1.- Colocación de la pistola de atomización dentro del bombo: Involucra la orientación y a distancia en el lecho de los comprimidos.
- 2.- Adición del líquido de recubrimiento.
- 3.- Control de la presión de aire comprimido: Bombeo de la solución y atomización.
- 4.- Diámetro, forma y regulación de la boquilla. >>Bahena A., 1991, Pp 31-35<<

11.4.1 Variables del proceso de atomización

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

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

11.4.1.2 Dirección de la aspiración del aire

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

11.4.1.3 Dirección del líquido de recubrimiento

Se basa en tres características principales:

- 1.- Las gotas deben ser finas para formar una película homogénea
- 2.- La adición de solución de recubrimiento con la pistola atomizadora se debe de realizar contra la pared del bombo.

- 3.- Con una pistola de aire comprimido la presión de aire debe de ser suficiente para proporcionar un goteo por propulsión y se debe de regular cuidadosamente.

La eficiencia de la atomización depende del origen del aire y de la distancia que separa la boquilla de los comprimidos. No debe de existir interferencia entre flujo de aire y el haz de atomización (figura 48).

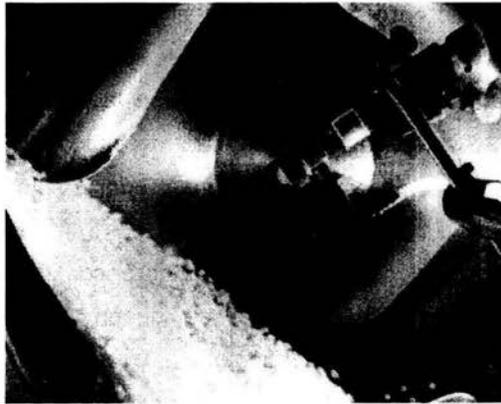


Figura 48.- Ejemplo de un sistema de atomización. >>Eudragit, Enteric coatings pH control,
Pharma polymers, rohm. Pp 6<<

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

Se obtienen mejores recubrimientos lisos cuando se utiliza un sistema de atomización en cono, que cuando se utiliza un sistema de atomización en plano. Esto se atribuye al aumento de la coalescencia de las gotas y el acortamiento en la distancia de la pistola atomizadora sobre el lecho de los comprimidos.

Estudios en las condiciones de atomización en el proceso de recubrimiento, indican que la atomización en dirección en plano con aumento en la presión de aire da como resultado una disminución en la rugosidad de las tabletas y por lo tanto se refleja en el brillo de las tabletas. Esto se atribuye al aumento de la cantidad de solución de recubrimiento y a la velocidad de aire de atomización asociado con la presión de aire aplicado, esto lo presento Rowe para recubrimientos de película tipo orgánico en los cuales se utilizó un sistema de rocío con una menor presión de aire.

Para la atomización del recubrimiento entérico, se utilizan pistolas de rocío neumáticas simples, las cuales se deben adaptar al sistema de recubrimiento con el fin de proporcionar un rocío lento a una velocidad de rocío controlada.

11.5 Sistemas de rocío (Boquillas)

Las boquillas utilizadas para ejercer altas presiones requieren que la presión se produzca con aire comprimido. La velocidad de rocío es determinada de acuerdo a la medida de diámetro de la boquilla de la pistola atomizadora, también la presión de rocío es regulada por el diámetro de la misma y depende del tamaño de partícula de la solución de recubrimiento y de los pigmentos.

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

En general para cualquier sistema se debe de mantener un flujo de rocío en la parte superior del bombo. La aplicación de aire caliente se debe introducir en la zona de esparcimiento o bien se puede aplicar al lecho de comprimidos expuestos a la atomización. Si la superficie de los comprimidos se humedecen, la velocidad de rocío debe de ser reducida o el esparcimiento debe ser intensificado. Si se utilizan solventes orgánicos los vapores de éstos deben de ser eliminados a través de las orillas del bombo. Los sistemas de aire de salida y de aire de entrada caliente deben de estar controlados de tal manera que aseguren que no entren los vapores de los solventes durante el recubrimiento.

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

11.5.1 Condiciones de atomización

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

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

Se mide la viscosidad de las sustancias de recubrimiento y también se determina la tensión superficial.

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

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

11.5.2 Sistemas de atomización para el recubrimiento orgánico

Se basa en la utilización de solventes orgánicos y en la utilización de tres métodos de recubrimiento: >>Molina E., 1991, p157<<

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

- a) Ultraesparcimiento

En este método, la solución de recubrimiento se esparce contra la corriente de aire caliente, en la cual la evaporación del solvente es rápida.

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

b) Recubrimiento por esparcimiento inferior

Aquí, la solución de recubrimiento se esparce en la parte inferior del bombo, en el lecho de los comprimidos.

c) Recubrimiento por esparcimiento tangencial

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

Este método generalmente se utiliza para recubrimientos de película en los cuales se utiliza etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

11.5.3 Sistemas de atomización del lecho fluido

Los atomizadores que se utilizan en el proceso de recubrimiento en lecho fluido, generalmente son binarios, es decir, que el fluido de recubrimiento es administrado a bajas presiones y convertido en gotas por medio de aire. El tamaño y distribución de las gotas es más controlable con este tipo de sistemas que cuando se utiliza un atomizador hidráulico, especialmente a bajas velocidades de flujo de la solución de recubrimiento.

Sin embargo, en los sistemas binarios el aire utilizado para producir la atomización también contribuye a la evaporación de la solución de recubrimiento, lo que incrementa la viscosidad de la misma. Otro factor que

afecta la viscosidad de la solución de recubrimiento, es la distancia a la que viajan las gotas producidas en la atomización hasta entrar en contacto con los sólidos fluidizados.

En los tres sistemas de recubrimiento por lecho fluido, la cabeza del atomizador se coloca de tal manera que se minimice la distancia a la que viajan las gotas para alcanzar el sólido.

11.6 Variables del proceso de recubrimiento por lecho fluido

La variable del proceso más importante, es la selección de la técnica que se utilizará. La selección del método de atomización en un procesador de lecho fluido se basa en las características del producto terminado que se deseen y los volúmenes del producto esperados.

Otras variables en el proceso son las siguientes:

- 1.- Velocidad de evaporación
- 2.- Velocidad de aplicación
- 3.- Tamaño de la gota

11.6.1 Velocidad de evaporación

Esta variable es importante puesto que afecta la formación de la película en sistemas orgánicos y acuosos. La velocidad de evaporación está determinada a su vez por los siguientes factores:

- a) Volumen del aire fluidizante
- b) Temperatura del aire fluidizante

c) Humedad del aire fluidizante

El volumen del aire fluidizante debe mantenerse constante entre lote y lote porque afecta la velocidad de las partículas y por lo tanto, el desarrollo de la fluidización.

La temperatura del aire fluidizante y la humedad absoluta afectan la capacidad de secado en el caso de sistemas acuosos de recubrimiento. Se deben utilizar temperaturas bajas del aire de fluidización para evitar la evaporación del solvente de la solución de recubrimiento, debido a sus calores de vaporización bajos. La temperatura del aire de entrada tiene una función dual: para evaporar el agua y una coalescencia más suave de las esferas látex. Los látex a diferencia de las soluciones acuosas, tienen una baja afinidad por el agua, por lo que deben utilizarse temperaturas bajas para obtener una eficiente evaporación del agua. Sin embargo, la temperatura de la columna es crítica para obtener látex suaves y con buena coalescencia. Para generar una película continua, la temperatura de la columna debe estar más alta que la temperatura mínima de formación de la película. Si la temperatura también es alta puede causar un secado excesivo y suavizado de la película, y por lo tanto formar interacciones y problemas de aglomeración. La temperatura mínima de formación de la película debe utilizarse como una guía para seleccionar la temperatura del aire de entrada. La temperatura de transición vítrea y temperatura de suavizado pueden dar información útil para la elección de la temperatura de la columna.

La humedad absoluta se debe controlar para permitir procesos reproducibles. En el caso de solventes orgánicos, si la humedad absoluta es alta, la evaporación del solvente en la zona de recubrimiento puede disminuir localmente la temperatura del aire debajo del punto de rocío lo que produce condensación del agua en la superficie del producto y si el recubrimiento es incompatible con el agua no se llevará a cabo el recubrimiento adecuadamente. Sin embargo, no se recomienda tampoco eliminar

totalmente la humedad, ya que en el caso de solventes orgánicos, ésta disminuye la estática que se desarrolla una vez que la superficie de las partículas está completamente cubierta.

11.6.2 Velocidad de aplicación

La velocidad de aplicación depende de tres factores:

- a) Consistencia de la solución de recubrimiento
- b) Velocidad de atomización
- c) Presión de atomización

Generalmente se recomienda tener una concentración alta de la solución de recubrimiento para disminuir el tiempo del proceso, sin embargo se debe tener en cuenta que si se incrementa mucho la concentración de la solución, se incrementará la viscosidad de la misma, lo que puede producir una excesiva aglomeración y por lo tanto, la detención del proceso de fluidización.

El factor limitante de la velocidad de aplicación es la adherencia de la solución de recubrimiento, ya que si esta es alta, las partículas se pegan entre sí debido a su movimiento en el lecho.

La velocidad de rociado afecta el grado de humectabilidad y tamaño de las gotas. Altas velocidades de rociado podrían formar gotas grandes y una alta posibilidad de sobrehumectar los núcleos. Una lenta velocidad de rociado puede provocar problemas electrostáticos debido a una baja humedad, especialmente a altas temperaturas. Si se desea incrementar la velocidad de atomización, es necesario aumentar el número de zonas de recubrimiento.

El tamaño de la gota se selecciona empíricamente más que matemáticamente o experimentalmente.

La presión de atomización afecta el rociado y tamaño de las gotas. Altas presiones de atomización pueden provocar la pérdida de material de recubrimiento y daños o fricciones sobre los núcleos. Por otra parte, presiones de atomización bajas pueden sobre humectar los núcleos.

11.6.3 Variables del núcleo a recubrir

Para obtener reproducibilidad y consistencia en las características del producto obtenido por recubrimiento en lecho fluido, se deben de considerar el tamaño, integridad y área superficial de las partículas a recubrir.

11.6.3.1 Tamaño de partícula

Cuando se aplica un recubrimiento se debe de tomar en consideración el porcentaje en peso sobre la base del material que se recubre, por lo tanto el espesor de la película de recubrimiento depende del tamaño de partícula. Con la disminución del tamaño de partícula la cantidad de recubrimiento aumenta. Así mismo, con la disminución del tamaño de partícula, disminuye la posibilidad de evitar su aglomeración. Por lo anterior, es necesario utilizar el mayor tamaño de partícula posible, de acuerdo con las características que se deseen para el producto final.

11.6.3.2 Integridad y área superficial

En el caso donde se desee tener una liberación sostenida, es de vital importancia tomar en cuenta la integridad y área superficial de las partículas,

debido a que la velocidad de liberación depende del espesor y calidad de la película.

El área superficial depende del tamaño de partícula, forma, porosidad, densidad y friabilidad.

Las técnicas de recubrimiento por lecho fluido exponen al producto a estrés mecánico y la integridad del núcleo es necesaria.

La porosidad de la superficie de las partículas puede llegar a representar un problema, ya que puede consumirse una gran cantidad de solución de recubrimiento para llenar los poros, lo que provoca que no se recubran por completo las partículas o que se produzcan imperfecciones en la película.

Puede ser que las características deseables para recubrir un producto no se puedan obtener en la práctica, sin embargo, es recomendable no utilizar películas cuyo espesor sea menor de 5 μm para evitar problemas en el producto.

Si el producto no es de liberación sostenida, entonces la clave para la liberación del activo se centra en otros mecanismos como el cambio de pH. El espesor de la película no es tan importante y las restricciones para la morfología de las partículas a recubrir se reducen.

12. EVALUACIONES DEL RECUBRIMIENTO

Para la evaluación de la película se realizan tanto pruebas de sus propiedades físicas como mecánicas.

12.1 Análisis térmico

Los componentes poliméricos más convenientes para las dispersiones acuosas en aplicaciones farmacéuticas son los viscoelástomeros (componentes de aquellos polímeros que exhiben comportamiento elástico y viscoso). La viscoelasticidad también se refiere a la dependencia en tiempo y temperatura de las propiedades mecánicas.

El análisis térmico, el cual da una medida de las propiedades mecánicas de la película polimérica en función de la temperatura, es ideal para la caracterización de la película basada en dispersiones acuosas. Este tipo de análisis es útil para la medida de la transición vítrea T_g , una propiedad crítica de polímeros amorfos (figura 49). La temperatura de transición vítrea es aquella a la cual los polímeros vítreos amorfos se vuelven flexibles debido al inicio de la agitación segmental.

Las propiedades termomecánicas de los polímeros proporcionan información acerca de su comportamiento dentro de las formulaciones del recubrimiento, durante el proceso y durante el almacenamiento. <<Karlsson A. y Singh S. K., 1998, pp 827-834>> y <<Okhamafe A. O. y Cork P., 1999, pp 438-443>>

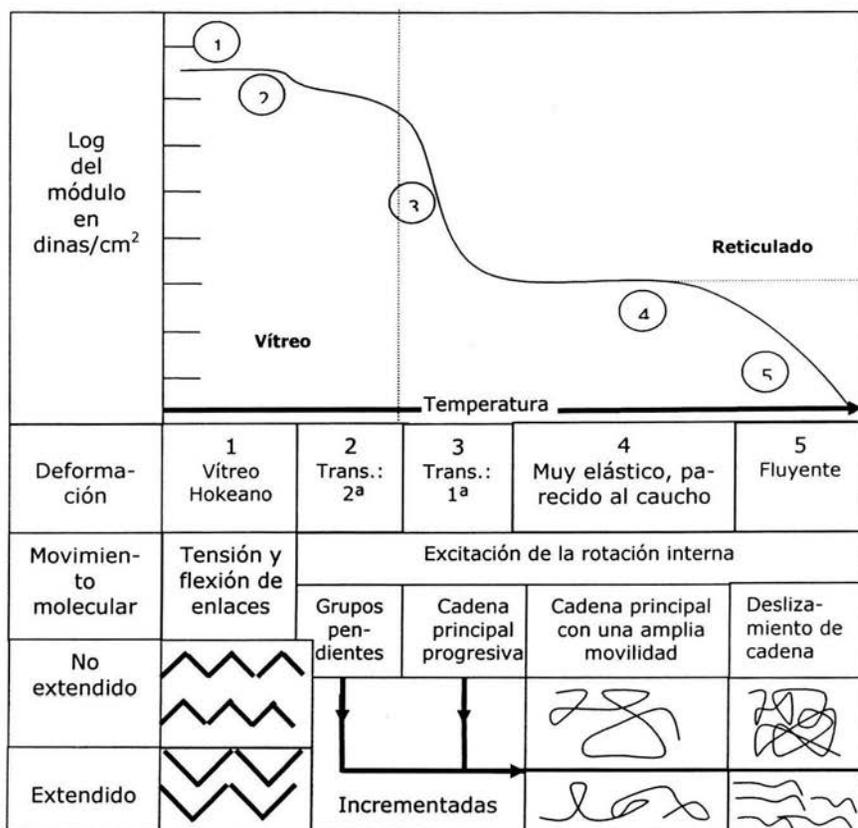


Figura 49.- Efectos característicos de la temperatura en las propiedades de un polímero típico. <<Seymour R. B., 2002, p 124 >>

12.1.1 Análisis basado en el cambio de energía asociado a la fase de transición.

12.1.1.1 DSC y DTA

Los análisis diferenciales de barrido (DSC) y análisis térmico diferencial (DTA) son usados para determinar el cambio de energía que ocurre durante la fase de transición. El DSC y DTA operan bajo el mismo principio excepto

que el DSC registra la energía requerida para establecer la diferencia entre una temperatura de cero entre la muestra y la de referencia, mientras que el DTA registra la diferencia en la temperatura entre la muestra y la referencia (figura 50). Estas pruebas no son lo suficientemente sensibles para la determinación de la temperatura de transición vítrea de películas preparadas de dispersiones poliméricas acuosas debido a que ambas técnicas miden indicaciones secundarias asociadas con la Tg en vez de la propia transición vítrea. <<Arwidason H. y Nicklasson M., pp 73- 77>>

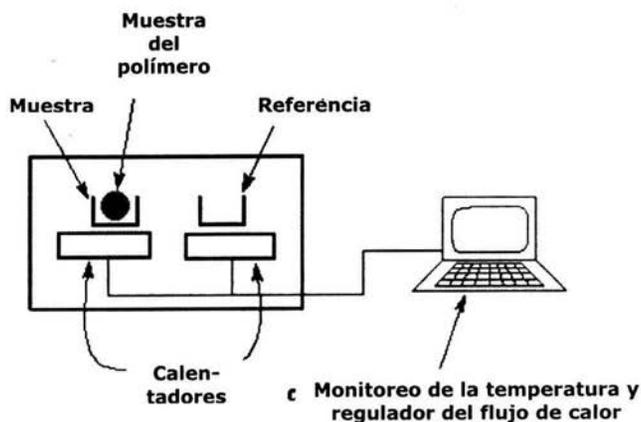


Figura 50.- Esquema de un aparato de DSC. <<[http:// www.psrc.usm.edu](http://www.psrc.usm.edu)>>

Los equipos de DSC miden el flujo de calor manteniendo un desequilibrio térmico entre la referencia y la muestra; esto se hace alterando la corriente que pasa a través de los calentadores de ambas cámaras. Por ejemplo, una muestra de referencia y una muestra se calientan a una velocidad determinada hasta que la muestra comienza a consumir o emitir calor. Si se trata de un suceso endotérmico, la temperatura de la muestra será menor que la de referencia. Se suministra por tanto una corriente adicional al compartimiento de la muestra para elevar la temperatura hasta igualar a la de la referencia. Se registra la corriente necesaria para mantener la

temperatura constante entre la muestra y la referencia. El área bajo la curva resultante es una medida directa del calor de transición.

El diagrama resultante de dibujar ΔT en función del tiempo o de la temperatura se denomina termograma (figura 51).

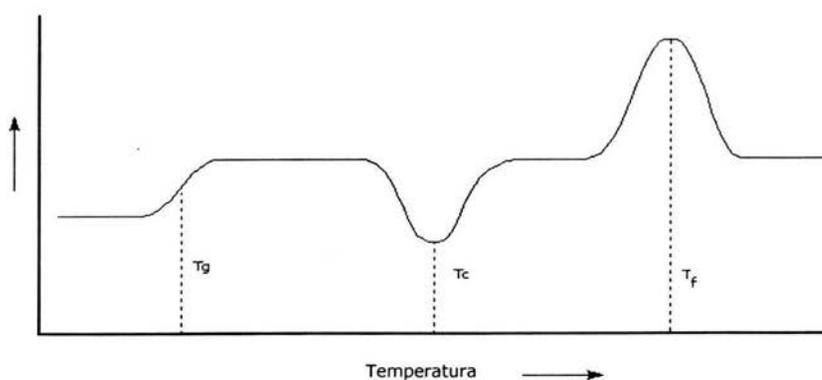


Figura 51.- Ejemplo de un termograma. Tg: Temperatura de transición vítrea, Tc: Temperatura de fusión Y Tf : Temperatura de fusión.

<<<http://www.psrc.usm.edu>>>

Las ventajas del DSC Y DTA en relación a un buen calorímetro adiabático incluyen su velocidad, bajo costo y capacidad para utilizar muestras pequeñas. El tamaño de la muestra puede ir desde 0.5 mg hasta 10 mg.

12.1.1.2 TGA

En el análisis termogravimétrico (TGA) se utiliza una balanza muy sensible para seguir las variaciones de peso de un polímero en función del tiempo y temperatura. Los tamaños de muestra se encuentran en el margen de 0.1 hasta 10 g con velocidades de calentamiento desde 0.1 hasta 50°

C/min. Al realizar medidas tanto termocalorimétricas como de TGA deberá emplearse la misma velocidad de calentamiento y flujo de gases para proporcionar termogramas más comparables.

12.1.2 Análisis del movimiento segmental de las cadenas del polímero

La técnica más ampliamente usada para determinar el movimiento segmental de las cadenas en la película son TMA y DMTA. El análisis termomecánico (TMA) registra T_g como una temperatura a la cual el material se suaviza, indicando la transición de la región vítrea a el estado elástico. Sin embargo, esta medida no es suficientemente sensible al recubrimiento farmacéutico ya que la región de transición vítrea no es muy marcada.

El análisis termodinámico mecánico (DMTA) es todavía el método más conveniente para la determinación de la T_g . Los instrumentos dinámico mecánicos proporcionan una medida de la deformación del material polimérico en respuesta a las fuerzas vibratorias. La mayoría de los polímeros son materiales que tienen la propiedad de ser viscosos y elásticos. La porción elástica del polímero puede absorber energía mecánica y su deformación bajo fuerzas puede ser restablecida bajo la eliminación de la fuerza. La porción viscosa del polímero disipa la energía como calor. En la prueba de DMTA, una tensión torsional con cierta frecuencia es aplicada sobre la película polimérica para causar la deformación. La medición en el análisis termomecánico genera un perfil del modo de la película polimérica como una función de la temperatura bajo cierta frecuencia.

El análisis de DMTA, la muestra es puesta en una cámara térmica cerrada, frecuentemente con una purga de nitrógeno o helio. La humedad en esta cámara es baja, y si la muestra ha sido equilibrada a humedades de almacenamiento altas, la muestra podría secarse durante las mediciones, ya

que es razonable que respondan rápidamente a los cambios de humedad de su alrededor. <<Karlsson A. y Singh S. K., 1998, pp 827-834>>

12.2 Pruebas dinámico mecánicas

Las prueba dinámico mecánicas son las técnicas más frecuentemente utilizadas para evaluar el recubrimiento farmacéutico. Las propiedades mecánicas ayudan a pronosticar la estabilidad y propiedades de liberación de la película y proporcionan información de posibles interacciones entre los diferentes ingredientes del recubrimiento de película. Por lo general, este tipo de pruebas se realizan en películas libres.

En términos de propiedades mecánicas, una película ideal debe tener una alta fuerza de tensión, una larga elongación al rompimiento y un alto modulo elástico.

12.2.1 Prueba de tensión (Elongación)

Una prueba mecánica que ha sido ampliamente usada para la caracterización de la película es la prueba de tensión.

La tensión ε es la deformación de un material causado por la aplicación de un fuerza externa. Este es obtenido dividiendo la elongación de la película por la longitud original de la película.

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L_o} \quad (20)$$

La tensión o estrés, σ es la resistencia para la deformación desarrollada al interior de un material después este ha sido sujeto a una fuerza externa. Estas unidades son " fuerza por unidad de área " y es determinada dividiendo la fuerza máxima antes del rompimiento por el área de la muestra de la película. <<Lieberman, 1998, p147>>

La medida de la expansión lineal de una muestra o material (ΔL) con respecto a cambio de temperatura (ΔT) puede determinarse por:

$$\Delta L = L_o \alpha \Delta T \quad (21)$$

Donde:

L_o = Longitud original de la muestra (cm)

α = Coeficiente de expansión térmica ($^{\circ}K$)

En sistemas simples, α es constante en todo el rango de temperaturas. En sistemas multicomponentes, tales como las formulaciones farmacéuticas, α no es constante y es más apropiado caracterizar su propiedad térmica en el rango de temperaturas deseado. <<Breech J.A. y Col., 1998, pp 282-283>>

El módulo de Young E (dinas/cm²) es una medida de la rigidez de la película, el cual puede calcularse por:

$$E = \frac{S_o L_o}{A_R} \quad (22)$$

Donde S_o es la pendiente de la parte lineal de la gráfica de tensión-deformación (figura 52), L_o la longitud original de la muestra (cm) y A_R el área la muestra de la película (cm²). <<Swarbrice J. Vol. 14, p8>>

Valores elevados del módulo de Young indican que el material es rígido, resistente al alargamiento y estirado.

Los datos de tensión de películas no únicamente pueden ser utilizados durante el desarrollo de formulaciones sino que también pueden predecir la incidencia de defectos del recubrimiento durante el proceso. La razón de la fuerza de tensión entre el módulo elástico o Young (σ/E) es una herramienta para predecir defectos. Valores altos de esta relación indican pocos problemas del proceso.

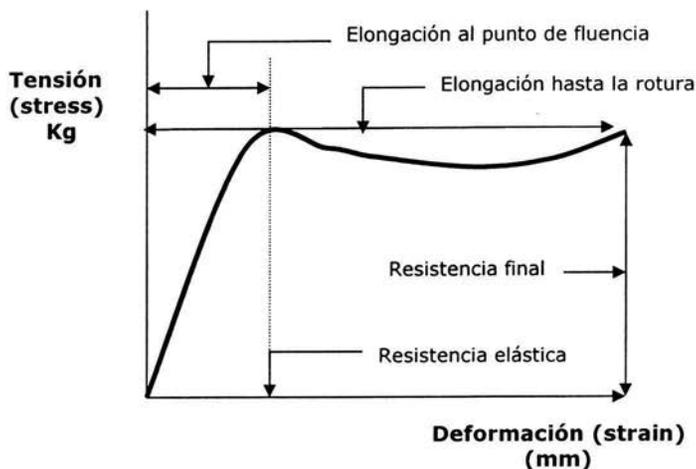


Figura 52.- Curva representativa de la relación deformación-esfuerzo para una película polimérica. <<McGinity J., 1997, p522>>

12.2.2 Elongación al rompimiento

La medida de elongación al rompimiento es una medida de la ductilidad de la película. La elongación puede ser observada como una característica la cual define la capacidad de la película a deformarse antes de que la fractura

ocurra. Bajos valores de elongación al rompimiento denotan una película quebradiza. <<Macleod G. S. y Col., 1997, pp 53-60>>

$$\text{Elongación al rompimiento} = \frac{\text{Extensión hasta el rompimiento (cm)}}{\text{Lo (cm)}} * 100 \quad (23)$$

12.2.3 Trabajo a la fractura

El trabajo a la fractura es representativo de la flexibilidad de la película. Su valor puede estimarse de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Trabajo de fractura} = \frac{\text{Área bajo la curva (figura 51) Pa/cm}^2}{\text{Área de la muestra de película (cm}^2\text{)}} \quad (24)$$

12.2.4 Fuerza de tensión

La fuerza de tensión es la tensión máxima aplicada hasta el punto en el cual la muestra se rompe. Puede ser determinada a través de la fuerza aplicada y el área de fractura de la película (figura 53):

$$\text{Fuerza de tensión} = \frac{\text{Carga aplicada hasta la fractura (Pa/cm}^2\text{)}}{\text{Área de la muestra de película (cm}^2\text{)}} \quad (25)$$

La determinación del valor de la fuerza de tensión sola no es muy utilizada, sin embargo, valores muy altos indican la formación de una película con una buena adherencia y resistencia a la abrasión. <<McGinity J., 1997, p523>>

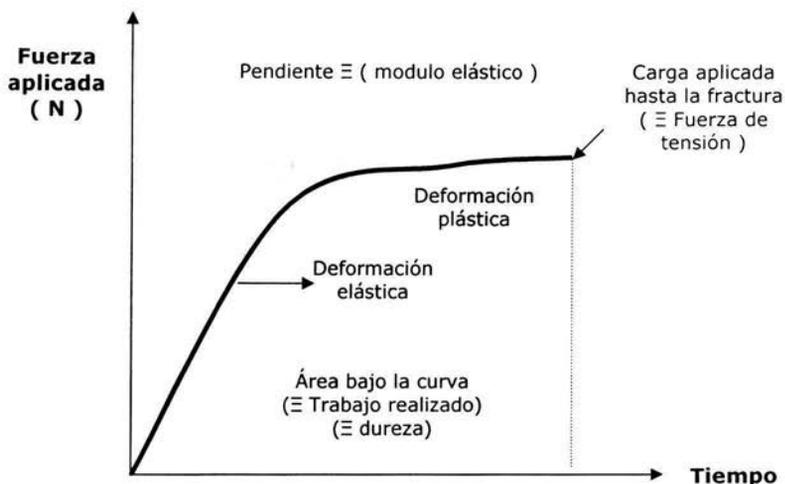


Figura 53.- Gráfica de la fuerza aplicada en función del tiempo para obtener los valores de modulo elástico, deformación y fuerza de tensión. <<McGinity J., 1997, pp519>>

12.2.5 Prueba de tensión - relajación y paso lento

En la prueba de relajamiento, la muestra es rápidamente extendida a una longitud determinada, registrando la fuerza que es requerida para la extensión en función del tiempo. La longitud de la muestra permanece constante, como lo hace la temperatura. El experimento del paso lento es conducido de una manera inversa. Una tensión constante es aplicada a la muestra, y las dimensiones de la muestra son registradas como una función del tiempo.

Una prueba de relajación determina la fuerza del material como una función del tiempo, p.ej. módulo $E(t)$, mientras que una medida del paso lento de la suavidad del material, p.ej., el acomodamiento $J(t)$.

El análisis matemático de la relajación y fenómeno del paso lento puede ser realizado utilizando elementos de elasticidad. Una muestra elástica puede ser extendida instantáneamente bajo estrés y sostenerla bajo estrés indefinidamente.

Estas pruebas determinan la relación de esfuerzo - deformación de la película. El comportamiento esfuerzo - deformación de un material depende de cómo se realice el ensayo en cuestión y del estado físico del material, como por ejemplo si se encuentra por encima o por debajo de su transición vítrea. <<Lieberman, 1998, p147>>

12.2.6 Medida del volumen libre

El método PAS (Positron annihilation²³ spectroscopy) da una estimación del volumen libre, el cual da una evaluación directa de las características mecánicas de la membrana.

El volumen libre es una medida de las propiedades mecánicas y viscoelásticas de las sustancias. La ecuación de William-Landel-Terry (WLT) muestra que el volumen libre F_v , varía con la temperatura y presión. La movilidad molecular y velocidad de relajación del movimiento local de las cadenas aumenta cuando la temperatura se incrementa mientras que la presión disminuye. Por lo tanto, la dependencia del comportamiento viscoelástico de un polímero sobre la temperatura y presión puede ser monitoreada por el PAS.

²³ **Anihilation:** Fenómeno en el cual un par de antipartículas (positrón y electrón) se encuentran y se convierten espontáneamente en 1 o 2 fotones. <<Collazo J., 1980, p40>>

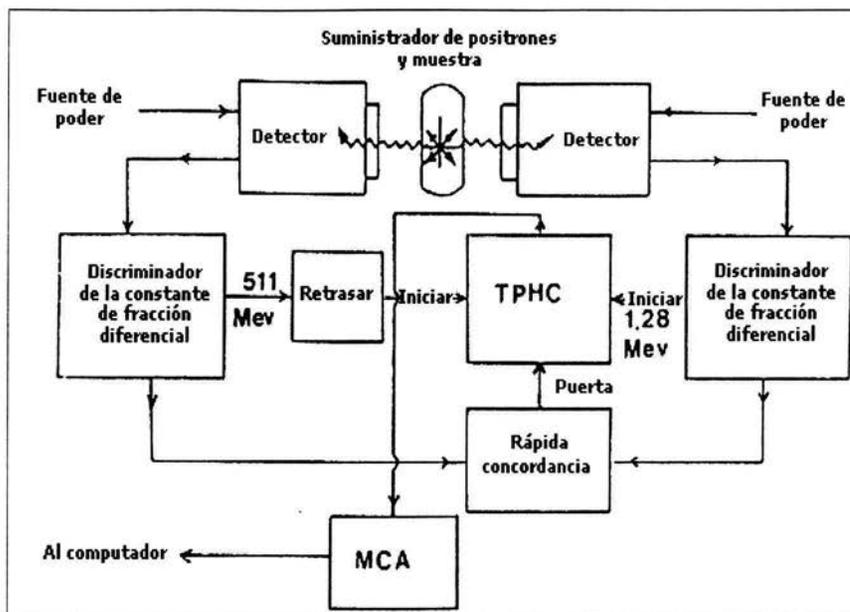


Figura 54.- Esquema del aparato PAS. <<Sastry S. V. y Col., 1998, p 180>>

La viscosidad del polímero sufre grandes cambios cerca de la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero y tiempo de vida del positrón. EL tiempo de vida de un positrón puede ser directamente relacionado con el volumen libre del polímero. De esta forma la técnica PAS puede ser utilizada para estudiar el efecto de la temperatura y presión sobre el volumen libre del polímero. >>Sastry S. V. y Col., 1998, pp 175-189<<

Factores del medio ambiente tales como temperatura, luz y humedad pueden tener una gran influencia sobre la estabilidad y propiedades fisicomecánicas de muchos materiales. Estos cambios en las propiedades poliméricas pueden provocar daños impredecibles en la liberación del fármaco de una forma farmacéutica recubierta. La figura 55 ilustra la interrelación entre estos factores y problemas que puede experimentar una forma farmacéutica.

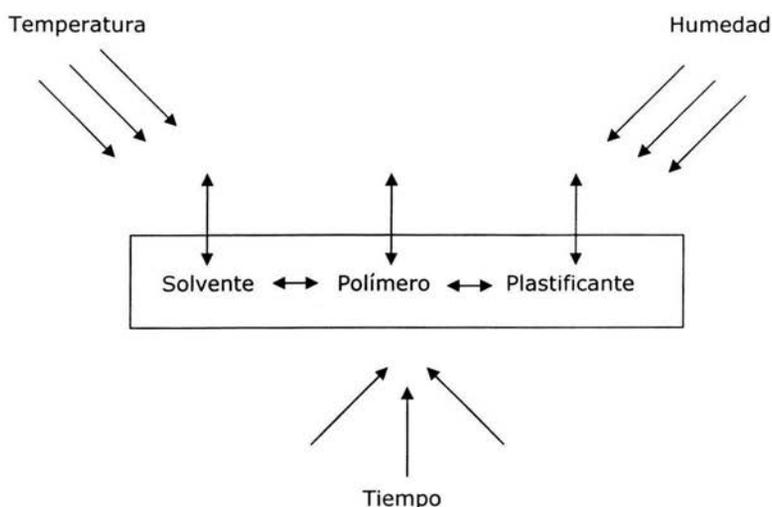


Figura 55.- Factores que afectan las propiedades químicas y físico-mecánicas de películas poliméricas. >>McGinity J., 1997, p 523<<

12.3 Pruebas de permeabilidad

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

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

La permeabilidad en el proceso de recubrimiento de película involucra tres mecanismos de interés a la industria farmacéutica:

- a) El mecanismo de difusión de gas (permeación de O_2 a través de la película).
- b) Absorción de agua, vapor de agua y permeación (proceso de permeación líquida).
- c) Diálisis y permeación de compuestos solubles a través de una película intacta.

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

Para recubrimientos de película en base acuosa la permeabilidad y las propiedades mecánicas de la película son evaluados por medio de los principios que rigen la absorción- desorción. En la técnica de absorción-desorción para medir la permeabilidad, se toma en cuenta la presencia de poros en la película.

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

12.3.1 Prueba de difusión de un soluto.

La velocidad de difusión de un soluto a través de la película libre puede dar una medida de las propiedades inherentes de la película, especialmente para la difusión del fármaco a través del recubrimiento. Basado en el principio del transporte de masas, la difusión es un proceso en el cual las moléculas se mueven de una posición de alta concentración a una posición de más baja concentración por medio de un movimiento al azar. En el

procedimiento de difusión a través de la película u otras estructuras condensadas, la permeación de materiales debe tener suficiente energía cinética para el movimiento hacia una nueva posición, y los poros en la película deben tener un tamaño más grande que el tamaño del material o fármaco a difundir. El espacio total en un medio de difusión es conocido como el volumen libre. Algún cambio que cause un decremento de la flexibilidad del polímero y reducción del volumen libre disminuirá la difusividad en la molécula de permeación. Otro factor que determina la permeación es la hidrofobicidad o hidrofiliidad del polímero.

La permeabilidad de la película puede ser determinada usando una ecuación derivada de la ley de Fick:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (26)$$

Donde J es el flujo de masa del soluto por unidad de área en función del tiempo; dC/dx es el gradiente de concentración del soluto a través de la película sobre una distancia pequeña; y D es el coeficiente de difusión del soluto en un medio (película). Aquí, D está directamente relacionado con el volumen libre de la película y el tamaño de las moléculas del soluto.

Si una concentración de soluto sobre uno u otro lado de la película en el compartimiento donador y receptor son mantenidas constantes y el gradiente de concentración del soluto a través de película llega a ser constante, el estado del flujo es dado por:

$$J = KD \phi \frac{(C_d - C_r)}{h \tau} \quad (27)$$

donde K: es el coeficiente de partición película/líquido ; h es el grosor de la película (mm); Φ es el volumen libre del polímero (mm³); τ es la tortuosidad de la película; y Cd y Cr ($\mu\text{g}/\text{mm}$) son las concentración del soluto en la cámara de donador y receptor, respectivamente. <<Lieberman, 1998, p148-150>>

12.3.2 Prueba de transmisión del vapor de agua

Otro parámetro que es usado en la caracterización de la película es la transmisión del vapor agua (WVT). Los estudios de W_{VTR} determinan la efectividad del recubrimiento como una barrera contra la humedad. <<Remuñan C. y Bodmeier R., 1996, Pp 1201-1209>>

La permeabilidad del vapor de agua, como se define por la ASTM, determina la velocidad de transmisión de agua por unidad de área de un material liso de un grosor determinado por la diferencia de unidad de presión de vapor entre dos superficies específicas, bajo temperatura y humedad específicas. Las propiedades del WVT del recubrimiento farmacéutico son críticas, especialmente cuando la película es utilizada como recubrimiento de protección y recubrimiento higroscópico. <<Kanig J. L. y Goodman H., 1962 >>, Porter S. C. y Ridgway K., 1982, Pp 5-8>>. El WVT de la película puede ser calculado por:

$$R_{WVT} = \frac{W}{A * \Delta P} \quad (28)$$

Donde:

Rwvt = Velocidad de transmisión del vapor de agua (mg/h/mm²)(Kpa).

W = Cantidad de humedad transmitida a través de la película (mg/h).

A = Área expuesta de la película (mm²).

ΔP = Diferencia de presión del vapor de agua a través de la película (Kpa). <<Lieberman, 1998, p150>>

Dos métodos que son rutinariamente usados para la medida de la WVT es el método de desecado y el método de transmisión de agua. En el método de desecado, la película es puesta en un recipiente con desecante. El montaje es puesto bajo condiciones del medio ambiente, controlando la temperatura y humedad. El transporte de masa del vapor de agua a través de la película es determinado por medio de un pesado periódico. (Ver figura 56). En el método de transmisión de agua, una celda que contiene agua destilada es sellada por la película. El ensamble es puesto controlando la temperatura y humedad. El ensamble completo es periódicamente pesado para determinar la pérdida de peso debido a la transmisión del vapor de agua a través de la película.

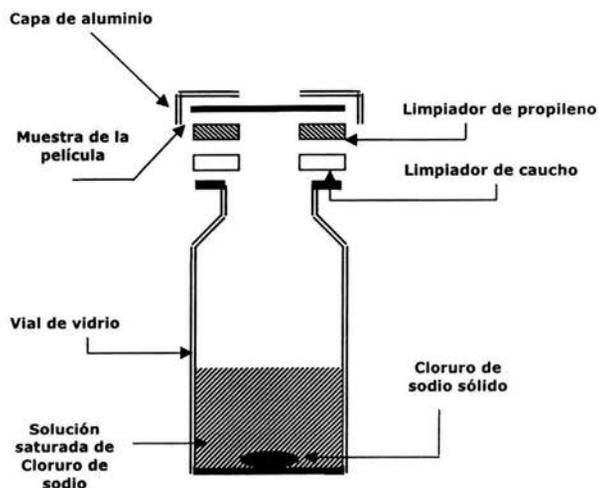


Figura 56.- Celda para realizar la prueba de permeabilidad al vapor de agua. <<McGinity J., 1997, p185>>

12.3.3. Absorción dinámica del vapor de agua (DVST)

El DVST (absorción dinámica del vapor de agua es un sistema de absorción gravimétrico totalmente automatizado, el cual es utilizado para dar una medida rápida de la pérdida de humedad (figura 57). Esta prueba se realiza por flujo de gas (nitrógeno) a una humedad relativa específica sobre el material o muestra suspendida de una microbalanza ultrasensible, capaz de medir cambios de masa menores a 1 ppm.

Este método ofrece tiempos de equilibrio rápidos aumentando la precisión y sensibilidad en la determinación de masa y control de temperatura; se requiere de muestras pequeñas, y una automatización total para facilitar investigaciones adecuadas de absorción y desorción de humedad. <<Achanta A. S. y Col., 2001, pp. 241-250>>

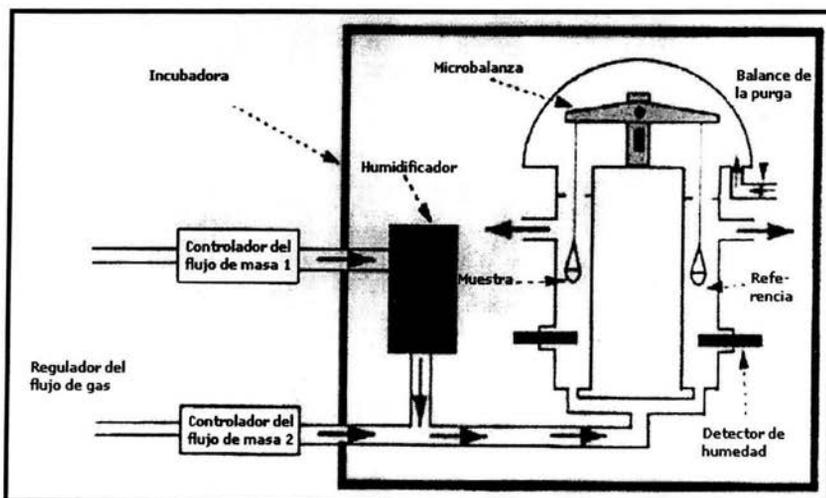


Figura 57.- Esquema del aparato de DVST. >>Achanta et col., 2001, p242>>

12.3.4 Permeación del oxígeno

Estudios limitados consideran la permeación del oxígeno a través del recubrimientos. Este estudio se basa en la importancia del papel del oxígeno en la estabilidad de fármacos susceptibles para la degradación por oxidación. La prueba de permeación del oxígeno esta basada sobre el mismo principio como de WVT. Sin embargo, este estudio no es directo y puede ser difícil para una cuantificación precisa.

Munden fundamentó un intervalo de permeabilidad de O_2 de 10^{-4} a 10^{-3} mg/cm₂ por 24 horas, para medir la permeabilidad de O_2 en películas plastificadas. Dedujo una relación inversa entre la transmisión de vapor de agua y la permeabilidad de O_2 .

La permeabilidad de vapor de agua depende de las características de polaridad del polímero. Las películas más polares tienden a ser más ordenadas y menos porosas permitiendo la permeación de O_2 , pero no necesariamente aumentan las moléculas de agua. Si las películas son menos polares tienen menor afinidad a la humedad y a la absorción de agua.

12.4 Caracterización del recubrimiento

12.4.1 Prueba de apariencia

El simple método de la evaluación de la superficie recubierta es a través de la apariencia del recubrimiento. La prueba de apariencia incluye prueba física que la mediada de opacidad, rugosidad, y brillo. El recubrimiento es también inspeccionado por la formación de defectos.

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

Ra = Aspereza o textura en la superficie del comprimido recubierto

Rpm = Perfil máximo al centro de la línea del perfil de la película de recubrimiento, se mide por longitud.

Rtm = Promedio medido bajo 5 longitudes (pico ó valle), este es el indicador de la distancia máxima.

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

También se realizan cálculos para medir los radios sobre los parámetros de rugosidad, y cambios en la superficie de la tableta o comprimido. Dependiendo del tipo de recubrimiento de película y del tipo de soluciones de recubrimiento y lustrado, se espera que una buena película disminuya los valores de Ra, Rpm y Rtm.

Además de los estudios con respecto a los análisis de rugosidad, existen otros métodos ópticos basados en las propiedades de reflexión de una superficie.

12.4.2 Adhesión

La fuerza requerida para retirar el recubrimiento de la superficie de la tableta es conocida como la fuerza de adhesión, este parámetro esta relacionado también con la elongación de la película. <<Felton L., Forbes T. A. y Moore T. A., 2000, pág. 205-210>>. La adhesión de una película en la superficie de una tableta es esencial para lograr el nivel deseado del recubrimiento sin ninguna pérdida del material de recubrimiento.

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

$$\psi = \psi_0 F_{(T,C)} \quad (29)$$

Donde:

ψ = Energía adhesiva de desgaste intrínseca reversible (J).

$F_{(T,C)}$ = Parámetros que influyen en las contribuciones irreversibles de desgaste.

ψ_0 = Trabajo reversible equivalente a W_a (J).

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

El trabajo de adhesión puede ser definido en relación con la tensión superficial e interfacial del polímero en la interfase película-vapor, ψ_p , en la interfase sólido-vapor, ψ_s , y en la interfase polímero-sólido-película, ψ_{sp} , y se representa por la siguiente ecuación:

$$W_a = \gamma_s + \gamma_p + \gamma_{sp} \quad (30)$$

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

Wesseling y Co. Reportaron un método para determinar la adhesividad de la película. En el caso del recubrimiento, es deseable una baja adhesividad. Una formulación polimérica con una baja adhesividad muestra una menor tendencia para formar defectos en el recubrimiento, además de obtener una mayor facilidad y menor tiempo de proceso.

El dispositivo utilizado consta de dos sujetadores. El sujetador superior esta unido a celdas (500 N). Cuando este dispositivo sube a una velocidad de 15 mm/min, el sujetador inferior permanece sin movimiento. De esta forma, se registra fuerza necesaria para separar la película. (figura 58) <<Wesseling M., Kuppler F. y Bodmeier R., 1999, Pp 73-78>>

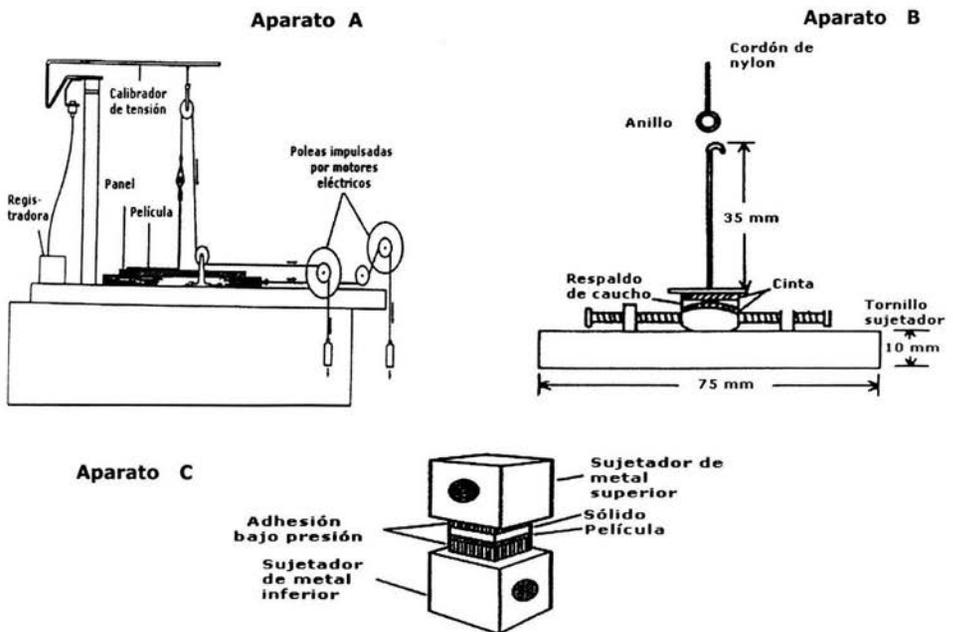


Figura 58.- Diferentes aparatos para la determinación de la adhesión de la película. A.- Aparato para determinar la prueba "peel test", B) Aparato utilizado por Fung y Parrot, C) Aparato utilizado por Jonson y Zografí. >>Felton y McGinity, 1999, p45>>

Otra forma de evaluar la adhesión es, presionando primero una cinta adhesiva por los dos lados sobre una tableta, de tal forma que quedará pegada sobre una superficie estable. Entonces, el área de la película bajo prueba es cortada y retirada del resto del recubrimiento. La adhesión es reportada como la superficie requerida para retirar el recubrimiento de un área determinada de la superficie de la tableta.

12.4.3 Dureza al marcado (*indentation*)

La dureza es otro método para la caracterización del recubrimiento. Esta es una medición de la resistencia a la deformación (dureza). El procedimiento involucra la aplicación presión con un punzón a una muestra de película. El punzón es aplicado sobre una cara de la muestra con distintas cargas, de esta forma se mide la magnitud de las marcas (figura 59). Este tipo de pruebas dependen del tiempo debido a la fluencia. El periodo de prueba debe ser especificado y usualmente es de 30 segundos. La dureza es calculada como la carga aplicada al punzón dividida entre el área de la punta.

La dureza es un termino general que indica una combinación de propiedades como la resistencia a la penetración, abrasión y arañado. El durométero de punzón se usa para medir la dureza a la penetración en los elástomeros y termoplásticos blandos.

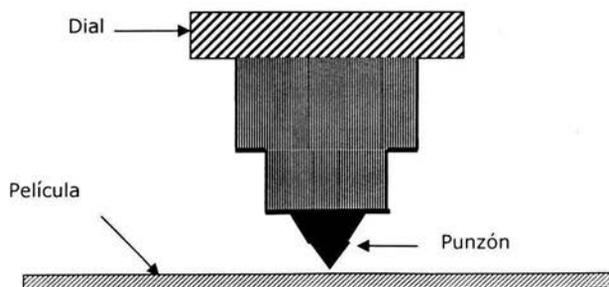


Figura 59.- Punzón de punta afilada empleado para medir la dureza de cortado.
<<Seymour R.B. 2002, pág. 134 >>

12.4.4 Perforación y corte

El recubrimiento farmacéutico también puede examinarse directamente usando las pruebas de perforación o corte. Este tipo de pruebas también es una forma de evaluación de la dureza. La perforación involucra la medición de la resistencia del recubrimiento a la deformación utilizando una prueba de perforación. La prueba de corte mide la resistencia del recubrimiento a ser cortado, por lo que la fuerza de corte es calculada.

La resistencia a la cortadura (S) es igual a la carga (L) dividida por el área (A). Se monta un dispositivo de corte y se ejerce presión con el cortador a una velocidad determinada hasta que se produzca la rotura por cortadura.

12.5 Desintegración

Los datos de la velocidad de desintegración y disolución son un importante criterio sobre la funcionalidad del recubrimiento, que puede ser un supuesto in vivo.

La prueba de desintegración de la USP 23 es más fácil y simple de realizar que la prueba de disolución. El aparato es similar a uno de los descritos en la Farmacopea Europea. Una completa desintegración se presenta cuando el residuo de la unidad (excepto fragmentos insolubles del recubrimiento o cápsula) permanecen en la malla del aparato es una masa suave con sin núcleo firme, y no necesariamente una completa solubilización de la tableta o fármaco. Las excepciones de esta prueba son tabletas masticables, diseñadas para liberar el contenido gradualmente en un periodo de tiempo determinado y cuando las tabletas liberan el fármaco en dos o más periodos de tiempo separados en intervalos de tiempo distintos entre cada periodo de liberación.

Esta prueba se verifica utilizando como mínimo 6 tabletas, cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. El método que se realiza es el siguiente:

1. Requiere de un dispositivo canastilla, un vaso de precipitado de 1000 ml de capacidad.
2. Un depósito rectangular con doble fondo para el agua, la que se calienta eléctricamente a $37\pm 2^\circ$ cuya temperatura se regula por medio de un termostato.
3. Un motor eléctrico provisto de un regulador de velocidad apropiado y de otros mecanismos que se utilizan para hacer subir y bajar la canastilla dentro del líquido de inmersión que contiene el vaso a lo largo de una distancia entre 5.3 y 5.7 cm., a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto. El volumen del líquido de inmersión contenido en el vaso debe ser tal que cuando la canastilla ascienda, la malla colocada en la parte superior quede por lo menos 2.5 cm bajo la superficie del líquido y cuando descienda la malla colocada en la parte inferior quede por lo menos 2.5 cm de distancia del fondo del recipiente.

a) *Tabletas planas recubiertas*

Colocar una tableta en cada uno de los seis tubos de la canasta y, si la tableta tiene un recubrimiento externo, sumergir la canasta en agua a temperatura ambiente por 5 minutos. Después colocar un disco a cada tubo, y operar el aparato, usando fluido gástrico simulado TS manteniéndolo a $37\pm 2^\circ$ como el fluido de inmersión. Después de 30 minutos de operación en fluido gástrico simulado TS, levantar la canasta del fluido y observar las tabletas. Si las tabletas no se han desintegrado completamente, sustituir el fluido por un fluido intestinal simulado TS a una temperatura de $37 \pm 2^\circ$, y continuar la prueba hasta un periodo de tiempo total, incluyendo la previa exposición al agua y exposición al fluido gástrico simulado TS, igual al tiempo

limite especificado en la monografía individual más 30 minutos, levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: todas las tabletas deben desintegrarse completamente. Si una o más tabletas no se desintegraron completamente, repetir la prueba con 12 tabletas, no menos y de 16 de las 18 tabletas probadas deben desintegrarse completamente.

b) Tablet con recubrimiento entérico

Colocar una tableta en cada uno de los 6 tubos de la canasta, si las tabletas tienen un recubrimiento externo soluble, sumergir la canasta en agua a temperatura ambiente por 5 minutos. Entonces operar el aparato, sin adicionar el disco, usando el fluido gástrico simulado TA a una temperatura de $37 \pm 2^\circ$ como fluido de inmersión. Después de 1 hora de operar el aparato en fluido gástrico intestinal, retirar la canasta del fluido, y observar las tabletas: las tabletas no deben mostrar evidencia de desintegración, rompimiento o suavidad. Adicionar entonces un disco a cada tubo, y operar el aparato, utilizando fluido intestinal simulado TS a una temperatura de $37 \pm 2^\circ$ como fluido de inmersión, por un periodo de tiempo igual a 2 horas más el tiempo limite especificado en la monografía individual, o donde, únicamente una tableta con recubrimiento entérico es reconocida, por únicamente el tiempo limite especificado en la monografía. Levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: todas las tabletas deben estar desintegradas completamente. Si dos o más tabletas no se desintegraron completamente, repetir la prueba con 12 tabletas: no menos de 16 del total de 18 tabletas probadas deben desintegrarse completamente.

Una prueba de desintegración modificada es utilizando el aparato USP para la prueba de desintegración, donde se utiliza HCl (0.1 N) como medio de la prueba, y un buffer de fosfatos de pH = 6.8.

Las tabletas son puestas 4 horas en un medio con HCl 0.1 N. Las tabletas son examinadas. No deben de mostrar evidencia de desintegración, rompimiento o suavizado. Son puestas en un buffer de fosfatos, donde su tiempo de desintegración debe de ser en menos de 10 min.

12.6 Disolución

a) *Prueba de disolución para tabletas planas recubiertas*

Tomar el volumen establecido del Medio de Disolución en el vaso del aparato especificado en la monografía individual, armar el aparato, equilibrar el medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ$, y retirar el termómetro. Colocar 1 tableta o cápsula en el aparato, teniendo el cuidado de eliminar burbujas de aire de la superficie de la forma de dosificación, e inmediatamente operar el aparato a la velocidad especificada en las monografías individuales. En el momento indicado, retirar muestras de la zona media entre la superficie del Medio de Disolución y la parte superior de la canastilla rotatoria o de la hoja, no menos de 1 cm de la pared del recipiente. A menos que se diga lo contrario en la monografía individual, agregar un volumen del medio de disolución igual al volumen de las muestras retiradas. Filtrar las muestras, y proceder de acuerdo a la monografía individual. Repetir la prueba con unidades de forma de dosificación adicionales.

Interpretación: A menos de otra cosa especificada en la monografía individual, los requerimientos se satisfacen si las cantidades del componente activo de la unidad probada se adecuan a la tabla de aceptación. Continuar probando los tres estudios a menos que los resultados se conformen a S1 o S2. La cantidad Q, es la cantidad de componente activo disuelto especificado en la monografía individual expresado como el porcentaje del contenido rotulado: tanto el 5% y el 15% en la tabla de aceptación son los porcentajes

del contenido rotulado de modo que esos valores Q se encuentran en los mismo términos.

Estadio	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 o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$
S_3	12	Promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2$) es igual o mayor que Q , y no mayor que 2 unidades son menos que $Q - 15\%$

Tabla 9.- Criterios de aceptación de disolución de la USP. >>Remington, 17ª ed., p903>>

El límite propuesto por la USP para tabletas con cubierta entérica requiere que las tabletas sobrepasen un tratamiento ácido de una hora en el aparato de desintegración (sin discos) y, si superaran este paso, deben exhibir una disolución del 75% en 45 minutos en pH buffer de 6.8.

12.7 Pruebas de estabilidad

Aunque el recubrimiento acuoso tiene muchas ventajas sobre el recubrimiento orgánico, el recubrimiento acuoso tiene algunas limitaciones como: una mayor susceptibilidad a la contaminación microbiana sin la incorporación de preservativos, la alta energía de evaporación del agua puede aumentar el tiempo de proceso, núcleos sensibles a la humedad pueden ser dañados durante el proceso de recubrimiento y, por último la volatilidad de algunos plastificantes solubles en agua pueden causar problemas de formación de la película. <<Thoma K. y Bechtold K., 1999, Pp39-50>>

Las pruebas de estabilidad en formas farmacéuticas recubiertas nos indican el efecto de la humedad, aire, temperatura y luz sobre la estabilidad del recubrimiento (figura 60). Estos estudios son de gran importancia debido a que dan una medida de la funcionalidad del recubrimiento.

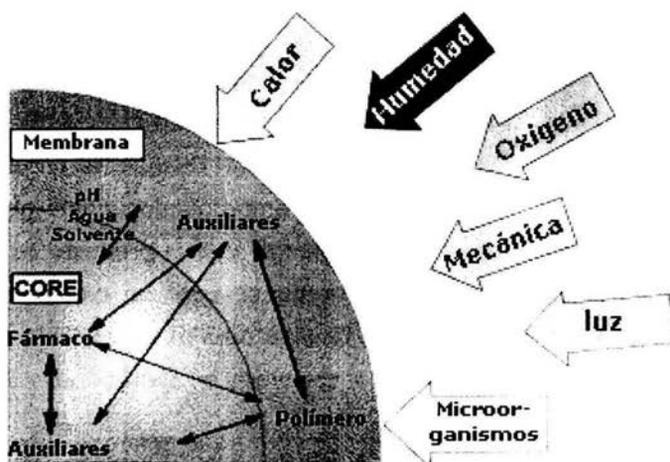


Figura 60.- Interacciones que existen en las formas farmacéuticas con recubrimiento de película. <<Peters H., 1999, p16 <<

Por ejemplo, se ha observado que derivados de celulosa debido a la propiedad de ser hidrofílicos interactúan fuertemente con líquidos polares a

través de los enlaces de puente de hidrógeno, que tienden a absorber el agua. El agua absorbida puede cambiar las propiedades físicas y químicas de los polímeros, y por lo tanto tener un gran efecto sobre su funcionalidad. Por ejemplo, el agua puede acelerar la degradación hidrolítica y el proceso de cristalización o isomerización. <<Alvarez L. C. y Col., 2000, Pp307-318>>

Las pruebas de estabilidad de los productos recubiertos varían de acuerdo a la forma farmacéutica y su composición. Muchas de las pruebas se basan en los estudios que revelaron las condiciones a las que puede someterse un producto antes de su uso final. Por lo general, estas condiciones se denominan normales y consisten en límites de temperatura, humedad, luz y manipulación.

Se establecen límites de aceptación por cada producto en cuanto a color, aspecto, disponibilidad del fármaco para su absorción y contenido del fármaco. El tiempo durante el cual el fármaco conserva las propiedades específicas al investigarla en condiciones normales se puede definir como vida de almacenamiento. El envase del producto se puede diseñar para mejorar la vida de almacenamiento. Por ejemplo, si el color del recubrimiento es sensible a la luz, el envase puede ser un frasco color ámbar, incluso es factible protegerlo de la luz con un cartón. Cuando el recubrimiento es friable, se puede introducir un material amortiguador, como algodón, en la parte superior y en el fondo del recipiente, y si el producto es afectado de manera adversa por la humedad, se puede usar un cierre resistente, un desecante en el envase, o ambos. La vida de almacenamiento del producto se determina en el envase comercial ensayado en condiciones normales.

La estabilidad del producto también puede realizarse en condiciones exageradas. Por lo general, esto se efectúa con el fin de acelerar las alteraciones y realizar una extrapolación para determinar 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 si se analiza primero la disponibilidad *in vivo*, con evaluaciones periódicas durante el almacenamiento en condiciones normales mientras dura su vida de almacenamiento (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 de temperatura exageradas. Este cambio puede generar confusión al tratar de predecir sus características de difusión en condiciones más moderadas y, por ende, inducir a errores al estimar la vida de almacenamiento.

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

Las pruebas de estabilidad se realizan cuando se desarrolla un producto, durante la fase piloto y con lotes representativos de su forma comercial. Las pruebas de estabilidad deben proseguir todo el tiempo que el producto permanezca en el mercado, porque cambios sutiles del proceso de

fabricación, de las materias primas, o ambos pueden incidir en su vida de almacenamiento.

13.0 PRINCIPALES DEFECTOS EN EL RECUBRIMIENTO

Los defectos del recubrimiento de película se han dividido en tres grandes grupos dependiendo de la complejidad de la solución.

13.1 Grupo 1

El grupo 1 consiste de defectos los cuales pueden ser fácilmente remediados por el cambio de uno o mas de las condiciones del proceso, por ejemplo: temperatura del aire de entrada y velocidad del rociado. Este grupo incluye, formación de burbujas (blistering), astillado, picado (picking) y punteado (pitting).

13.1.1 Formación de burbujas (Blistering)

Este defecto es detectado en el sustrato formando una ampolla. Se presenta en el recubrimiento cuando la ampolla colapsa bajo la fricción ocurrida en el proceso de salida del recubrimiento, mostrando una película con una apariencia de arrugado. (Figura 61)



Figura 61.- Formación de burbujas sobre comprimidos recubiertos.

El defecto es causado por una acumulación de gases atrapados debajo de la película debido a un sobrecalentamiento durante el rociado o al final del recubrimiento. Esto puede ocurrir por una pobre adhesión del sustrato de la película y usualmente se presenta sobre núcleos que contienen una alta proporción de excipientes inorgánicos.

La solución en este defecto es muy simple: La reducción de la temperatura del aire de entrada (secado) y/o cese del uso de aire caliente para el secado de las tabletas en el final del proceso de recubrimiento.

13.1.2 Astillado (Chipping)

Este problema generalmente ocurre cuando existe un alto grado de fricción en el proceso de recubrimiento como en el caso de fluidización de lecho fluido de tabletas largas. La disminución del aire de fluidización o de la velocidad de rotación del cilindro en el bombo de recubrimiento frecuentemente alivia el problema. Si existe un astillado excesivo, entonces puede ser necesario incrementar la dureza de la película a través del incremento del grado de peso molecular del polímero.

13.1.3 Formación de cráteres (Cratering)

Este defecto se observa a través de la formación de concavidades. Generalmente esto ocurre en la parte inicial del recubrimiento de película y llega a ser parcialmente imperceptible conforme más cantidad de solución de recubrimiento sea depositada durante el recubrimiento. (Figura 62)

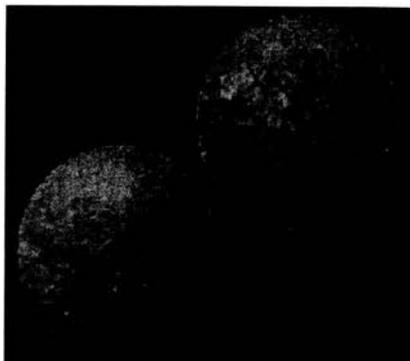


Figura 62.- Formación de cráteres sobre comprimidos recubiertos.

Las concavidades se forman cuando el secado es ineficiente o cuando la velocidad de aplicación de la solución del recubrimiento es alta. La solución del recubrimiento de película penetra la superficie de la tableta, frecuentemente a la cima donde la superficie es más porosa, causando desintegración del núcleo e interrupción del recubrimiento. El defecto es frecuentemente solucionado por el incremento de la temperatura del aire de entrada (secado) y disminución de la velocidad de aplicación, aunque en una minoría de los casos se puede incrementar la viscosidad de la solución de recubrimiento por el aumento de la concentración del polímero para bajar la velocidad de penetración de la solución sobre la superficie la tableta.

13.1.4 Picado (Picking)

Este defecto ocurre cuando dos núcleos chocan unos con otros, se adhieren y luego se separan (figura 63). El área del defecto puede ser grande o pequeña y dependiendo sobre si el defecto ocurre en las primeras o últimas etapas del proceso de recubrimiento; en el segundo caso el picado puede ser parcialmente imperceptible conforme más polímero sea depositado.

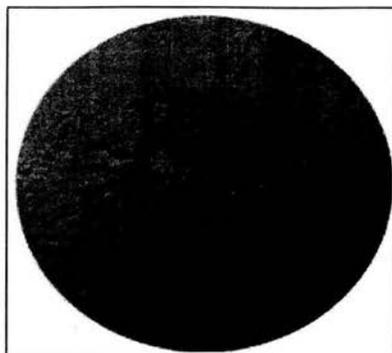


Figura 63.- Defecto de picado (picking/sticking) del recubrimiento. >>Colorcon<<

El picado ocurre bajo las mismas condiciones que el cratering, por ejemplo condiciones que producen tabletas demasiado húmedas, por lo que las tabletas pueden pegarse y después desprenderse. Algunas medidas correctivas involucran la disminución de la velocidad de aplicación y el incremento de la temperatura del aire de entrada. Si los defectos ocurren en el proceso de recubrimiento y se toman las medidas adecuadas, puede ser posible un recuperación de las tabletas, a través de subsecuentes aplicaciones de polímero. Sin embargo, si el defecto es muy amplio y la película es relativamente delgada, entonces la recuperación, puede no ser posible.

13.1.5 Punteado (Pitting)

El punteado fue inicialmente descrito por Rowe y Forse sobre núcleos que contenían ácido estéarico. Este es un defecto según el cual el orificio se encuentra sobre la superficie de un núcleo de la tableta sin ninguna interrupción visible del recubrimiento de película. Esto únicamente ocurre cuando la temperatura de la tableta excede el punto de fusión del ácido

estéarico, implicando que es el punto de agregación de las partículas del ácido estéarico lo que provoca la aparición del orificio sobre la superficie del núcleo. Este defecto puede ocurrir utilizando otros materiales usados como por ejemplo polietilenglicol 6000 y estearina vegetal con puntos de fusión de 60 y 62 ° C respectivamente.

En todos los casos el defecto puede ser eliminado con un procedimiento de precalentamiento al inicio del recubrimiento (especialmente aquellas temperaturas mayores de 60 °C) y, modificando la temperatura del aire de entrada (secado), tal que la temperatura de la tableta no exceda el punto de fusión del aditivo usado.

13.2 Grupo 2

El grupo 2 incluye defectos los cuales pueden ser remediados por el cambio de condiciones del proceso y de la formulación del recubrimiento de película. Este grupo incluye rugosidad (blooming), manchado (blushing), variación en el color, no rellenado, moteado y rugosidad (Peel Orange).

13.2.1 Rugosidad (blooming)

Este defecto consiste en la acumulación de sustancias sobre el núcleo formando agregados (figura 64). Esto puede ocurrir al terminar el proceso de recubrimiento, pero es más visto sobre tabletas con un almacenamiento alto a altas temperaturas.



Figura 64.- Rugosidad de un recubrimiento. >>Colorcon<<

La rugosidad del recubrimiento es originado por la acumulación sobre la superficie de ingredientes de bajo peso molecular incluidas en la formulación del recubrimiento. En muchas ocasiones el ingrediente es el plastificante aunque también podría ser también un surfactante incluido en la formulación del recubrimiento para disminuir la tensión superficial. Soluciones efectivas involucran el cese del uso de aire caliente a la superficie de las tabletas y al final del recubrimiento, la disminución en la concentración del plastificante, y el incremento en el peso molecular del plastificante.

13.2.2 *Manchado (blushing)*

Este defecto generalmente se ve en películas no pigmentada, el cual es descrito como la aparición de una mancha o nebulosa en el recubrimiento.

Este es defecto no muy común en el recubrimiento de película, este problema únicamente se ha visto en sistemas que involucran recubrimiento acuoso con éteres de celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La mancha blanca en la película es, sin embargo, producida por la precipitación del polímero debido a altas temperaturas del recubrimiento. Con la adición del plastificante polietilenglicol y propilenglicol, se tiende a provocar un incremento en la temperatura de gelación pero

además, el glicerol y sorbitol causan una disminución en tal temperatura, sin embargo formulaciones con sorbitol son las más probables de causar la gran caída en la temperatura de gelación térmica. Si el polímero es usado solo o mezclado con polietilenglicol o propilenglicol como plastificantes, existirá una pequeña incidencia de este defecto. Si esto ocurre con tal formulación, entonces el defecto puede ser eliminado por la disminución de la temperatura del aire de secado.

13.2.3 Variación del color

Si la variación del color se encuentra entre lote y lote, esto indica una variación en el depósito y por lo tanto el grosor del polímero de la película. Variaciones en el grosor de la película pueden afectar la velocidad de liberación de un ingrediente activo.

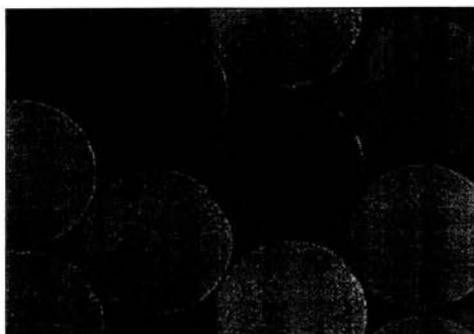


Figura 65.- Variación de color de tabletas. >>Colorcon<<

La variación del color es un problema de mezclado que involucra la distribución de una formulación de recubrimiento sobre una gran área superficial de las tabletas moviéndose adentro y fuera de la pequeña zona de rociado. Las variables del proceso o formulación que afecte la frecuencia y duración de las tabletas en la zona de rociado o del tamaño/ forma de la zona de rociado, tienen un efecto en la variación del color.

Rowe y Porter han encontrado una disminución de la variación del color con cilindro de velocidad, mientras que más recientemente trabajos han demostrado un efecto con cambio del diseño del bafle. Un incremento en el número de las pistolas de rociado y en el área efectiva de la zona de rociado disminuyen también, la variación de color.

Se pueden tener efectos significantes por la disminución del contenido de sólidos de la formulación de recubrimiento, con la aplicación de formulaciones de recubrimiento más diluidos, mejorando así la calidad del producto y disminución del tiempo del proceso.

13.2.4 Ilegibilidad del gravado (*infilling*)

Definición del gravado es un defecto que fue descrito primero por Down tiene el mismo efecto que el puenteo (*bridging*). Sin embargo, en este caso la ilegibilidad es debido a una formación excesiva de espuma que queda atrapada en la película (figura 66). La primera causa para este defecto puede ser la formación de espuma, formada por aire de rociado de una solución polimérica, provocando el rompimiento. Las gotas de espuma sobre la superficie de una tableta se rompen con facilidad debido a la fricción, pero el gravado permite que la espuma se acumule y sea puesta en un área determinada. Una vez que la espuma se ha acumulado al nivel del contorno exterior de la superficie de la tableta, puede ocurrir una fricción debido a que la estructura puede ser cubierta con una película continua.

La adición de agentes antiespuma convencionales no disminuyen la incidencia de este efecto. Sin embargo, la adición de alcohol y el uso de boquillas de rociado capaces de una atomización fina tienen un gran efecto.

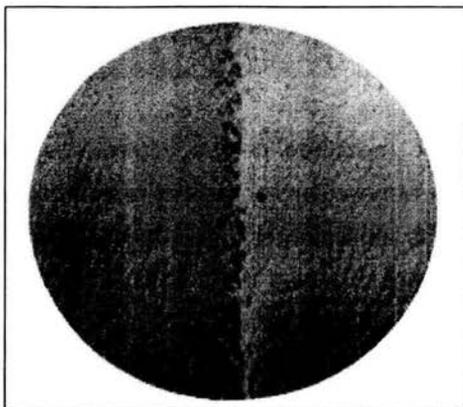


Figura 66.- Indefinición del gravado (Infilling). >>Colorcon<<

13.2.5 Moteado (mottling)

Como su nombre lo dice, es la percepción de una distribución desigual de color al interior del recubrimiento de película. Esto puede ocurrir en todas las formulaciones de recubrimiento de película, pigmentada o no pigmentada, en el segundo caso es creado debido a una pobre opacidad del recubrimiento de película. El moteado es un defecto complejo con muchos orígenes:

- **Dispersión inadecuada del pigmento:** Si los aglomerados no son dispersos efectivamente en la formulación del recubrimiento de película, el moteado ocurrirá debido a las diferencias en la absorción (fuerza del color) de los aglomerados de las partículas del pigmento.
- **Migración del color:** Puede ser debido a la evaporación del solvente residual en la película durante el recubrimiento de tipo orgánico.
- **Por migración de las partículas del plastificante dentro de la solución de laca y debido a la migración de las partículas del colorante, si son solubles en la solución de recubrimiento.**

- Por una mala dispersión de los pigmentos en la solución de recubrimiento.
- Debido al pobre mezclado de los ingredientes (especialmente si el principio activo tiene color) antes del tableado o ligera degradación de alguno de los ingredientes (usualmente el ingrediente activo) que provoca una pobre opacidad de la película, que ocasionará el aspecto moteado de la película.

La cuantificación de la opacidad del recubrimiento de tabletas ha sido el objeto de muchas investigaciones. La opacidad puede ser evaluada por medio de la medida de reflectancia. Cuando el % es superior al 98% se puede decir que existe opacidad completa para el ojo humano. Aunque la opacidad esta generalmente asociada con la inclusión de dióxido de titanio y su alto índice de refracción, el color de un pigmento puede tener un efecto importante. Lo anterior se puede aplicar para disminuir la incidencia del moteado del núcleo. Sin embargo, una ligera degradación de un ingrediente activo puede todavía ocurrir en una película blanca con una alta proporción contrastante, por lo que en estos casos puede ser necesario para adicionar otros pigmentos para corregir el problema.

13.2.6 Cáscara de naranja - aspereza (peel orange)

Este defecto provoca que la película se vea arrugada y sin brillo, similar a la apariencia de una naranja. El recubrimiento de película de tabletas con una superficie muy rugosa puede también ser más difícil de empaquetar debido al aumento de la fricción.

Este defecto puede ser originado por un secado prematuro de la solución de recubrimiento antes de llegar a la superficie del núcleo y depende de la técnica de atomización. También puede ser debido a una pobre coalescencia de las partículas del filmógeno.

En resumen se consideran tres factores para el desarrollo de este defecto: factores de la formulación, método de aplicación/ condiciones del proceso y debido a una superficie rugosa del núcleo.

Este defecto puede ser corregido por:

- 1) Aumento de la cantidad de solución atomizada
- 2) Disminución de la temperatura de secado
- 3) Acortando el haz de rocío atomizado
- 4) Utilizando núcleos con superficies lisas

13.3 Grupo 3

Los defectos del grupo requieren cambios más drásticos, como por ejemplo una reformulación de los núcleos además de los cambios en la formulación de la película y condiciones de proceso. Los defectos de grupo 3 están asociados con tensiones internas altas dentro de la película e incluyen: puenteo (bridging), rompimiento (cracking) y división (splitting).

13.3.1 Puente del logo (Bridging)

Este defecto provoca que el logo no sea legible (figura 67).



Figura 67.- Ilegibilidad del logo. >>Colorcon<<

13.3.2 Rompimiento y división (*Cracking / splitting*)

Se presenta cuando la tensión interna de la película es superior a la resistencia propia a la tensión (figura 68). Se observa por una fisuración vista a escala micro y macroscópica.

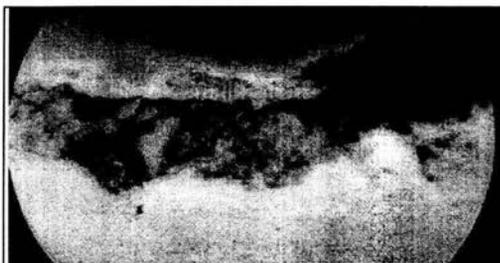


Figura 68.- Rompimiento y división de una tableta recubierta. >>Colorcon<<

Esto se puede evitar:

- 1) Aumentando la resistencia a la tensión de la película por medio de un incremento en el peso molecular del polímero.
- 2) Por disminución de la tensión de la película y aumento de la elasticidad por la adición de un plastificante.
- 3) Disminución de pigmentos para permitir la cohesión con el polímero.
- 4) Por un estudio del núcleo en donde la dilatación térmica casi no cambie antes del recubrimiento.
- 5) Por la relación que existe entre la compresión y el recubrimiento, la expansión de la película en el núcleo por compresión se puede estabilizar.

13.4 Orígenes de la teoría de la tensión interna

Para entender como se origina la tensión interna en la película polimérica, es necesario considerar primero los cambios físicos que ocurren en la formación de una película de una formulación de recubrimiento: Primero, el solvente evapora hasta una cierta concentración del polímero, formando un gel (solvente dispersado en una red polimérica). La estructura del gel se contrae con la evaporación del solvente hasta que se transforme en una película viscoelástica. Conforme la película se solidifique únicamente el grosor puede contraerse, con un movimiento reducido por la adhesión de la película al sustrato o tableta, produciendo una tensión interna en la película. Además, si existe una gran diferencia entre el coeficiente de expansión térmica del recubrimiento y el sustrato, se crearan tensiones similares durante el proceso de recubrimiento debido a cambios de la temperatura que inevitablemente ocurren. También algunas tensiones creadas por el cambio de volumen en el núcleo (por ejemplo, hinchamiento de la tableta durante el almacenamiento una alta humedad) puede ser un problema. Cuando estas tensiones se presentan en el plano del recubrimiento pueden originarse diferentes defectos como rompimiento, división, peladura (peeling) y descaramiento (flaking). En varios de los casos pueden suceder diferentes defectos al mismo tiempo.

Rowe relacionó las fuerzas residuales de la película de la siguiente forma:

$$P = P_S + P_T + P_V \quad (31)$$

Donde:

P_S = Tensión residual interna durante la contracción de la película al evaporarse el solvente en un recubrimiento de película. (dinas/cm²).

P_T = Tensión térmica, que indica la diferencia de la expansión térmica de la película y el sustrato (dinas/cm²).

P_V = Tensión volumétrica, presentado por el cambio de volumen cuando un sustrato aumenta de volumen (dinas/cm²).

P = Tensión residual total (dinas/cm²).

Las fuerzas internas totales, P , en recubrimientos de película aplicados a tabletas pueden ser analizados de acuerdo a la suma de sus componentes como:

1.- Fuerzas internas debidas a la contracción de la película por la evaporación del solvente en un recubrimiento de tipo orgánico y se representa como P_S .

2.- Fuerza térmica debida a las diferencias en la expansión térmica de la película y la tableta a diferentes temperaturas, durante el proceso de recubrimiento, representado por P_T .

Generalmente el rompimiento y las divisiones se presentan cuando las fuerzas internas exceden a las fuerzas cohesivas, como por ejemplo, la fuerza de tensión (figura 69).

Recientemente ha sido posible cuantificar estas tensiones. Si P_S (dinas/cm²) es la tensión interna debido al encogimiento de la película durante la evaporación del solvente, P_T la tensión térmica debido a las diferencias en la expansión térmica de la película tableta o sustrato, y P_V la tensión inducida por cambios en el volumen el sustrato durante el almacenamiento, entonces por analogía con las ecuaciones debidas de la tensión en lacas ha sido posible demostrar que:

$$P_S = \frac{E}{1-\nu} * \frac{\phi_s - \phi_r}{3(1-\phi_r)} \quad (32)$$

Donde:

- E = Módulo de elasticidad de Young del recubrimiento de película (dinas/cm²).
- ν = Razón de Poissón del recubrimiento de película.
- Φ_s = Fracción del solvente en la película en un punto de solidificación (por ejemplo, cuando la solución de recubrimiento primero se comporta como un sólido en vez de un líquido viscoso).
- Φ_r = Fracción del solvente que permanece en la película seca en condiciones ambientales.

De acuerdo a lo anterior: antes de la solidificación y/o por arriba de la temperatura de transición vítrea de la película, las cadenas del polímero son tan móviles que pueden minimizar las tensiones creadas, pero después de la solidificación y/o por abajo de la temperatura de transición vítrea del polímero la movilidad esta restringida y las tensiones tienden a "congelarse". Esta ecuación es importante en casos donde los factores de la formulación y proceso afectan la incidencia de defectos y existen opciones para corregirlos.

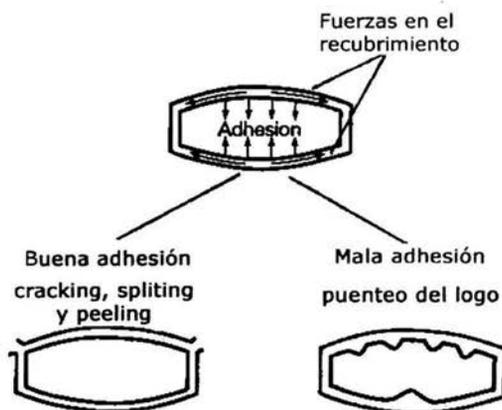


Figura 69.- Diagrama de las fuerzas en un recubrimiento de película aplicado a tabletas, las cuales provocan el rompimiento-división del puente. <<McGinity J., 1997, p430>>

13.5 Efecto de la formulación de la tableta.

El único factor que afectara directamente en las ecuaciones por la formulación de las tabletas es $\Delta\alpha$. Desafortunadamente no existen datos de coeficientes de expansión térmica de materiales relevantes en el tableteo y recubrimiento de película. Rowe recopiló una lista de datos para varios materiales representativos mostrando las diferencias entre ingredientes orgánicos (p.ej. azúcares) e ingredientes inorgánicos (p.ej. carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc.).

En ocasiones cuando los núcleos o tabletas se hinchan durante el almacenamiento a una humedad relativa alta, se puede provocar que se forme el defecto de puente del logo, con tabletas que tienen una alta proporción de excipientes comprimidos directamente.

13.5.1 Grado de polimerización

La incidencia del rompimiento depende de las propiedades mecánicas del polímero utilizado en la formulación. Una forma particular de incrementar la fuerza de un polímero es incrementar su peso molecular e incrementar así su viscosidad. Otra forma de incrementar la fuerza, es mezclar polímeros de diferentes grados con altos y bajos pesos moleculares.

13.5.2 Concentración y tipo de plastificante

Los plastificantes son adicionados para aumentar las características de formación de la película de los polímeros. Los plastificantes actúan por su interposición entre las cadenas del polímero por medio del alargamiento y suavizado de la matriz, bajando la temperatura de transición vítrea del

polímero, y disminuyendo la tensión interna. Sin embargo, la extensión es dependiente de la compatibilidad del plastificante con el polímero, por lo que el plastificante más compatible es el más eficiente. Se ha observado una reducción del defecto de puenteo del logo con la adición de plastificantes que sean compatibles.

13.5.3 Concentración y tipo del colorante o pigmento

En general la adición de una mayor cantidad de pigmentos agrava los problemas de rompimiento o división. Sin embargo se ha encontrado que materiales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio y talco tienen un pequeño efecto sobre la eliminación de estos defectos (figura 70).

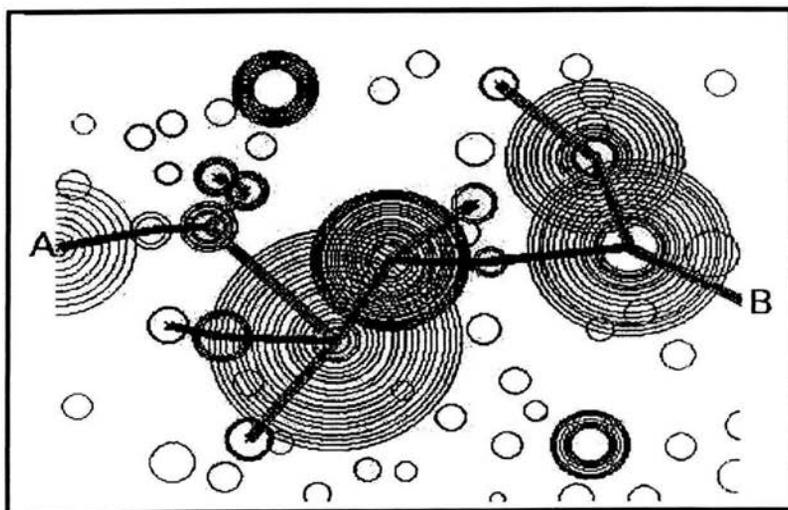


Figura 70.- Ejemplo de una simulación por computadora del rompimiento sobre un recubrimiento de película. Pequeños círculos representan las partículas del pigmento, los círculos concéntricos representan la nueva periferia de cada paso en el crecimiento, las líneas rectas entre los círculos representan el rompimiento radial de las partículas del pigmento comenzando en el punto A y terminando en el punto B.

<<McGinity J., 1997, p433>>

13.5.4 Grosor de la película/ forma de gravado

Dos factores que han mostrado tener un dramático efecto sobre el puente del gravado son grosor de la película donde la incidencia del defecto incrementa con el incremento del grosor de la película y la forma de gravado donde la incidencia del defecto puede ser minimizado a través de un gravado con perfil largo y profundo.

13.5.5 Condiciones del proceso

En la ecuación de la tensión, el factor de mayor relevancia con respecto al proceso es ΔT y por lo tanto también factores que tienen algún efecto sobre la temperatura del lecho de tabletas, por ejemplo la velocidad de rociado y la temperatura del aire de entrada, los cuales tienen un efecto sobre la incidencia en los defectos de puenteo del gravado y el rompimiento/ división de las película.

A altas temperaturas se observa el defecto de puenteo del gravado. Este comportamiento puede explicarse en base a las ecuaciones de tensión: La película preparada bajo condiciones de rociado donde se aumento la evaporación del solvente, tiende a mostrar una disminución en el módulo de elasticidad de Young, provocando una reducción de tensión y por lo tanto menos puenteo. Sin embargo, las mismas condiciones pueden causar una disminución en la fuerza de tensión de la película, y si este efecto domina entonces se agravarán más aún los defectos de rompimiento y división.

>>McGinity, 1997, pp 419-439<<

Tabla de los principales defectos en el recubrimiento de película.

<<Robledo F. y Santoyo L., 1995, pág. 97-99 >>

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	SOLUCIONES
Astillamiento " chipping "	<ul style="list-style-type: none"> • Baja fuerza mecánica del recubrimiento. • Excesiva velocidad de la paila. • Inadecuada adhesión de la película. • Características de la superficie del producto por recubrir. • Inapropiado diseño del logo. • Baja fuerza mecánica del recubrimiento. • Excesiva velocidad de la paila. • Bajo contenido de sólidos en la solución de recubrimiento. • Baja velocidad de atomización. • Bordes afilados de las tabletas. • Punzones de as tableta gastados. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Seleccionar líquidos de recubrimiento con mejores propiedades de adhesión. ✓ Modificar la formulación de los núcleos para incorporar más componentes hidrofílicos (cuando sea posible), o incrementar la porosidad del núcleo ✓ Seleccionar diseños. alternativos de logos y ángulos modificados. ✓ Seleccionar líquidos de recubrimiento con mejor fuerza mecánica. ✓ Disminuir la velocidad de la paila. ✓ Aumentar el contenido de sólidos en el líquido de recubrimiento. ✓ Aumentar la velocidad de atomización. ✓ Modificar el uso de punzones. ✓ Renovar o sustituir los punzones.
Erosión del núcleo " Core erosion "	<ul style="list-style-type: none"> • Inherente a la suavidad o alta friabilidad del núcleo. • Excesiva velocidad del bombo. • Velocidad de atomización muy alta. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mejorar la fuerza mecánica del núcleo, incrementando la fuerza de compactación. ✓ Modificar la formulación del núcleo o cambiar el proceso para producir el núcleo deseado (p.ej. utilizar un proceso de granulación, en lugar la compresión directa).

<p>Picado " picking/sticking"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de atomización muy alta. • Condiciones de secado inadecuadas. • Baja velocidad de la paila. • Inadecuada atomización del líquido de recubrimiento. • Distribución inadecuada del líquido de recubrimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir la velocidad de atomización. ✓ Mejorar las condiciones de secado. ✓ Aumentar la velocidad de la paila. ✓ Aumentar el número de pistolas de atomización.
<p>Puenteo del gravado " logo bridging " o " intaglnation logo"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inadecuada adhesión de la película. • Características de la superficie del producto a recubrir. • Diseño inapropiado del logo. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Seleccionar líquidos de recubrimiento con mejores propiedades de adhesión. ✓ Modificar la formulación de los núcleos para incorporar más componentes hidrofílicos (cuando sea posible), o incrementar la porosidad del núcleo. ✓ Seleccionar diseños alternativos de logos y ángulos modificados.
<p>Agrietamiento " cracking"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Baja fuerza mecánica del recubrimiento, empleado por una inadecuada plastificación o excesiva pigmentación. • Diferencias significativas de las características de expansión térmica entre el núcleo y el recubrimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Seleccionar soluciones de recubrimiento con mejores fuerzas mecánicas y características de elasticidad. ✓ Evitar el uso de excipientes de tipo mineral (carbonato de calcio, sulfato de calcio o carbonato de magnesio). ✓ Prolongar el periodo de retención de las tabletas antes de someterlas al proceso de recubrimiento.

<p>Yoyos "twinning"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de atomización muy alta. • Velocidad de la paila muy baja. • Inapropiada forma de las tabletas. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir la velocidad de atomización y/o aumentar la eficiencia de atomización. ✓ Seleccionar una nueva forma de la tableta que minimice la formación de lugares muertos durante el ajetreo y la aplicación del líquido de recubrimiento (evitar tabletas en forma de cápsulas).
<p>Aspereza "peeling"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Baja fuerza mecánica del recubrimiento. • Pobre adhesión del recubrimiento a la superficie de la tableta. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Elegir un recubrimiento que mejore la fuerza mecánica. ✓ Elegir un recubrimiento que mejore las características de adhesión.
<p>Definición del logo "infilling"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ver también puente en el logo. • Erosión de la superficie de la tableta alrededor del logo. • Relleno del logo con el material de recubrimiento durante la atomización. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir la erosión por cualquiera de las formulaciones del núcleo. ✓ Cambiar el diseño del logo, diseñar o modificar la curvatura en la cara de la tableta. ✓ Aumentar la velocidad de atomización. ✓ Reducir la temperatura de la presión de aire. ✓ Reducir la temperatura del aire de entrada. ✓ Reducir la distancia entre las pistolas de atomización y la superficie del lecho de tabletas.

<p>Piel de naranja " Orange peel / roughness "</p>	<ul style="list-style-type: none"> Alta viscosidad del líquido de recubrimiento. Condiciones excesivas de secado. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir el contenido de sólidos del líquido de recubrimiento. ✓ Aumentar la presión volumen de atomización. ✓ Reducir la temperatura del aire de entrada, velocidad del flujo. ✓ Disminuir la velocidad de atomización.
<p>Moteado " mooting "</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escaso líquido de recubrimiento aplicado. Inadecuada mezcla de tabletas durante el recubrimiento. Bajo poder de mezclado. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumentar la cantidad de recubrimiento y/o tintura similar a la del recubrimiento. ✓ Aumentar la velocidad y/o poner un sistema de baffles. ✓ Reformular el líquido de recubrimiento con respecto a los ingredientes de color. ✓ Reducir el contenido de sólidos en el líquido de recubrimiento.
<p>Vaciamiento " bloking "</p>	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiente secado durante el proceso final de éste. Excesiva plastificación del recubrimiento. Descarga del producto recubierto en el contenedor. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir la velocidad durante el proceso de recubrimiento o aumentar la fase de secado al final del proceso. ✓ Reducir el nivel de plastificante (puede ser necesario usar un plastificante alternativo si esta reacción conduce a una plastificación inadecuada). ✓ Permitir al producto recubierto enfriarse a temperatura

		ambiente antes de la descarga del equipo de recubrimiento.
Variación del color de tableta a tableta	<ul style="list-style-type: none"> • Pequeña cantidad de recubrimiento aplicado. • Mezclado inadecuado de las tabletas durante el recubrimiento. • Pobre opacidad del recubrimiento. • Alto contenido de sólidos. • Insuficiente número de boquillas. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumentar la cantidad de recubrimiento aplicado. ✓ Aumentar la velocidad del bombo y mejorar el sistema de baffles. ✓ Reformular el recubrimiento con respecto a los ingredientes coloreados adicionando un paso de opacidad con un precubrimiento (para tabletas o núcleos coloreados).

14.0 LIBERACIÓN MODIFICADA A TRAVÉS DEL RECUBRIMIENTO

El objetivo de todo suministro de drogas es proveer una cantidad terapéutica de fármaco en el sitio adecuado del cuerpo para conseguir rápidamente y después mantener la concentración de fármaco que se desea.

La demanda de efectividad, seguridad y una forma de aplicación más fácil de los medicamentos se hace cada vez más fuerte. No se debe por tanto, extrañar que en esta búsqueda se encontrará el retardo de la liberación del fármaco como una variante para la optimización de la terapia medicamentosa.

La idea de modificar de alguna manera la liberación de fármacos inicia a finales del siglo pasado, con el recubrimiento entérico de comprimidos. El concepto de liberación controlada se ha manejado desde los años cuarenta, principalmente con la administración parenteral de formas "depot" (absorción lenta de un fármaco insoluble depositado en el músculo con el objetivo de prolongar la acción), pero no fue sino hasta 1952 cuando la idea se convierte en una amplia realidad al introducir la compañía farmacéutica Smith Kline & French en el mercado americano el sistema "Spansule", como un método de prolongar la liberación de sulfato de dextro-anfetamina (Dextrina) en el tratamiento de narcolepsia y obesidad.

En un principio, el objetivo fue modificar y mejorar el desempeño de las sustancias farmacéuticas conocidas, a través del aumento de la duración del efecto benéfico y la reducción de la frecuencia de la administración (se calcula que solo el 22% de los pacientes que reciben dosificaciones cuatro veces al día cumplen con el tratamiento, mientras que llega hasta un 67% el número de los que lo hacen, cuando el régimen de dosis es de sólo una vez por día).

Los sistemas de liberación modificada ofrecen numerosas ventajas comparados con formas de dosificación convencionales, los cuales incluyen mejorar la eficacia, reducir toxicidad y mejorar la conformidad y conveniencia del paciente. Estos sistemas utilizan polímeros como transportadores del fármaco.

Todos los sistemas de liberación modificada ayudan a mejorar la efectividad de las terapias farmacológicas. Este mejoramiento puede expresarse en el aumento de la actividad terapéutica, reduciendo o eliminando la necesidad para administración de fármacos con acción específica. Con este tipo de sistemas se puede controlar la liberación por medio de dos formas: control temporal y control de la distribución del fármaco.

En el control temporal, los sistemas de liberación ayudan a retrasar la liberación del fármaco y extenderla en un periodo específico de tiempo durante el tratamiento. Clínicamente el control temporal puede producir un significativo mejoramiento en la terapia. Un sistema de liberación controlada temporalmente asegura una máxima eficiencia del fármaco.

En los sistemas de distribución controlada ayudan a la liberación del fármaco en un órgano o tejido específico. Existen dos situaciones en las cuales el control de la distribución se ve beneficiada. El primer caso es donde el fármaco provoca tantos efectos laterales lo que prohíbe su utilización. La segunda situación es cuando la distribución natural del fármaco no le permite unirse con su receptor en el sitio específico.

Uno de los principales objetivos de la investigación con estos sistemas es en la optimización de la quimioterapia (inclusive métodos químicos y biológicos y con la incorporación de sistemas de control de ingeniería biomédica avanzada) para conseguir llegar al sitio de acción la cantidad adecuada de fármaco para cada paciente y durante el periodo que el

tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa.

Dentro de los medicamentos de acción controlada, se encuentran: emulsiones, supositorios, implantaciones, granulados, etc. Los preparados tanto parenterales como orales pueden dotarse de un efecto de retardo.

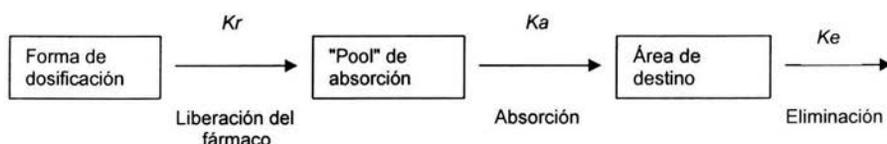
Los medicamentos de liberación modificada ha sido y sigue innovando mayores productos. Uno de estos adelantos es en el surgimiento de nuevos materiales de recubrimiento biodegradables. La utilización de mezclas de polímeros biodegradables es un método de reducción de costos de materiales y ofrecen un método de modificar las propiedades y las velocidades de degradación de materiales. En muchas ocasiones, se utilizan mezclas de polímeros biodegradables para mejorar las propiedades mecánicas de la forma farmacéutica. El uso de plastificantes de bajo peso molecular y materiales fotoactivos en mezclas terciarias de polímeros naturales y biodegradables es un campo de estudio dirigido a su utilización en estos sistemas. <<Martínez Hernández L., pp30-67>>

La elección del polímero más adecuado para la formación de la película o matriz están dictadas por diferentes factores <<Majeti N. V., 2001, Pp1,5>>:

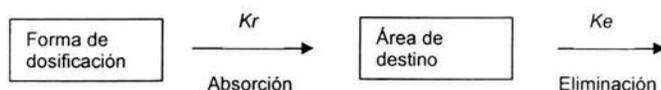
1. Compatibilidad con el medio ambiente gástrico
2. Estabilidad del polímero durante el tiempo de la completa liberación del fármaco
3. Propiedades mecánicas apropiadas
4. Hinchamiento no apreciable en agua y una suavidad por arriba de 37° C
5. Facilidad de fabricación
6. Costos

14.1 Teoría de la liberación controlada

Las formas posológicas convencionales, comprenden soluciones, suspensiones, cápsulas, tabletas, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos, y supositorios. Considerando que estas formas farmacéuticas liberan el fármaco dentro de un "pool" de absorción inmediatamente. Esto se ilustra como sigue:



El "pool" de absorción representa una solución del fármaco en el sitio de su absorción y los términos de K_r , K_a y K_e , son constantes de velocidad de primer orden para la liberación, absorción y eliminación global del fármaco, respectivamente. La liberación inmediata de una forma farmacéutica convencional implica que $K_r \gg \gg K_a$ o, de lo contrario, que la absorción del fármaco a través de la membrana biológica, como el epitelio intestinal, es el paso que limita el suministro del fármaco a su área de destino. Para las formas farmacéuticas de liberación no inmediata, $K_r \ll \ll K_a$, es decir que el paso limitante es la liberación del fármaco a partir de la forma. Como se explica en el siguiente esquema:



La fase de absorción del esquema se torna insignificante en comparación con la fase de liberación del fármaco. Como consecuencia, el esfuerzo por

desarrollar un sistema de liberación no inmediato debe dirigirse a alterar la velocidad de liberación modificando el valor de K_r .

14.2 Tipos de liberación

A los sistemas de suministro de liberación no inmediata se les puede dividir en diferentes categorías como:

- a) Liberación retardada
- b) Liberación sostenida
 - * Liberación controlada
 - * Liberación prolongada
- c) Liberación específica en un sitio
- d) Liberación en el receptor
- e) Liberación prolongada

- a) Liberación retardada: Son los que utilizan dosificaciones repetidas intermitentes del fármaco, a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola dosis terapéutica. La forma farmacéutica de liberación retardada no produce ni mantiene niveles sanguíneos del fármaco uniformes dentro del intervalo terapéutico.

Los comprimidos con cesión retardada de principio activo deben tener la propiedad de mostrar un efecto terapéutico significativamente prolongado después de la administración oral. La prolongación del efecto se apoya en una biotransformación y eliminación más lentas, dando lugar así a formas retardadas.

b) Liberación sostenida: Es la liberación del principio activo desde una forma de dosificación o sistema de entrega en un periodo de tiempo determinado. Los sistemas de liberación sostenida comprenden cualquier sistema de suministro de fármacos que logre una liberación lenta del agente a lo largo de un periodo prolongado. Estas formulaciones tienen como meta fundamental reducir la frecuencia de administración del medicamento.

Los términos de liberación controlada y liberación prolongada pertenecen al grupo de liberación sostenida, sin embargo, algunos productos no presentan características reales de acción prolongada o controlada en el sentido verdadero de la palabra se usan de igual modo. Parte de esta confusión se debe a que los nombres de las formas farmacéuticas rara vez se designan por la tecnología empleada en su formulación, fabricación o en sus características reales de desempeño. Pero aún con esta explicación los términos se pueden diferenciar de la siguiente manera:

- Liberación controlada: Es aquella donde se reduce la frecuencia de la toma del fármaco consiguiendo mantener niveles del fármaco constantes en sangre o tejido, reduciendo así la dosis requerida obteniéndose una máxima biodisponibilidad para así mantener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar efectos secundarios.
- Liberación prolongada. En estas formas farmacéuticas, el medicamento se entrega inicialmente en una cantidad suficiente para la acción o un exceso no dañino para el organismo, el medicamento se libera luego, en forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación. El objetivo es prolongar el tiempo de duración de la acción en comparación con el suministro convencional.

- c) Liberación específica en un sitio: Se pretende dirigir el fármaco directamente hacia una determinada localización biológica en un determinado órgano o tejido. En este caso el blanco es adyacente al órgano o tejido patológico, o se encuentra en éste.

- d) Liberación en el receptor. El fármaco se libera dentro de un receptor de un órgano o tejido. En el caso el blanco es el receptor particular de un fármaco dentro de un órgano o tejido.

- e) Liberación programada. En la década de los sesenta, un nuevo término apareció en la nomenclatura de las formas farmacéuticas: " sistema terapéutico". Su principal objetivo es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gastrointestinal), la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodea.

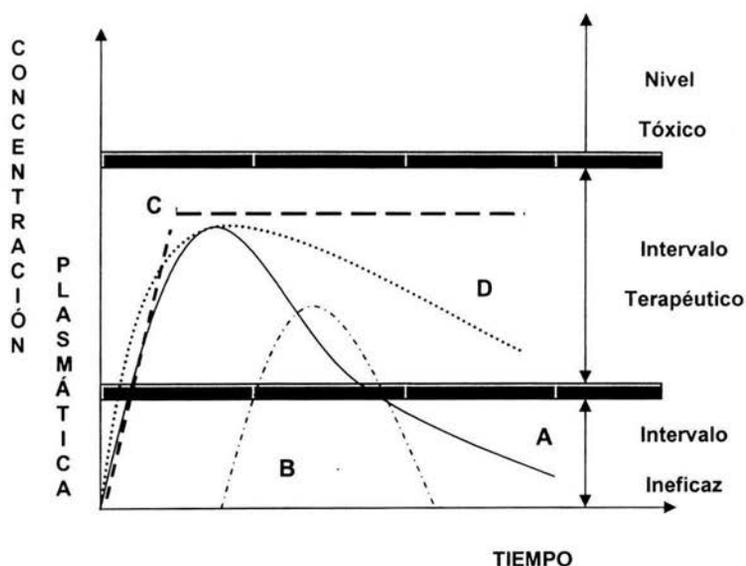


Figura 71.- Perfiles típicos plasmáticos: A) Liberación inmediata, B) Liberación retardada, C) Liberación controlada y D) Liberación prolongada.

>>Remington, 17ª ed., p2240<<

14.3 Objetivos de los sistemas de liberación modificada

Los objetivos de diseñar sistemas de liberación prolongada son:

- Control de la velocidad de liberación del fármaco durante tiempos prolongados
- Mantenimiento del efecto terapéutico durante tiempos prolongados
- Entrega de los fármacos en sitios específicos
- Administración de fármacos por vías no convencionales
- Administración de fármacos lábiles al tracto gastrointestinal
- Administración de macromoléculas con efecto terapéutico

14.4 Ventajas de las formas farmacéuticas de liberación modificada

A pesar de que estas formas farmacéuticas son relativamente nuevas, en el mercado se registran grandes ventas, debido principalmente a las ventajas que tienen sobre las demás formas farmacéuticas, las cuales son:

- ✓ Se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes.
- ✓ Se utilizan menos cantidad total de fármaco:
 - Reducción o eliminación de efectos colaterales locales.
 - Reducción o eliminación de los efectos laterales sistémicos.
 - Se obtiene menos potenciación o reducción en la actividad del fármaco durante el uso prolongado.
 - Se reduce a un mínimo la acumulación de fármaco en los tratamientos Prolongados.
- ✓ Se mejora la eficiencia del tratamiento:
 - La enfermedad se cura o controla más pronto.
 - Se mejora el control de la enfermedad porque se reduce la fluctuación del nivel del fármaco.
 - Se mejora la biodisponibilidad de algunos fármacos.
- ✓ Economía.

14.5 Consideraciones a tomar para elaborar una formulación de liberación controlada

Para la generación de sistemas de liberación controlada se deben considerar las interacciones entre paciente-enfermedad-fármaco-sistema de liberación, algunas de estas consideraciones son:

- 1) Propiedades paciente-enfermedad
 - * Edad y estado fisiológico del paciente

- * Terapia requerida de naturaleza aguda o crónica
- * Patología de la enfermedad
- * Localización del sitio de acción del fármaco

2) Propiedades del fármaco

- * Físicoquímicas: Solubilidad en agua, coeficiente de distribución, tamaño molecular, estabilidad en solución, carga y pH.
- * Biológicas: Tamaño de dosis, constante de velocidad de absorción, Metabolismo del fármaco, índice terapéutico, distribución, vida media biológica.

3) Diseño del sistema de liberación

- * Físicoquímicas: Disolución, difusión, bombo osmótica, intercambio de iones.
- * Modificaciones químicas: Análogos, profármacos.
- * Biológicas: Inhibición enzimática, aumento del tiempo de vida media.

14.6 Requisitos ideales de un sistema de liberación prolongada

Los requisitos ideales de una forma farmacéutica de liberación prolongada son los siguientes:

- ⇒ Tras la aplicación de la preparación debe alcanzarse con rapidez un nivel hemático terapéutico óptimo prolongado.
- ⇒ Debe garantizarse que el nivel hemático sea constante.
- ⇒ Debe mantenerse, a lo largo del tiempo de duración deseado, un efecto biológico uniforme.
- ⇒ Debe reducirse la presentación de efectos secundarios indeseables, en cuanto a su intensidad y frecuencia, evitando los máximos de

concentración, es decir impidiendo que la concentración de medicamento alcance niveles tóxicos.

14.7 Métodos más comunes para lograr una liberación modificada.

Dentro de los sistemas de liberación modificada, la vía de administración oral es la que recibió la mayor atención. Esto es en parte a que hay más flexibilidad para diseñar la forma farmacéutica por vía oral que por vía parenteral.

14.7.1 Recubrimiento entérico

Por definición el recubrimiento entérico es aquel el cual permanece intacto en el estomago (y exhibe una baja permeabilidad hacia fluidos gástrico), pero se rompe rápidamente una vez que la forma de dosificación alcanza el intestino pequeño. Los principales usos de este tipo de recubrimiento son:

- ✓ Mantener la actividad del fármaco que es inestable cuando es expuesto al fluido gástrico.
- ✓ Minimizar la actividad del fármaco que es inestable cuando es expuesto al fluido gástrico.
- ✓ Liberar el principio activo en un sitio específico del sistema digestivo (intestino delgado o colon). <<Marvola M. y Col., 1999, Pp 259-267>>

Las primeras propuestas para la preparación del recubrimiento entérico involucraron el tratamiento de cápsulas de gelatina con formalina o tabletas recubiertas con shellac.

Ambas propuestas no fueron fiables, desde que la solubilidad de la membrana (la cual es responsable para el efecto entérico) podría ser no predecible. El recubrimiento entérico moderno es usualmente formulado con polímeros sintéticos que contienen grupos funcionales que dan la solubilidad del polímero en agua a valores de pH específicos. Tales polímeros son frecuentemente referidos como poliácidos.

La gastrorresistencia del recubrimiento entérico puede ser muy variable dependiendo del nivel intestinal de liberación requerido, la cual puede ser:

- Una liberación rápida del duodeno (principios activos de absorción óptima a nivel del duodeno como la riboflavina, la tiamina y sales de hierro).
- Una liberación en las partes distales del intestino delgado (fermentos lácticos liofilizados que deben actuar a nivel del colón).

Este recubrimiento puede ser aplicado sobre: 1) partículas, gránulo para compresión o sobre gránulos que se introducirán en cápsulas y; 2) en la forma farmacéutica misma: núcleo de un comprimido que posea una capa gastrodisgregable externa, comprimido, cápsula.

Un recubrimiento entérico debe cumplir con las siguientes condiciones:

- ⇒ Resistir el mayor tiempo posible en el jugo gástrico. Los principales factores a los que el recubrimiento deberá resistir en medio gástrico son:
- * El medio acuoso que podría embeberlo, sobre todo si presenta una cierta porosidad. El núcleo impregnado de líquido puede hincharse y provocar fisuras en el recubrimiento.
 - * La acidez del medio.

- * La acción proteolítica de la pepsina.
- ⇒ La liberación deberá ser rápida en medio intestinal, sobre todo si el principio activo es absorbido, o debe actuar en el duodeno o en las partes altas del duodeno (enzimas digestivas inestables en medio gástrico ácido y poco activas en medio ligeramente alcalino).
- ⇒ La película formada debe adherirse perfectamente al núcleo, presentar un espesor constante, una cierta flexibilidad y buena resistencia mecánica, no presentar poros, no dejarse embeber y no disolverse en un medio ácido de pH inferior a un cierto límite (de 3 a 5, según las formulaciones).

Los principales tipos de recubrimiento entérico son:

- 1) Recubrimientos que se disuelven en función del pH: Este modo de liberación es el más común. El pH del medio gástrico es de 1-3-5; más ácido en ayunas, se eleva por difusión durante una comida, se puede alcanzar el pH de 5.

El recubrimiento entérico ideal debe resistir pH de 1-5 y disolverse o disgregarse a partir de pH de 5.5.

Los productos utilizados son polímeros sobre los que se fijan cierto número de grupos carboxílicos: son ácidos débiles prácticamente no ionizados a pH inferiores a 3. El pKa del agente de recubrimiento condiciona el grado de gastrorresistencia y el nivel de liberación intestinal.

- 2) Recubrimientos que se degradan por proteólisis en el intestino: Las proteínas utilizadas para formar recubrimientos gastrorresistentes no son susceptibles de ser digeridas por la pepsina en medio ácido, pero sí por la tripsina a pH intestinal.

- 3) Recubrimiento por materias grasas que se emulsionan y sufren una hidrólisis parcial en el intestino: las materias grasas utilizadas para este tipo de recubrimiento deben presentar un punto de fusión ligeramente superior a 37°C a fin de no reblandecer demasiado en el estómago.

Este tipo de recubrimiento se utiliza para la elaboración de medicamentos de liberación prolongada. Es posible obtener una gastrorresistencia no específica mediante la elaboración de una forma de liberación retardada por un recubrimiento con un perfil de liberación bien calculado.

Se han utilizado diversos excipientes grasos como cera de carnauba y ácido estéarico, así como productos semisintéticos.

Ejemplos comunes de los polímeros usados son: acetato ftálico de celulosa (CAP), acetato trimellítico de celulosa (CAT), polivinil acetato ftálico (PVAP), hidroxipropil metilcelulosa ftálico (HP), hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMCAS) y los polímeros de ácido metacrílico, etilacrilato, metil metacrilato.

Los ésteres de celulosa son propensos a la hidrólisis debido a condiciones de temperatura y humedad elevadas, lo que podría causar un cambio substancial en las propiedades entéricas.

Varios sistemas de recubrimiento entérico han sido introducidos como polvo seco, para evitar problemas de estabilidad cuando aquellos polímeros sean expuestos al agua por largos periodos de tiempo.

Existe muy poca información de la estabilidad de los polímeros usados en el recubrimiento entérico una vez convertidos en dispersiones acuosas.

La realización de las formas de dosificación entéricas frecuentemente han abierto cuestionamientos. Ciertamente, mucho de lo desconocido puede ser

relatado para los primeros usos comunes de polímeros naturales (tales como shellac) y procedimientos de recubrimiento simples. El uso de sintéticos, polímeros predecibles y la adopción de procedimientos modernos debería tener hecho mucho a disipar aquellos asuntos. Sin embargo muchos de los factores que pueden afectar dramáticamente la realización del recubrimiento entérico no han sido reconocidos. Ozturk y colaboradores presentaron recientemente información acerca de varios factores que pueden influir en el comportamiento del recubrimiento entérico:

- 1.- La naturaleza del fármaco en la forma de dosificación (la presencia de aspirina, por ejemplo, puede grandemente influir en la disolución del recubrimiento).
- 2.- La cantidad de recubrimiento aplicado (la aplicación excesiva de cantidades de recubrimiento pueden retrasar la liberación del fármaco de la forma de dosificación).
- 3.- La presencia de imperfecciones en el recubrimiento (fisuras o picaduras o marcas destruirán la integridad del recubrimiento).
- 4.- El pH de disolución del polímero usado en el recubrimiento.
- 5.- El efecto de las condiciones de prueba in vitro (disolución del recubrimiento, y la liberación del fármaco ultimo, puede ser afectado dramáticamente por el pH y la fuerza iónica de las soluciones prueba y absorción del fármaco). >>Alache J. M., 1983, pp 263-267<<

14.7.2 Sistemas de liberación por difusión

Este tipo de sistemas es el más común y su mecanismo esta dado por la migración del fármaco desde una posición inicial en el polímero, hacia la capa externa del mismo y posteriormente ser absorbido por el paciente. En los sistemas por difusión la velocidad de liberación del fármaco esta dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua, pero en la práctica muchos dispositivos basados en la difusión también dependen en cierta

medida de la disolución para determinar la velocidad de liberación. >>Alache J. M., 1983, pp 291-303<<

1.- Difusión por diálisis a través de una membrana permeable (recubrimiento barrera).

La liberación continua puede obtenerse aplicando sobre los comprimidos y sobre todo a los microgránulos, un recubrimiento denominado "barrera", constituido por una película de recubrimiento insoluble en condiciones fisiológicas, pero que realiza la función de membrana permeable. Esta película deja difundir progresivamente el fármaco hacia el medio exterior por un proceso de diálisis (paso del fármaco a través de poros tapados con medio de disolución).

De esta forma la liberación del principio activo depende de la permeabilidad de la membrana. La difusión a través de la membrana es posterior a la dilatación de la misma y se realiza a través de los poros. Dichos poros se forman durante el hinchamiento del agente de recubrimiento en el medio digestivo o como consecuencia de la disolución de constituyentes hidrosolubles, incluidos en la película, durante la preparación.

La permeabilidad está relacionada:

- * Con la composición de la película de recubrimiento:
 - Tipo de agente de recubrimiento
 - Presencia o no de plastificantes
 - Presencia o no de sustancias de carga
 - Presencia o no de humectantes
 - Presencia o no de agentes hidrófilos formadores de microporos.
- * Con la porosidad del recubrimiento
- * Con el espesor de la membrana
- * Con su superficie

Del mismo modo, la solubilidad y el tamaño de las partículas de principio activo tienen influencia sobre la liberación.

Entre los polímeros utilizados como agentes de recubrimiento se encuentran derivados de celulosa como etilcelulosa; derivados metacrílicos como Eudragit L, S, RL y RS; fibras de nylon permeabilizadas por adición de sacarosa.

La liberación del fármaco se efectúa en tres etapas:

- * Penetración del medio de disolución a través de la membrana, con un hinchamiento de ésta, que induce un cierto periodo de latencia.
- * Disolución del principio activo en el interior de la forma farmacéutica.
- * Difusión hacia el exterior, a través de la membrana, del principio disuelto.

15.0 POLÍMEROS

El agente de recubrimiento es principalmente una especie polimérica, por lo tanto las propiedades de la película y de liberación del fármaco dependen en gran medida de la química del polímero utilizado. >><http://www.psrc.usm.edu><<

De aquí que sea muy importante profundizar un poco más en la química de los polímeros.

15.1 Conceptos básicos

15.1.1. Definición polímero

La palabra polímero deriva del griego *poly* y *meros*, las cuales significan muchas y partes, respectivamente. Un polímero es una molécula con pesos moleculares de cientos de miles o millones. Un polímero está constituido de una cadena principal (figura 72).



un polímero lineal constituido por átomos "A"

Figura 72.- Formación de un polímero.

En ocasiones en esta cadena están unidos varios grupos funcionales a los cuales se les denomina *grupos pendientes*. Las cadenas de los grupos pendientes son, por lo general más pequeñas que la cadena principal (figura 73).

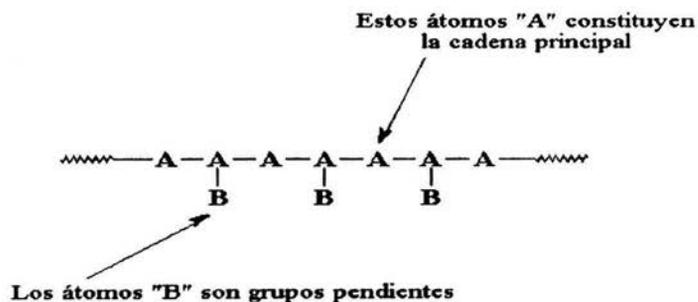


Figura 73.- Grupos pendent en una cadena polimérica.

Los átomos que constituyen la cadena principal están arreglados según un ordenamiento regular y ese ordenamiento se repite indefinidamente a lo largo de toda la cadena polimérica, a esta parte se le denomina unidad repetitiva o estructura repetitiva.

Los polímeros no son grandes, sino que comienzan como moléculas minúsculas llamadas monómeros.

15.1.2. Homopolímero

Cuando un polímero se forma por medio de uniones entre sí de un solo tipo de molécula pequeña o monómero.

15.1.3. Copolímero

Cuando dos tipos de monómeros están unidos a la misma cadena polimérica.

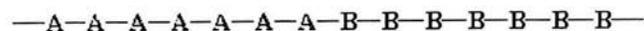
Existen diferentes tipos de copolímeros como son alternados, al azar, en bloque, y de injerto (figura 74):



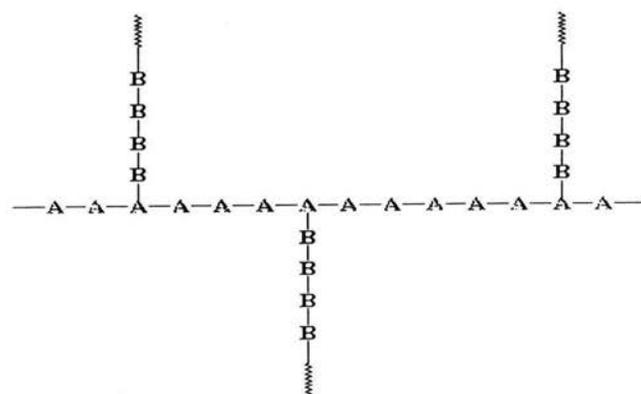
Copolímero alternante



Copolímero al azar



Copolímero en bloque



Copolímero de injerto

Figura 74.- Diferentes tipos de copolímeros.

15.1.4. Oligómero

Polímero cuyo peso molecular es demasiado bajo como para ser considerado como tal. Los oligómeros tienen pesos moleculares de varios cientos, pero los polímeros exhiben pesos moleculares de varios miles o aún más.

15.2. Características de los polímeros

La mayoría de los polímeros son lineales es decir; son moléculas cuyos átomos se encuentran unidos en una larga línea, formando una gran cadena. Por lo general, esta cadena no es recta ni rígida, sino flexible.

Cuando un polímero se funde, las cadenas se encuentran libres. Sin embargo cuando estos se enfrían se encuentran en estado sólido.

15.3 Polímeros no lineales (polímeros ramificados)

Los polímeros ramificados o no lineales presentan cadenas unidas a la cadena principal (figura 75).

Las cadenas pendientes tienen características particulares. Si existe un número suficiente de cadenas pendientes unidas a dos moléculas poliméricas, puede suceder que todas las moléculas se encuentren entrelazadas mutuamente, formando un retículo grande. Cuando esto ocurre se forma una sola molécula formando un polímero entrecruzado.

Cuando varias cadenas poliméricas se encuentran unidos a un centro común, se denominan polímeros estrella, estos polímeros se utilizan como aditivos en aceites.

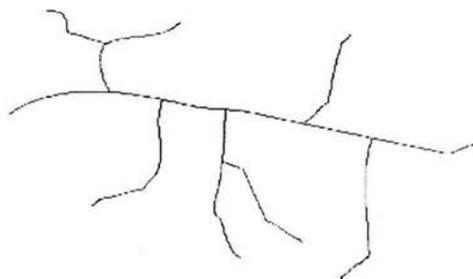


Figura 75.- Polímero ramificado.

15.3.1. Dendrímeros <<Bernard Bernard M. J., 2002, Pp13-18>>

Un dendrímero (proviene del vocablo griego "árbol") se forma cuando las ramas crecen a partir de otras ramas y así sucesivamente (figura 76). La liberación de los fármacos es una posibilidad de su utilización. Otro ejemplo es la utilización de un dendrímero constituido por siliconas, las cuales pueden atrapar oxígeno en sus ramas. Se espera que algún día, esto pueda ser empleado como sangre artificial.

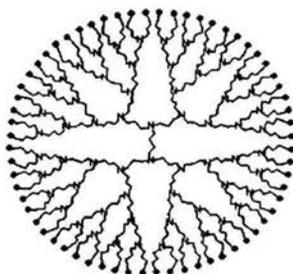


Figura 76.- Ejemplo de la estructura de un dendrímero. <<Bernard Bernard M. J., 2002, p13>>

Su aplicación en el ámbito de liberación de fármacos se ven incrementadas por su interesante arquitectura nanoscópica que les permite el paso a través de barreras biológicas. Actualmente, se usan PAMAM (poliamidoamina), poli(propilenamina) con diaminobutano (DAB) o diaminoetano (DAE) como núcleo y POE (polióxido de etileno) injertado con carbosilano (Csi-PEO) para su estudios sistemáticos *in vitro*.

Los dendrímeros poseen tres componentes importantes en su arquitectura: un núcleo iniciador, un interior y un exterior (figura 77). Si se considera que las unidades de monómero que se van uniendo lo hacen de manera exponencial, en función de la generación, y la esfera a la que se unen sólo crece con el cubo de la generación, llegará un momento que habrá falta de espacio para crecer y por lo tanto se obligará a la estructura a tomar forma globular. Dependiendo de la constitución del dendrímero, del disolvente, etc., se obtendrán diferentes conformaciones de la macromolécula, pudiendo presentar la misma una estructura de cavidades y canales que darán lugar a un microambiente que pueda ser utilizado para encapsular otras moléculas.

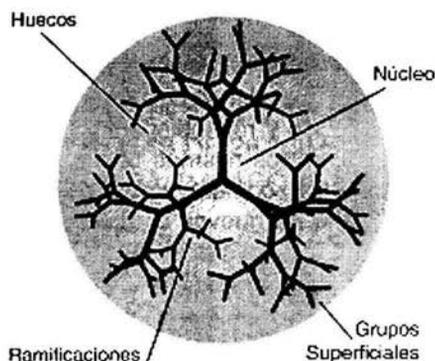


Figura 77.- Estructura general de un dendrímero. <<Bernard Bernard M. J., 2002, p16>>

El interior de un dendrímero consiste de un andamio sobre el cual las propiedades de su superficie tales como forma, reactividad, estequiometría, comportamiento cinético, flexibilidad y comportamiento fractal puede ser generado y controlado. Estas características de superficie llevan a atributos de gran importancia en su uso en biología y medicina, como pueden ser el reconocimiento antígeno-anticuerpo.

Un dendrímero presenta una estructura llena de cavidades y canales, cuya naturaleza viene afectada por el tamaño de la molécula, constitución y disolvente. Esta conformación hace que pueda funcionar como un endo o exoreceptor de gran interés, ya que factores como su tamaño, funcionalidad y flexibilidad pueden ser controlados y por lo tanto ser diseñados para huéspedes específicos. Dada la forma tan característica de este tipo de polímeros el fármaco se puede encapsular de diferentes formas (figura 78).

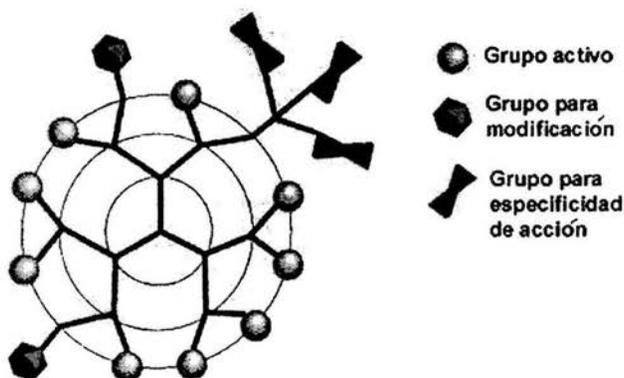


Figura 78.- Posible forma de interaccionar el fármaco con el dendrímero para conseguir una mayor eficacia farmacéutica. <<Bernard Bernard M. J., 2002, p17>>

Los dendrímeros pueden formar estructuras supramoleculares con una gran diversidad de moléculas entre ellas, muchos fármacos. Estos pueden ser encapsulados en las cavidades internas y la capa superficial, regulará la

liberación de los mismos, además la superficie puede ser modificada con el fin de obtener especificidad de acción y aumento en la estabilidad (figura 79).

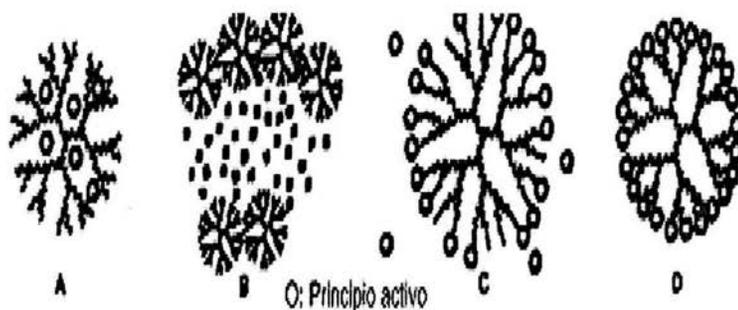


Figura 79.- Diferentes formas de encapsular un huésped en dendrímeros. <<Bernard Bernard M. J., 2002, p18>>

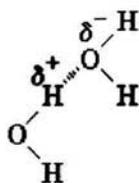
15.4. Fuerzas intermoleculares

Todas las moléculas interactúan entre sí promoviendo la atracción electrostática. Algunas moléculas se atraen más que otras. Las moléculas polares lo hacen mejor que las no polares. Pero en los polímeros éstas fuerzas se combinan extensamente. Cuánto más grande sea la molécula, habrá más para ejercer una fuerza intermolecular. Aún cuando sólo las débiles *fuerzas de Van der Waals* estén en juego, pueden resultar muy fuertes para la unión de distintas cadenas poliméricas. Esta es la razón por la cual los polímeros pueden ser muy resistentes como materiales.

Entre los diferentes tipos de fuerzas se encuentran:

1. *Enlaces por puente de hidrogeno*: Fuerte interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo y un átomo electronegativo unido generalmente a otra molécula. Por ejemplo, los

átomos de hidrógeno de una molécula de agua son fuertemente atraídos por los átomos de oxígeno de otra molécula de agua.



El hidrógeno, con una carga parcial positiva es atraído por el oxígeno con una carga parcial negativa.

Figura 80.- Formación de un enlace por Puentes de hidrógeno.

2. Fuerza de Van der Waals: Se basa en la atracción electrostática la cual se da entre las moléculas de gases y sustancias volátiles en estado líquido o sólido. Este tipo de enlace es débil. << Ediplesa. Diccionario de Física, p92 >>

15.5. Tacticidad

Es la forma en que se encuentran dispuestos los grupos pendientes a lo largo de la cadena polimérica (figura 81). De aquí se derivan diferentes tipos:

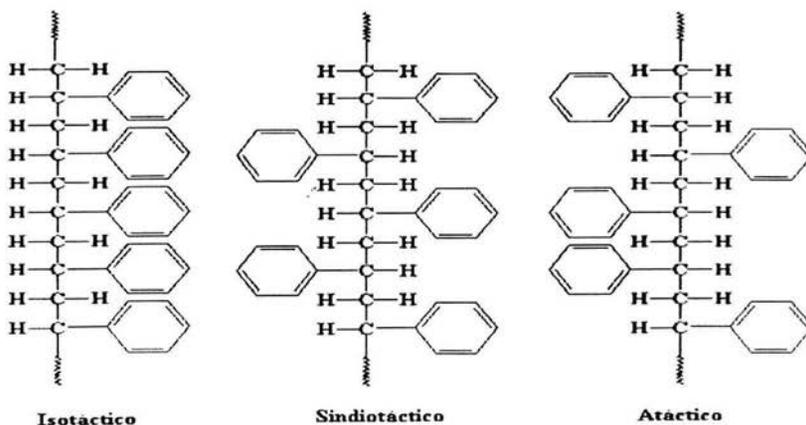


Figura 81.- Diferentes formas de disposición de los grupos pendientes.

Isotáctico: Cuando los grupos pendientes se encuentran en el mismo lado de la cadena.

Sindiotáctico: Cuando los grupos pendientes se encuentran alternados, en ambos lados de la cadena.

Atáctico: Cuando los grupos pendientes se encuentran distribuidos al azar, en ambos los dos lados de la cadena, es decir sin ningún ordenamiento en particular.

Cuando los polímeros tienen un ordenamiento regular en sus átomos, se empaquetan más fácilmente, formando cristales y fibras. Sin embargo en polímeros atácticos este ordenamiento no se da.

15.6. Cristalinidad de los polímeros

Un cristal es un material en el cual todas sus moléculas tienen un ordenamiento regular. Un material *amorfo*, al contrario del cristal, sus moléculas no tienen un ordenamiento regular.

Los polímeros cristalinos tienen el ordenamiento de sus moléculas en forma lineal, pero no siempre ni todos los polímeros pueden alinearse perfectamente. La mayoría de los polímeros se extienden sólo una corta distancia para luego plegarse sobre sí mismos.

Los polímeros forman apilamientos a partir de esas cadenas plegadas, llamadas lamellas.

A veces, una parte de la cadena está incluida en este cristal y otra no. Cuando esto ocurre, se obtiene que una parte del polímero forma una lamella y otra parte se encuentra desordenada. A este modelo de distribución se le

denomina, modelo de distribución de una lamella de un polímero cristalino. Cuando una cadena polimérica no se queda desordenada por el exterior del cristal, sino que se plega nuevamente, origina un modelo llamado modelo de reingreso adyacente.

Aún los polímeros más cristalinos no son totalmente cristalinos sino que tienen una parte cristalina y otra parte amorfa. La porción cristalina se encuentra en la lamella y la porción amorfa, fuera de ella. Algunas cadenas comienzan en una lamella, atraviesan la región amorfa y se unen a otra lamella. A estas cadenas se les denomina moléculas vínculo.

La estructura de un polímero afecta la cristalinidad. Si es regular y ordenada, el polímero se empaquetaría fácilmente en forma de cristales. Sin embargo, con polímeros atácticos este empaquetamiento sería más difícil, por lo que el polímero se encontraría en estado amorfo.

Las fuerzas intermoleculares, también ayudan a la formación de cristales, moléculas donde existen grupos polares, se pueden formar cristales resistentes.

Todas las moléculas interactúan entre sí promoviendo la atracción electrostática. Algunas moléculas lo hacen más que otras, las moléculas polares lo hacen más que las no polares.

En los polímeros las fuerzas se combinan extensamente, cuanto más grande sea la molécula, habrá más para ejercer una fuerza intermolecular. Aún cuando solo existan fuerzas de Van der Waals, estas pueden resultar muy fuertes para la unión de las cadenas poliméricas.

La manera en como se orientan las cadenas de un polímero es sustancial para muchas de sus propiedades físicas, por ejemplo las zonas cristalinas son aquellos aglomerados físicos tridimensionales de cadenas paralelas.

15.7. Entrecruzamiento

Es la formación de puentes entre las cadenas de un polímero uniéndolas. La finalidad del entrecruzamiento es formar polímeros flexibles (sin ser quebradizos) y con altos puntos de fusión (figura 82).

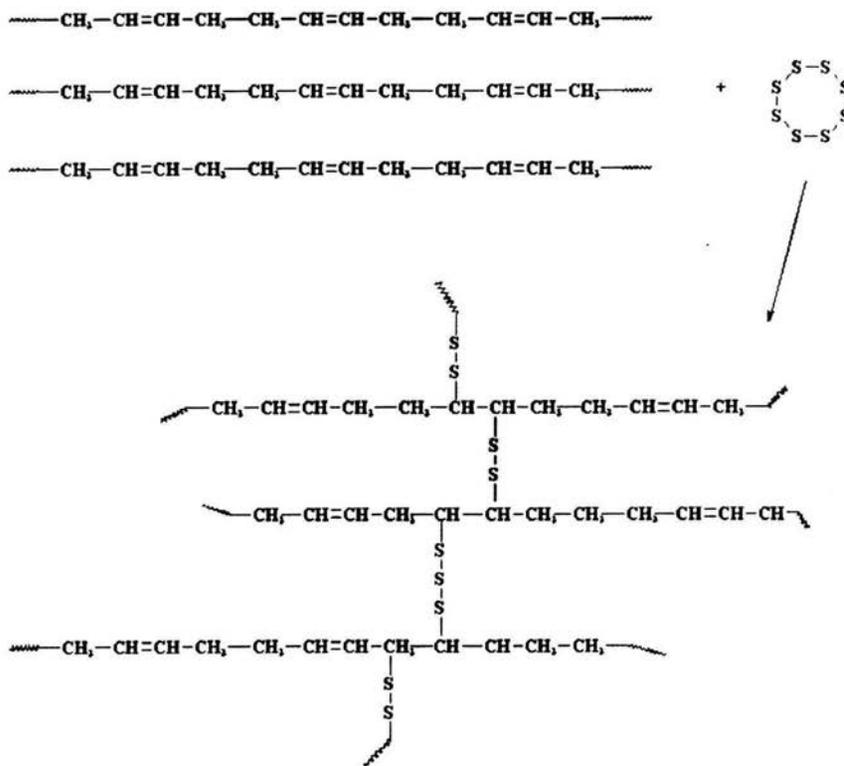


Figura 82.- Ejemplo de un entrecruzamiento entre cadenas del poliisopropeno con átomos de azufre.

Los polímeros entrecruzados no son solubles, porque todas las cadenas poliméricas se encuentran unidas covalentemente. Pero pueden absorber solventes, a los cuales se les denomina geles.

Los hidrogeles son redes poliméricas hidrofílicas altamente hinchables, las cuales pueden absorber grandes cantidades de agua e incrementar su volumen. Las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles no dependen únicamente de la estructura molecular, sino también del contenido y estado del agua en el hidrogel. Este tipo de sistemas es utilizado en sistemas de liberación controlada. <<N.V. Majeti, Kumar Ravi y Kumar Neeraj., 2001, p4>>

La ventaja de los hidrogeles incluyen las características de liberación controlada debido a que la velocidad de absorción y desorción del agua es función del grado de entrecruzamiento en su estructura molecular; de aquí que al cambiar esta propiedad es posible modificar la relación de la velocidad de hinchamiento del polímero y por ende la velocidad de difusión del principio activo, obteniéndose varios perfiles de liberación. <<Rojas Oviedo I., Rubio Martínez A., Noguez Méndez N. A., Hernández Castillo R., 1999, p5>>

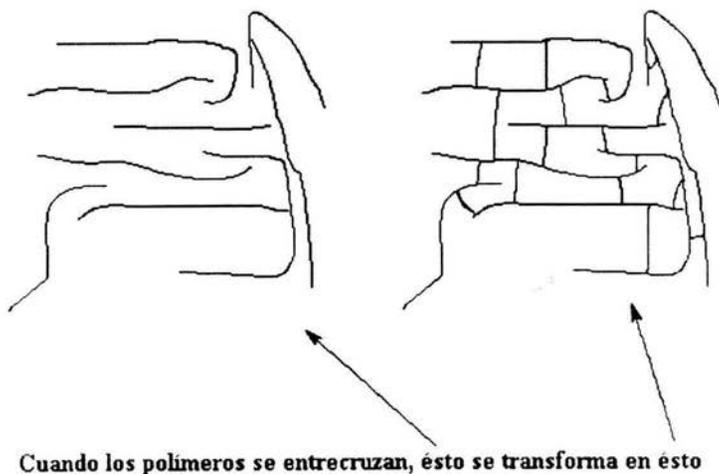


Figura 83.- Esquema de polímeros entrecruzados.

15.7.1. Ionómero

Un ionómero es un polímero que contiene un ión. Un ionómero es un tipo especial de polielectrolito, el cual está formado por unidades no iónicas y pequeñas cantidades de unidades repetitivas conteniendo iones (figura 84). Los grupos iónicos constituyen menos del 15% del polímero.

Las atracciones iónicas que se manifiestan, ejercen una gran influencia en las propiedades del polímero.

En un ionómero, las cadenas no polares se encuentran agrupadas y los grupos iónicos polares se atraen entre sí. Esto permite que los ionómeros termoplásticos se comporten de modo similar al de los polímeros entrecruzados o a los polímeros en bloque.

Cuando se calientan, los grupos iónicos dejan de atraerse y las cadenas comienzan a moverse libremente. A medida que la temperatura aumenta, las cadenas se mueven más rápido y los grupos ya no pueden quedarse en sus lugares de origen. Esto hace que el polímero adquiera las propiedades de un elástomero y la facilidad de procesado de un termoplástico. Estos ionómeros son conocidos con el nombre de elástomeros termoplásticos.

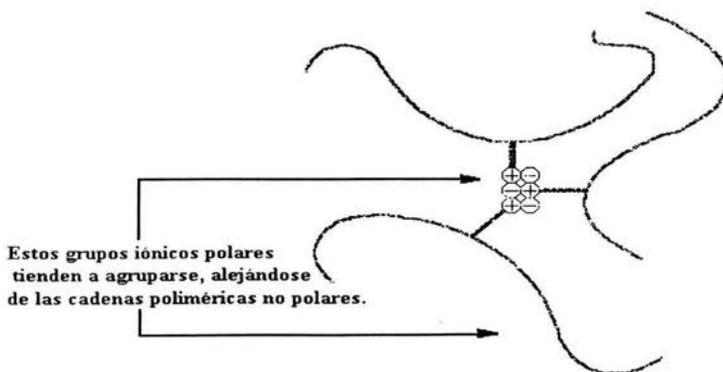


Figura 84.- Formación de ionómeros.

15.7.2. Polielectrólitos

Los polielectrólitos poliméricos, son polímeros que pueden separarse con relativa facilidad en iones (figura 85). Este suceso provoca que la formación de una gran cantidad de iones del mismo signo se repelen formando cadenas poliméricas estiradas, lo cual hace la solución más viscosa. Esto es debido a que cuando la molécula se expande, ocupa más espacio y se hace más resistente a fluir a través de un solvente que la rodea.

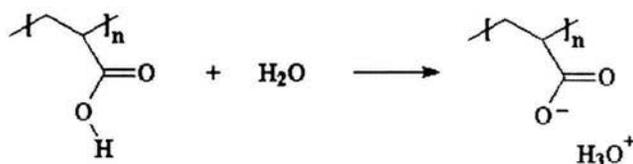
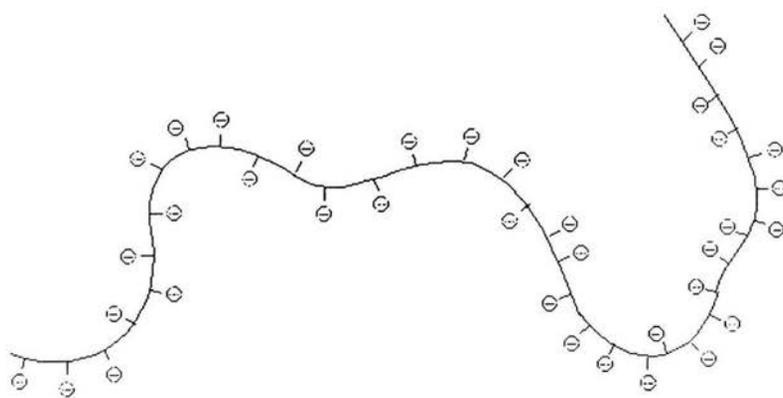


Figura 85.- Formación de un polielectrolito a partir del poli (ácido acrílico) y el agua.



Un polielectrolito se expande porque sus cargas se repelen mutuamente

Figura 86.- Expansión de las cadenas de un polielectrólito.

15.8. Elastómeros

El elastómero más común es el caucho. Las características que destacan a los elastómeros son su facilidad para rebotar y la facilidad para ser estirados y, después regresar a su forma original sin una deformación permanente.

Que el polímero sea un termoplástico o un elastómero depende de su temperatura de transición vítrea (temperatura por encima de la cual un polímero se vuelve blando y dúctil, y por debajo de la cual se vuelve duro y quebradizo, como el vidrio. Si un polímero amorfo tiene una T_g por debajo de la temperatura ambiente, será un elastómero, porque es blando y elástico a temperatura ambiente. Si un polímero amorfo tiene una T_g por encima de la temperatura ambiente, será un termoplástico, ya que a dicha temperatura es duro y quebradizo. De modo que, por regla general, para los polímeros amorfos, tenemos que los elastómeros poseen bajas T_g y los termoplásticos poseen altas T_g . Esto es aplicable a polímeros amorfos y no a polímeros cristalinos.

Para facilitar aún más que los elastómeros recuperen su forma original, resulta útil entrecruzarlos. De este modo, se forman enlaces covalentes entre las diferentes cadenas poliméricas, uniéndolas en una única molécula reticulada. Cuando las cadenas poliméricas se encuentran unidas de esta forma, resulta aún más difícil estirarlas, por lo tanto retornan más fácilmente a su forma original.

15.8.1. Elastómeros termoplásticos

El entrecruzamiento reversible emplea interacciones secundarias no covalentes para unir entre sí a las cadenas. Estas interacciones incluyen los enlaces por puente de hidrógeno y los enlaces iónicos.

Al realizarse interacciones no covalentes, cuando el material se calienta, los retículos se rompen. Esto permite que dicho material pueda ser procesado, y por lo tanto reciclado. Cuando el material se enfría, los retículos vuelven a formarse.

15.8.2. Termoplásticos

Los materiales plásticos son flexibles, es decir, pueden ser manejados y moldeados con facilidad. Dado que los plásticos se vuelven más sencillos de manejar y moldear cuando se calientan y funden cuando se calientan lo suficiente, los llamamos termoplásticos.

15.9. Fibras

Una fibra polimérica es un polímero cuyas cadenas están extendidas en línea recta una al lado de la otra a lo largo de un mismo eje (figura 87).

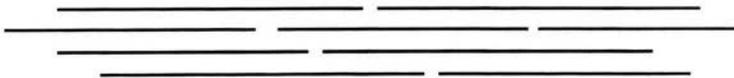


Figura 87.- Ejemplo de una fibra.

Las fibras están siempre constituidas por polímeros dispuestos en cristales. Tienen que ser capaces de poder empaquetarse según un ordenamiento regular, para alinearse en forma de fibras.

Los enlaces por puente de hidrógeno y otras interacciones secundarias entre cadenas individuales, mantienen fuertemente unidas a las cadenas poliméricas.

Otra de las características de las fibras es que cuando se les estira, tienen baja fuerza compresional, es decir; son débiles cuando se aprietan o se comprimen. Además las fibras tienden a ser resistentes en una dirección, la dirección en la cual están orientadas. Si se las estira en ángulos rectos a la dirección de su orientación, tienden a debilitarse (figura 88).

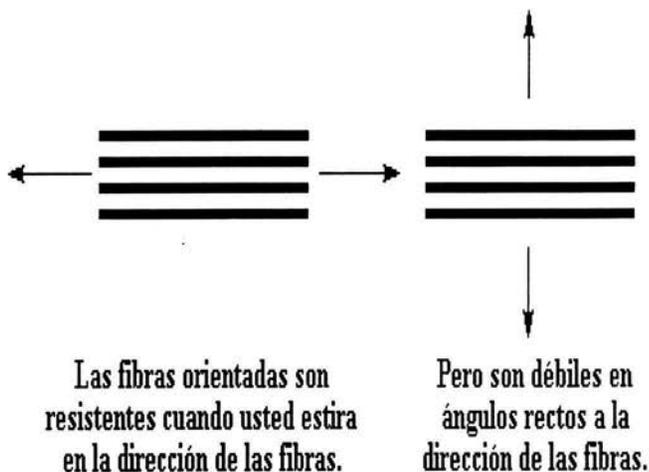


Figura 88.- Resistencia de las fibras.

Las fibras son utilizadas frecuentemente para reforzar a los termorrígidos. Cuando un termorrígido o cualquier otro polímero es reforzado de este modo con una fibra, se dice que es un material compuesto.

15.10. Cómpositos

Un cómposito es cualquier material constituido por más de un componente.

Un ejemplo de polímero cóposito es la fibra reforzada. La fibra reforzada tiene dos características importantes resistentes y livianos (figura 89). La finalidad de los cópositos es la de proporcionar a un material las características de los dos materiales utilizados.

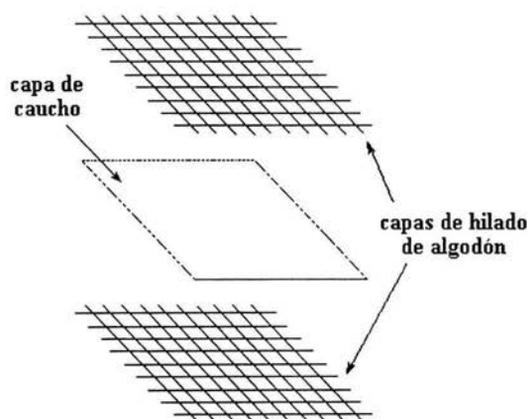


Figura 89.- Formación de un cóposito entre el caucho natural y algodón.

Los cópositos están hechos generalmente de dos componentes, una fibra y una matriz, la fibra es incorporada a la matriz con el propósito de volverla más resistente.

Las fibras orientadas le proporcionan la rigidez, por ejemplo, cuando se estira el material en la dirección de las fibras, éste es muy resistente, pero cuando la hace en ángulos rectos a la dirección del material, ya no es resistente en absoluto.

La matriz mantiene unidas a las fibras, la matriz puede absorber energía para la deformación. La matriz adiciona dureza al cóposito. A pesar de que

las fibras tienen buena fuerza tensil (es decir son resistentes cuando se les estira), por lo general tienen una pésima resistencia a la compresión.

15.11. Propiedades térmicas de los polímeros.

Los polímeros tienen diferentes propiedades al adicionarles calor, debido a estas características que tienen, son utilizados en diferentes materiales o para diversos fines.

Existe una temperatura (distinta para cada polímero) llamada temperatura de *transición vítrea*, o T_g . Cuando el polímero es enfriado por debajo de esta temperatura, se vuelve rígido y quebradizo y, cuando el polímero es calentado por encima de su temperatura vítrea, el polímero es blando y flexible (figura 90).

La transición vítrea se manifiesta en polímeros amorfos y la fusión en polímeros cristalinos.

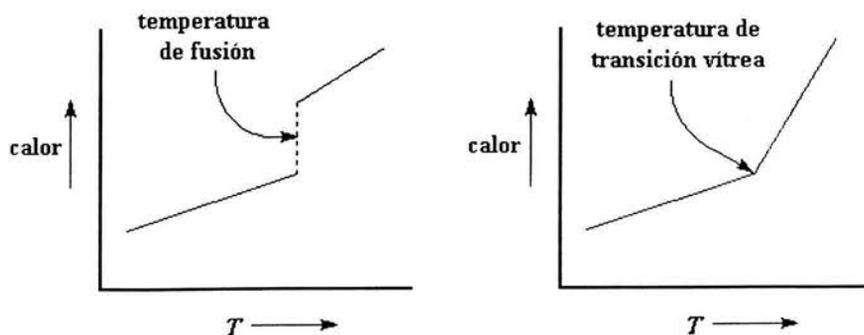


Figura 90.- Gráficos de calor contra temperatura para un polímero cristalino (izquierda) y un polímero amorfo (derecha).

Un plastificante es una sustancia que tiene la capacidad de reducir la temperatura de transición vítrea. El plastificante es una molécula que penetrará en las cadenas poliméricas y las separará. A esto se le conoce como aumentar el volumen libre. Cuando esto ocurre, las cadenas pueden deslizarse entre sí con mayor facilidad, podrán moverse a temperaturas más bajas de lo que harían sin plastificante. De esta forma, la Tg puede ser disminuida, con el objeto de hacer el polímero más flexible y más fácil de manipular (figura 91).

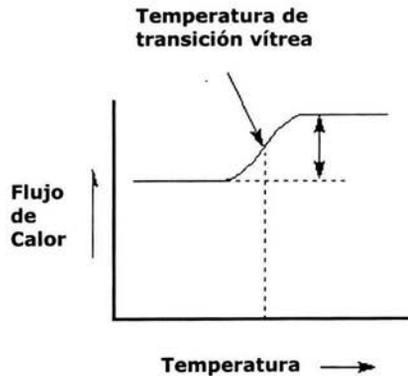


Figura 91.- Transición vítrea.

La cantidad de calor necesaria para incrementar un grado Celsius la temperatura de un gramo de polímero se denomina *capacidad calorífica*, o C_p .

Los polímeros poseen una mayor capacidad calorífica por encima de la temperatura de transición vítrea que por debajo. Debido a este cambio que ocurre es posible detectar la temperatura de transición vítrea de un polímero en un aparato de DSC.

Por encima de la temperatura de transición vítrea, los polímeros poseen una gran movilidad. Cuando alcanzan la temperatura adecuada, han ganado la suficiente energía como para adoptar una disposición ordenada, que llamamos cristales. Cuando los polímeros se disponen en esta forma, liberan calor (transición exotérmica). A este punto se le denomina temperatura de cristalización, o T_c (figura 92).

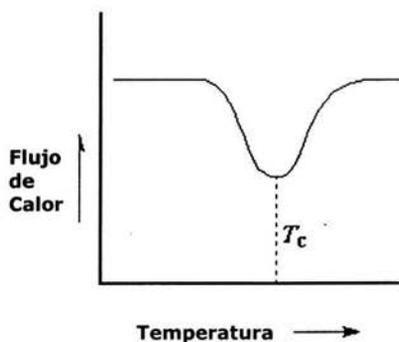


Figura 92.- Transición de cristalización.

Si se le sigue suministrando calor al polímero después de su punto de cristalización, es posible ver la transición térmica de fusión, o T_m , donde los cristales comenzarán a moverse libremente (figura 93). Debido a que es necesario administrar energía para que el polímero funda, se dice que la fusión es una transición endotérmica.

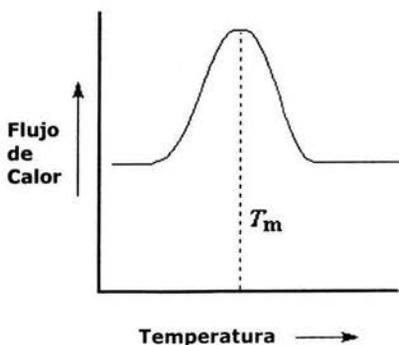


Figura 93.- Transición de fusión.

Los grupos pendientes tienen un gran efecto sobre la movilidad de la cadena. Los grupos pendientes pueden atraparse entre sí cuando las cadenas tratan de deslizarse una sobre otra, elevando así su temperatura de transición vítrea.

Pero también algunos grupos pendientes pueden disminuir la temperatura de transición vítrea. Esto es debido a que existe un límite para el empaquetamiento de las cadenas poliméricas. Cuanto más alejadas se encuentren unas de otras, se podrán mover con mayor facilidad. Esto disminuye la T_g , de igual forma que un plastificante, es decir existe más espacio disponible entre las cadenas poliméricas, o mayor volumen libre en el polímero.

15.12. Propiedades mecánicas de los polímeros

Resistencia: Grado de tensión que puede recibir un objeto antes de que se rompa, por lo tanto la resistencia tensil, es la tensión requerida para romper una muestra.

Elongación: La elongación es un tipo de deformación. La deformación es simplemente el cambio en la forma que experimenta cualquier cosa bajo tensión. Cuando se habla de tensión, la muestra se deforma por estiramiento, volviéndose más larga. A esto se le llama elongación.

La elongación final nos dice cuanto puede ser estirada la muestra antes de que se rompa.

La elongación elástica es el porcentaje de alargamiento al que se puede llegar, sin una deformación permanente de la muestra.

Módulo: Habilidad que tiene un trozo de material para resistir la deformación. El módulo se expresa generalmente como la relación entre fuerza ejercida sobre la muestra y el grado de deformación. Por ejemplo, el módulo tensil relaciona la fuerza aplicada con la elongación que resulta a consecuencia de dicha fuerza (figura 94).

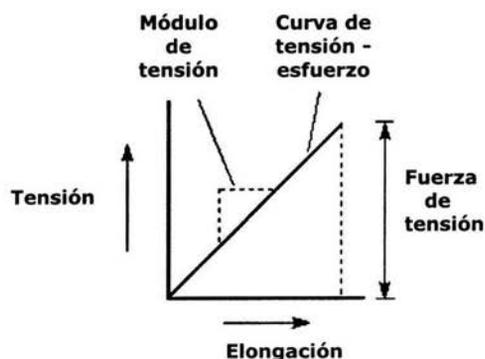


Figura 94.- Curva de Tensión-Elongación para la obtención del módulo.

Dureza: Es una medida de la energía que una muestra puede absorber antes de que se rompa (figura 95). >><http://www.psrc.usm.edu><<

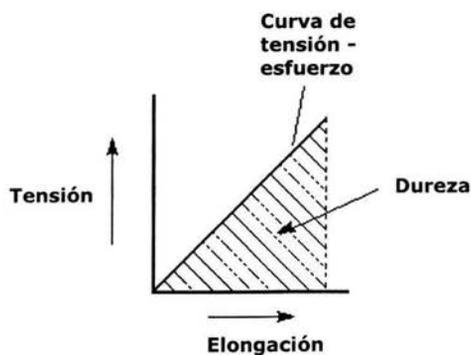


Figura 95.- Gráfica de tensión contra elongación para obtener la dureza.

Aspectos Computacionales

1.0 ASPECTOS COMPUTACIONALES

El acelerado desarrollo de las tecnologías de la información y de la comunicación han hecho posible y accesible al ser humano nuevas formas de aprendizaje. La informática que apareció y se desarrollo a partir de la segunda mitad del siglo XX ha producido una profunda transformación en la vida del hombre. >>Bahena T. P., 1999, p5,6<<

Históricamente el maestro ha sido uno de los recursos más importantes en la escuela y el papel que ha desempeñado ha sido el de transmitir información hacia los estudiantes como se muestra en la figura 96.

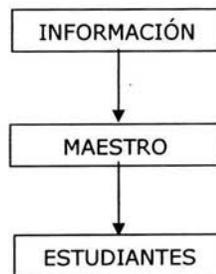


Figura 96. El paradigma histórico de la enseñanza en el aprendizaje. >>Bahena T. P., 1999, p5<<

Sin embargo, hoy en día, los esquemas escolares están cambiando, y uno de los cambios que ha ocurrido tiene que ver con la cantidad de información nueva disponible, a lo que se le ha llamado la "explosión de Información". El segundo cambio tiene que ver con la manera en la cual la información es comunicada.

Hasta finales del siglo pasado, los vehículos de información más importantes fueron los medios impresos (libros, revistas, etc.). Sin embargo, desde la segunda guerra mundial el rol de los medios impresos ha cambiado y han tomado gran importancia la radio, televisión y teléfono.

A partir del surgimiento de las computadoras y de que estas han hecho posible procesar la información y recombinarla de diferentes formas, la cantidad de información se ha incrementado dramáticamente y el acceso a la información se ha vuelto más fácil. Lo anterior implica una redefinición del papel que el maestro juega en el proceso de enseñanza-aprendizaje, como lo muestra la siguiente figura 97.



Figura 97. El paradigma contemporáneo de la enseñanza y aprendizaje.

>>Bahena T. P., 1999, p5<<

Debido a la gran cantidad de información en línea disponible, el acceso a la información no será a través del maestro o la escuela únicamente, sino que el acceso a la información será en todas partes a cualquier hora. De tal forma, las fuentes de aprendizaje que incorporen elementos apropiados de texto, gráficos, animación, sonido y películas (sistemas multimedia) reemplazarán las fuentes tradicionales usadas comúnmente hoy en día.

El aprendizaje con los sistemas multimedia permiten un aprendizaje enriquecido por los mensajes audio-escrito-visuales, los cuales pueden ser controlados por el estudiante permitiendo el diálogo y un intercambio entre el sistema y el estudiante, esto es una interacción más flexible y dinámica.

1.1 Historia de los multimedia en la educación

La computadora que nació a finales de los años 50's, fue construida como una maquina para enseñar, la cual ha tenido un crecimiento exponencial, tanto en sus aplicaciones como en la transformación de sus componentes hardware y software. En sus inicios, la computadora fue utilizada para resolver problemas y para la programación, hoy en día debido a su gran transformación, se utiliza para un sin fin de cosas. Una de las tantas aplicaciones actuales de la computación es en el ámbito educativo, con el surgimiento de la tecnología multimedia. >>Díaz E. Y., 2002, p278<<

La tecnología multimedia es el resultado del desarrollo de avances en los medios de comunicación que se han producido en los últimos 30 años. Televisión a color, sistemas de video y microcomputadoras, son los elementos que constituyen la base tecnológica que desemboca en el multimedia. >>http://www.revistasenlinea.com/75_multi.htm<<

La evolución que ha tenido la computación en el ámbito educativo se da a continuación:

Año	Acontecimiento
1924	L. Pressey, profesor de Psicología, inventó una máquina autocorrectora (La Pressey Drum Tutor), la cual podía medir, a través de diferentes pruebas, la inteligencia y cultura general de los alumnos. Se basaba en el principio de pregunta-respuesta a elección. Pressey descubrió que la eficiencia de aprendizaje aumentaba considerablemente con la ayuda de su máquina. Debido a este invento, a Pressey se le considera como el precursor de la enseñanza programada.
1945	En este año Vannevar Bush en <i>As we may think</i> propuso que las computadoras deberían utilizarse como soporte de trabajo intelectual de los humanos; esta idea era bastante innovadora e aquellos días donde la computadora se consideraba como una máquina que hacía cálculos "devorando números":

	<p>Bush diseñó una maquina llamada MEMEX (MEmory EXtensión) que permitiría el registro, la consulta y la manipulación asociativa de las ideas y eventos acumulados en nuestra cultura. Aunque nunca fue construido el sistema MEMEX, tenía todas las características ahora asociadas con las estaciones de trabajo multimedia: ligas hacia texto e imágenes (por medio de un sistema de microfichas), capacidad de estar en red (vía señales de televisión); una terminal gráfica (pantalla de televisión), teclado para introducir datos y un medio de almacenamiento (utilizando tarjetas de memoria electromagnética).</p>
1954	<p>En 1954 B. F. Skinner, psicólogo, planteó por primera vez la enseñanza programada desde un punto de vista psicológico en un artículo titulado "The Science of Learning and the Art of Teaching". Por ello es considerado como el padre de la educación programada. Skinner sistematizó el hallazgo de Pressey y usó las técnicas de Watson sobre psicología del conductismo para elaborar un método de enseñanza.</p> <p>Posteriormente, diseñó una máquina para poder aplicar su método (máquina de enseñar). En esta máquina, a diferencia de la de Pressey, la respuesta quedaba sugerida en la pregunta una vez dada cierta cantidad de información.</p>
1965	<p>En 1965 las ideas de Bush son retomadas por Theodor Nelson en el proyecto Xanadu, el cual tenía como objetivo principal la construcción de un servidor de hipertexto que permitiera almacenar y enlazar toda la literatura mundial, siendo accesible desde cualquier terminal de usuario. Nelson afirma que las páginas del www en Internet y varios productos de multimedia son derivaciones de esta idea.</p>
1968	<p>En 1968 Douglas Engelbart propone en la descripción de NLS (Online System) un sistema en donde no se procesan datos como números sino ideas como texto estructurado y gráficos, dando una mayor flexibilidad a manejar símbolos de manera natural que forzar la reducción de ideas a forma lineales como sería el texto impreso. Esta propuesta condujo a Xerox desarrollar un sistema computacional donde se incluía el mouse como medio de manipulación de la información e influyó en la construcción de Lisa, la antecesora de Macintosh de Apple. Tanto la concepción de Nelson como la de Engelbart son los antecedentes</p>

	inmediatos de lo que llamamos multimedia y cambian el paradigma de que las computadoras son simples procesadoras de datos hacia la forma de administradoras de información.
1974	A partir de este año se empezó a generar software educativo ²⁴ basado en la enseñanza programada. Sin embargo, dicho software tenía una aplicación muy limitada, ya que en el mejor de los casos su elaboración se basaba en la enseñanza programada de tipo Crowderiano, copiando en las pantallas de las páginas de los libros programados. A este tipo de software educativo se le denominó como tutoriales.
80's	A mediados de los 80's, en México se generaron programas (tutoriales) que se podían manipular con sólo una o dos teclas.
90's	En la década de los 90 aparecen los CD-ROM, que popularizan los multimedia. Por otra parte llega el Internet y su aliada Web o red mundial, de tal forma que en las dos últimas décadas se ha generado una gran cantidad de software educativo. Dentro de los cuales podemos considerar la denominada multimedia interactiva, cuyo uso se ha ido extendiendo a partir de la década de los ochenta hasta la década de los noventa.

Tabla 10.- Historia de los softwares educativos >>Sara Arabia M. M. 2001, p280-281<<

>><http://utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/index.html><<

²⁴ **Software educativo:** El software educativo son programas creados con la finalidad de ser utilizados como recurso didáctico, facilitando con ello el proceso de enseñanza-aprendizaje. >>Díaz E. Y., 2002, p278-279<<

1.2 Concepto de multimedia

En la actualidad, los nuevos medios para transmitir la información y para el uso del ordenador (computadora), han ido adquiriendo categoría y aceptación, de modo que se ha llegado al concepto "multimedia", que no significa otra cosa que "muchos medios". >>Udo B., 1996, p357<<

Los multimedios computarizados emplean los medios -la palabra (hablada y escrita), los recursos de audio, las imágenes fijas y las imágenes en movimiento- para tener una mayor interacción con el usuario quien ha pasado de ser considerado como alguien que esporádicamente empleaba una computadora (con el respectivo recelo e inseguridad) a ser quien la maneja como una herramienta más en su beneficio (con ideas más claras y exigencias nuevas). >><http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/index.html><<

Los productos multimedia se pueden producir para su utilización fuera de línea (off-line) y en línea (on-line).

Un producto fuera de línea típico es un disquete o un CD-ROM. Para ver el producto de multimedia, se requiere de un equipo dotado con elementos que permiten reproducir imágenes y sonidos. Normalmente son computadoras personales con periféricos que incluyen tarjetas multimedios, bocinas estereofónicas, monitores a color de alta resolución, y unidades lectoras (drives) de un CD-ROM.

Un producto en línea típico es una página web que incluye gráficos, textos y otros elementos dinámicos. >>http://www.revistasenlinea.com/75_multi.htm<<

1.3 Elementos que integran multimedia

>><http://www.ucm.es/info/multidoc/revista/num8/siguenza.html#multimedia><<

Los elementos que integran una aplicación multimedia son:

- *Hipertexto*: Se trata de una tecnología que organiza una base de información en bloques discretos de contenido llamados nodos, conectados a través de una serie de enlaces cuya selección provoca la inmediata recuperación de la información destino.

El término de hipertexto fue utilizado por primera vez por Teodoro Nelson, para describir la idea de un sistema que permitiese una escritura y lectura no estrictamente lineales, sino ajustadas a procesos más próximos al modelo humano, de forma que al ser conocida a la perfección por los usuarios su utilización sería más intuitiva.

Al hipertexto lo constituyen dos elementos:

1. **Nodo**: Elemento constitutivo de un hipertexto que tiene una cantidad discreta de información (texto, imágenes,...). Suelen clasificarse por la forma de visualización en la pantalla: marco (cantidad fija de espacio en la pantalla) y ventana (toda la pantalla).
2. **Enlace**: Es una interconexión entre dos nodos que proporciona una forma de seguir las referencias entre un origen y un destino. Deben de ser fáciles de activar y deben producir una respuesta suficientemente rápida.

>>http://roble.pntic.mec.es/~sblanco1/pagina_n4.htm<<

- *Imágenes.* Fueron los primeros elementos multimedia que se incorporaron al texto, siguiendo una estética cercana al libro en cuanto suponían la ilustración de dichos contenidos textuales. Los formatos más utilizados son BMP (bitmap), GIF (Graphic Interchange Format) y JPEG (Joint Picture Expert Group).

- *Animaciones:* Ofrecen la posibilidad de efectuar demostraciones y simulaciones. Las animaciones se pueden clasificar en forma sistemática, considerando por una parte las que se consideran como animaciones planas, y que están íntimamente relacionadas con los dibujos animados clásicos. Por otra parte podemos considerar animaciones 3D, las cuales destacan por su importancia en el mundo de Internet.

- *Vídeo:* La realización de vídeo para ser incluido en una aplicación multimedia presenta la misma problemática que la realización estándar de vídeo con el añadido posterior de su digitalización. Esto incluye la realización de un guión, los procesos de producción y la realización del mismo. Los estándares más los procesos de producción y la realización del mismo. Los estándares más utilizados de vídeo son el formato AVI (Audio Vídeo Interleaved) y el formato MPEG (Motion Picture Expert Group).

- *Sonido:* Posiblemente este sea el elementos más importante dentro de una aplicación multimedia, basta para ello, por ejemplo, con visualizar las animaciones incluidas sin sonido para comprender el efecto que causa la presencia o ausencia del mismo. Dentro del sonido se pueden distinguir dos tipos fundamentales, las locuciones, música y efectos especiales. Los tipos de formatos que destacan son los WAV (Formato de onda de Microsoft Windows), obtenidos por digitalización de sonido a través de un conversor analógico/digital y los MIDI (Musical Instruments Digital Interface),

que almacenan las instrucciones necesarias para que un sintetizador genere notas musicales, qué notas se deben de tocar y con que instrumentos.

1.4 Multimedia en la educación

Diversos estudios realizados por IBM acerca de la cantidad e información que se puede retener a través de los sentidos muestran los siguientes resultados: " Se retiene a corto plazo alrededor del 10% de lo que se ve, 20% de lo que se escucha, 40% de lo que se ve y escucha y un 75% de lo que se ve, escucha y lleva a la práctica". Debido a lo anterior, los investigadores y fabricantes de computadoras se han abocado al trabajo de resolver éstas limitaciones de tal manera que podamos interactuar con las computadoras usando todos nuestros sentidos y habilidades de comunicación. De esta forma surge Multimedia, de la integración de audio, vídeo, gráficos y animaciones en sistemas computacionales >>Bahena T. , 1999, p51<<

La utilización de la tecnología multimedia contribuye a elevar la calidad del proceso de enseñanza-aprendizaje. Por un lado, al posibilitar que el estudiante interactúe con un programa de cómputo para complementar y reforzar su aprendizaje; o bien como taller de refuerzo en donde el estudiante puede repasar, practicar y mejorar su desempeño en áreas en las que tiene mayor dificultad, de una manera sencilla y motivante, ya que a diferencia de otras formas visuales de aprendizaje con los productos multimedia el estudiante tiene la posibilidad de interactuar y experimentar con el programa, lo que le permite integrar conocimiento actualizado y verificable. >><http://cueyatl.uam.mx/~chinampa/educa.html><<

Entre las contribuciones a la docencia de la tecnología multimedia podemos contar las siguientes:

1. Los estudiantes pueden complementar su aprendizaje particularmente sobre procesos cuyas características y complejidad dificulta otro tipo de conocimiento.
2. Es una solución excelente de auto-estudio.
3. El profesor puede apoyar y completar el proceso de enseñanza adecuándolo a la diversidad de niveles de estudiantes.
4. Proporciona un acceso rápido y económico a fuentes de información importantes como son: enciclopedias, atlas, bases de datos.
5. Posibilita el acceso a minilaboratorios virtuales independientes.
6. Es un medio eficiente de difusión del conocimiento que propicia el trabajo interdisciplinario y, principalmente,
7. Contribuye a la formación de recursos humanos al conformarse, por entidad propia, en materia de estudio fundamental e indispensable de los centros educativos, debido a la evolución social que las nuevas tecnologías están teniendo.

El potencial pedagógico de los multimedia interactivos ha sido confirmado por numerosos estudios llevados a cabo en Europa y en Estados Unidos. Por ejemplo en el Reino Unido, el National Council for Education Technology ha realizado un inventario de todos los efectos positivos que proporciona el uso de las producciones multimedia en educación, destacando: la motivación de los estudiantes que fracasan con métodos tradicionales, la reducción de tasa de fracaso escolar, el estímulo de la cognición, el gusto por la lectura y escritura y la adaptación a las capacidades individuales, entre otros.

El uso de las nuevas tecnologías permite que el alumnado no sea únicamente un receptor de lo que instruye el profesorado como emisor; así como tampoco se debe basar todo el proceso de enseñanza-aprendizaje sólo en el libro impreso. La educación multimedia se caracteriza por la variedad de medios y de estrategias metodológicas que contiene. El sentido

educativo es como mediador y por las nuevas tecnologías como instrumentos de información, expresión y creatividad.

El factor más característico de los programas multimedia en el mundo educativo es la capacidad que nos ofrecen de interactividad, que se refiere a la cualidad del sistema que le permite al usuario tener la posibilidad de navegar por el sistema en el orden y ritmo que él mismo decida.

1.5 Hipertexto, hipermedia y multimedia

Con el objetivo de especificar las relaciones y especificaciones que se pueden establecer entre los tres términos, para referirnos directa e indirectamente al concepto que se está manejando: hipertexto, hipermedia y multimedia. Diferenciando a los tres en los siguientes términos:

- **Hipertexto:** Organización no lineal de acceso a la información textual.
- **Hipermedios:** Uniones interactivas de información que está presentado en múltiples formas que incluyen texto, imágenes y múltiples formatos que incluyen o gráficos animados, segmentos en movimiento, sonido y música.
- **Multimedia:** Múltiples formatos de medios para la presentación de la información.

Estas relaciones se pueden expresar de forma gráfica mediante la siguiente representación:

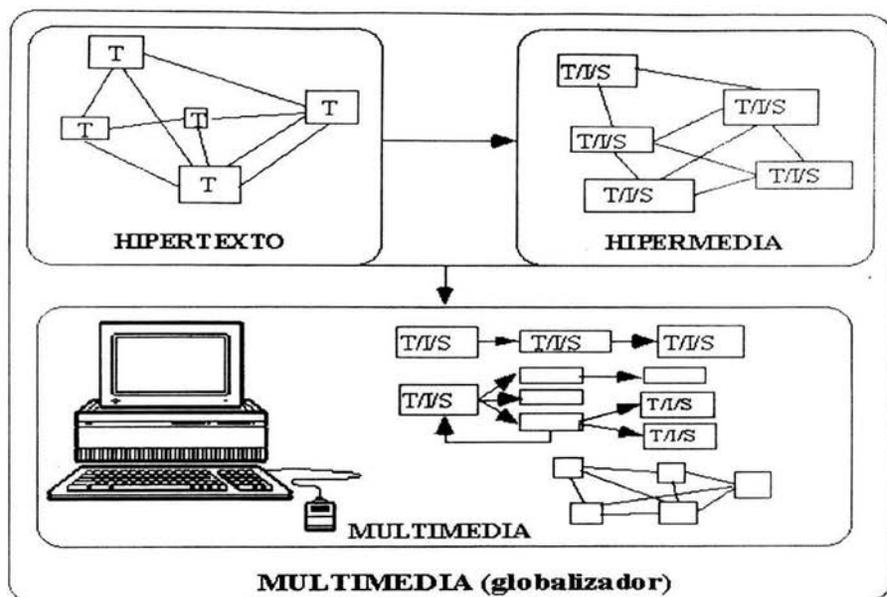


Figura 98.- Esquema de la relación que existe entre hipertexto, hipermmedia y multimedia. >><http://noguera.fcep.urv.es/pupitre/grafica2.htm><<

1.6 Fundamentos de los sistemas de aprendizaje multimedia interactivos.

La arquitectura de un sistema de aprendizaje multimedia interactivo se basa en cuatro conceptos principales: Comunicación, Semiótica, Aprendizaje y Tecnología Educativa.

- **Comunicación:** Permite seleccionar, establecer las relaciones y organizar los lazos, algunos intercambios de interacción continua con retroalimentación entre el emisor y el receptor.

- **Semiótica:** Es la base de la transmisión de mensajes que permite seleccionar y organizar signos, códigos y símbolos con miras a significaciones precisas para la percepción de las representaciones transmitidas a través de mensajes. Los principales signos disponibles son los auditivos (música, sonido, ruidos), visuales (imágenes fijas o animadas) y lingüísticos (palabras habladas o escritas). Esto lleva a un verdadero sistema de signos a partir de los cuales se organizan y construyen mensajes.
- **Aprendizaje:** El aprendizaje permite seleccionar y organizar las actividades y eventos con mensajes variados, partiendo de principios, leyes y condiciones propuestas para las diferentes teorías existentes. También la importancia de los mensajes servirá para comunicar algunos de los signos en vista de las significaciones precisas, que serán percibidas por el estudiante y permitirán un aprendizaje real, que se traduce en un cambio de comportamiento.
- **Tecnología educativa:** Este enfoque permite concebir, desarrollar y evaluar las soluciones eficaces a esos problemas mediante el desarrollo y explotación de recursos educativos. La tecnología educativa viene de dirigir a gobernar toda arquitectura de los sistemas de aprendizaje multimedia interactivos, donde los cuatro principales fundamentos están interrelacionados. No hay aprendizaje sin percepción, ni percepción sin mensajes, no hay mensajes sin signos y significación, ni tampoco significación sin comunicación, no hay comunicación sin interacciones y no hay interacciones sin sistemas.

1.7 Factores pedagógicos para los sistemas de aprendizaje multimedia interactivos

Para que estos sistemas sean pedagógicos, es necesario al elaborarlos tomar en cuenta algunos factores importantes que constituyen los ingredientes primeros de la arquitectura pedagógica de los sistemas de aprendizaje Multimedia interactivos y que la investigación sobre el aprendizaje (iniciada hace muchos años) ha resaltado debido a su importante papel en el aprendizaje, en sentido positivo:

- **Motivación de quién aprende:** De acuerdo con la investigación, para lograr la motivación en una persona, y que se alimente, se refuerce y se estimule, es necesario informar, explicar la situación que habrá de vivirse, ubicándola y relacionándola con la experiencia del estudiante, se requiere crear una expectativa y procurar implicar desde el comienzo a la persona que aprende.
- **Ritmo individual de quién aprende:** El ser humano presenta diferencias individuales que normalmente deben tomarse en cuenta en pedagogía. La investigación ha comprobado que el aprendizaje mejora cuando la enseñanza se adapta a estas diferencias individuales de los estudiantes, respetando ante todo su ritmo individual de percepción, de comprensión y asimilación.
- **Participación de quién aprende:** Según Crahay Lafontaine se debe favorecer una participación activa. Dinámica, mental y física de quién aprende. Se logra haciendo que intervengan todos los sentidos posibles para provocar reacciones, preguntas, propuestas, análisis, síntesis, señalizaciones, observaciones, etc., es decir, propiciar una participación activa mediante actividades variadas y bien seleccionadas.

- **Interacción con quién aprende:** Es importante la interacción del sistema con el que aprende, fundamentándolo en el diálogo, el intercambio que es posible establecer entre él y los otros, según el grado de control del sistema a disposición del estudiante y de la posibilidad de iniciativas compartidas entre ambos para reorientar la interacción. Este factor es muy importante y tiene sus raíces en las leyes y principios mismos de la comunicación y de la pedagogía.
- **Percepción:** No puede haber aprendizaje sin percepción de las significaciones que emiten los signos que comparten los mensajes. La percepción es un acto inteligente que se produce a partir de receptores, es decir, a través de los sentidos, por lo que se debe buscar y solicitar una buena percepción visual.
- **Construcción de mensajes:** Consiste en ordenar todos los problemas de manera metódica y sistémica, según algunas etapas y operaciones bien precisa. Este es el proceso de visualización pedagógica. Este proceso de organización en imágenes visuales y sonoras debería llamarse la "imaginación pedagógica". La organización de mensajes centra también el problema en la correcta selección de signos y estímulos pertinentes, para que su combinación conforme un lenguaje que genere la significación que se espera sea recibida.
- **Estructuración del contenido:** Esta estructuración debe hacer surgir los vínculos lógicos, relaciones importantes entre los elementos y las articulaciones entre las partes del contenido. Aquí se enfatiza la esquematización como una de las formas de la representación de un contenido más o menos complejo y abstracto. El esquema facilita la percepción, el aprendizaje, la comprensión y la memorización.
- **Selección de métodos pedagógicos:** El método precisa, fija el modo de intervención (manera de abordar, presentar la información),

la fórmula pedagógica (la manera concreta de hacer la aplicación de reglas y procedimientos definidos en algunas actividades), que responde a algunos enfoques o corrientes del aprendizaje existentes.

- **Estrategia de organización de recursos:** Los recursos son el conjunto de elementos de que dispone el estudiante o usuario en situación de aprendizaje. Se trata de recursos físicos, materiales que determinan el medio pedagógico y los recursos humanos necesarios para el estudiante. Si se articulan los métodos y los recursos, se habla de la estrategia, organización, sistemática y sistémica del método y los recursos enfocados al aprendizaje eficaz e interesante.
- **Conducción de quién aprende:** Abarca todo lo que permite determinar la pista y/o los cambios que seguirá el estudiante en el aprendizaje. Consiste en orientar, señalar, ubicar, delimitar los trayectos durante la vida del estudiante. Repetición de actividades pedagógicas variadas, basadas en la experiencia, supone la manipulación, simulación, cuestionamiento, lo que favorece el aprendizaje.
- **Ejercicios de aprendizaje adaptados:** En el aprendizaje, el ejercicio es muy importante, porque permite la práctica, el entrenamiento que favorece el desarrollo y una mejor comprensión. Esto lleva como condición que el estudiante pueda verificar, corregirse y ajustarse por la retroalimentación.
- **La retroalimentación:** La retroalimentación permite a la persona que aprende, verificar, controlar y medir las respuestas y sus resultados.
- **Aplicación de los conocimientos adquiridos:** Conciernen a la actividad para ubicar al estudiante en cuanto a su rendimiento, a

través de la verificación, control y medición de las respuestas y sus resultados.

- **Contactos humanos estimulantes:** Sin comunicación, intercambio, interacción y diálogo, no existe una pedagogía real. Con los sistemas multimedia, el ser humano no desaparece, ya que son herramientas y medios que fueron concebidos, realizados y organizados por los humanos y vienen a completar la acción del profesor, liberándolo de tareas repetitivas y arduas.

1.8 Características de los sistemas multimedia

Tomando siempre como referencia el concepto de interacción emergente de la comunicación humana, como construcción conjunta de significados válidos socialmente, y la idea de interacción desde una perspectiva tecnológica como control de operaciones, se pueden analizar cuatro características fundamentales en los programas multimedia:

- **Ramificación:** Es la capacidad del sistema para responder a las preguntas del usuario encontrando los datos precisos entre una multiplicidad de datos disponibles. Es una metáfora, utilizada hace tiempo por la enseñanza programada, inspirada en la forma en que crecen los árboles, con un tronco central del que nacen distintas ramas, que se van haciendo cada vez más estrechas a medida que se alejan del tronco. Gracias a la ramificación, cada alumno puede acceder a lo que le interesa, prescindiendo del resto de los datos que contenga el sistema, favoreciendo la personalización.
- **Transparencia:** En cualquier presentación, la audiencia debe fijarse en el mensaje, más que en el medio empleado. En nuestro caso

debemos insistir en que el usuario, el alumno debe llegar al mensaje sin estar obstaculizado por la complejidad de la maquina. La tecnología debe ser transparente como sea posible, tiene que permitir la utilización de los sistemas de manera sencilla y rápida, sin que haga falta conocer cómo funciona el sistema.

- **Navegación:** En los sistemas multimediales, llamamos navegación a los mecanismos previstos por el sistema para acceder a la información contenida realizando diversos itinerarios a partir de múltiples puntos de acceso, y que dependen de la organización lógica del material elaborado en el diseño (secuencial, en red, en árbol de decisiones, etc.), las conexiones previstas nos permiten "navegar" sin extraviarnos por la inmensidad del océano de la información contemporánea, haciendo que la "travesía" sea grata y eficaz al mismo tiempo.

1.9 Ventajas de los sistemas multimedia

>>http://clases.unac.edu.co/jfmino_clases/presentaciones/se_unidad%203.ppt<<

1. Posibilidad de organizar, recuperar, restaurar y reestructurar la información para poder acceder a ella en forma adecuada, oportuna y precisa.
2. Permite la agilización de procesos de almacenamiento, transmisión y utilización de la información acerca de las relaciones humano-humano, humano-objeto, objeto-objeto, las cuales han sido motivo de estudio.
3. Transformación del rol del estudiante de una actitud pasiva y receptiva a una activamente participativa encaminada a la investigación.
4. El estudiante construye y desarrolla su potencial a su propio ritmo de trabajo.
5. Imprime motivación permanente en el proceso, lo que facilita su progreso al alcanzar los logros.

6. Rescata procesos intelectuales como la atención y la retención.
7. El estudiante aprende no solo viendo y oyendo, sino haciendo, por cuanto permite la experimentación directa.
8. Impulsa la creación de ambientes multifacéticos de aprendizaje.
9. Incide en el cambio del papel del docente induciéndolo a la investigación, creación y evaluación permanente.
10. Ofrece elementos que justifican las modificaciones en las estructuras curriculares.
11. Activa la necesidad de replantear esquemas y teorías de aprendizaje en pro de una pedagogía activa.
12. Propicia una reevaluación de todos los estamentos educativos persiguiendo un mejoramiento cualitativo de la educación.

1.10 Desventajas de utilizar multimedios en la educación

>>http://clases.unac.edu.co/jfnino_clases/presentaciones/se_unidad%203.ppt<<

1. Tendencia negativa al trabajo individualizado.
2. Apresuramiento en la utilización de equipos físicos y soporte lógico.
3. Asimilación de elementos válidos de otras culturas sin previo análisis.
4. Al ser empleado en forma masiva se corre el riesgo del facilismo y la limitación de la creatividad e imaginación del maestro o estudiante.
5. Subutilización de recursos por carencia de capacitación del docente.
6. La difícil situación económica de muchas instituciones impiden una aplicabilidad amplia y rápida de estas tecnologías educativas.

1.11 El libro electrónico frente al libro de papel

Los libros electrónicos pueden definirse como sistemas de información capaces de poner a disposición de sus usuarios una serie de páginas conceptualmente organizadas del mismo modo que las de un libro de papel. Con las que además se puede interaccionar.

Los libros electrónicos no son meras simulaciones de los libros impresos sino que incluyen propiedades y herramientas que aumentan sus funciones, sirviéndose de la potencia suministrada por el soporte electrónico.

>><http://roble.pntic.mec.es/~sblanco1/libros1.htm><<

El libro electrónico frente al libro de papel

Características positivas del libro de papel:

Libro de papel	Libro electrónico
<i>Características positivas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pueden trasladarse fácilmente de un lado a otro. • Son fáciles de leer. • Su acceso no requiere de elementos físicos adicionales (salvo en el caso de determinadas discapacidades). • Tienen valor histórico: hay normas de diseño y tipografía establecidas y existe un método de publicación perfectamente definido. • Se pueden considerar 	<ul style="list-style-type: none"> • Reaccionan y responden al usuario de forma dinámica y flexible. • Pueden cambiar dinámicamente de acuerdo con las necesidades del usuario. • Proporciona mecanismos de vuelta atrás, que mantienen una historia de la interacción del usuario con el libro. • Gracias a la tecnología de transmisión por red, pueden diseminarse y ser más económicos.

ubicuos. • La impresión de textos y gráficos suele ser de muy buena calidad.	• Ofrecen facilidades de búsqueda que garantizan una recuperación efectiva de la información.
<i>Limitaciones</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Es bastante laborioso actualizar su contenido. ○ Es muy difícil de adaptar la información. ○ Puede ser difícil localizar un determinado concepto. ○ No se pueden incluir sonidos y videos que complementen y enriquezcan los textos y gráficos. ○ Tienen un alto costo de difusión. ○ Se pueden estropear fácilmente. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Para su utilización es necesario la implementación de cierta tecnología computacional.

1.12 ¿Qué es *Toolbook*?

Toolbook multimedia es herramienta de desarrollo de aplicaciones multimedia basadas en un lenguaje orientado a objetos llamado OpenScript.

>>Mota J.C., 1996, p3<<

La potente y depurada interfaz gráfica de *Toolbook*, permite crear rápidamente aplicaciones como si se tratará de un dibujo: la posibilidad de añadir y situar objetos en pantalla sin complicados procesos de programación son algunas de las características que hacen de *Toolbook* un programa no difícil de manejar. >>Mota J.C., 1996, p3<<

Toolbook está basado en la metáfora de un libro para el desarrollo de aplicaciones. Un libro se divide en páginas, que son representadas por cada pantalla con la que cuenta un libro. Cada libro se guarda como un archivo. Cada página cuenta con diferentes objetos que se encuentran distribuidos en una serie de capas que se encuentran entre el background (fondo de pantalla o página) y el foreground (frente de la pantalla o página). >>Bahena T. P., 1999 p61-62<<

Los objetos que se pueden encontrar en el foreground son gráficos, campos de texto, botones. En el caso del background, se pueden encontrar estos objetos más los records fields (campos de registro). Los campos de registro son campos de texto especiales que pueden ser colocados en el background cuando se desee que aparezcan en ciertas páginas que relacionen a un mismo tema es decir, almacenan texto que puede ser ordenado. Los botones son objetos que provocan una acción cuando se presiona con el mouse sobre ellos y permiten la interactividad del sistema computacional. >>Bahena T. P., 1999, p61-62<<

En los campos de texto también existen los hotwords (también llamado hipertexto) que son palabras de referencia que permiten ver más información relacionada con ella. >>Bahena T. P., 1999, p61-62<<

Los objetos en *Toolbook* se comportan de acuerdo a un script que determina tanto su comportamiento como su apariencia. Los scripts son pequeños programas que definen el papel que cada objeto presenta en la aplicación. El lenguaje de programación que *Toolbook* utiliza para definir el comportamiento de cada objeto se llama OpenScript. El OpenScript se puede definir como un lenguaje de programación que incluye comandos que acompañan una amplia variedad de tareas, desde crear y manejar nuevos objetos, hasta enlazar funciones con los DLL's de Windows. >>Bahena T. P., 1999, p61-62<<

Aunque el OpenScript es un lenguaje muy poderoso, es muy fácil de usar porque su sintaxis es muy sencilla (muy semejante al inglés), tiene un amplio rango de comandos y una naturaleza orientada a objetos. >>Bahena T. P., 1999, p61-62<<

a) Herramienta de autoría >><http://sol.info.unlp.edu.ar/~zapico/tmm/teo6.html><<

Es un sistema de desarrollo de aplicaciones para un entorno (Windows, Mac, etc.). Permite construir aplicaciones multimediales. En estas herramientas los programas se dibujan.

Ejemplos de aplicaciones

Presentaciones On-line
Sistemas educativos o de entretenimiento
Aplicaciones hipermediales
Prototipos

b) Aplicación

A una aplicación se le asocia con un libro formado por páginas o con una pila de tarjetas. Una página o tarjeta es lo que se ve en la ventana de Windows.

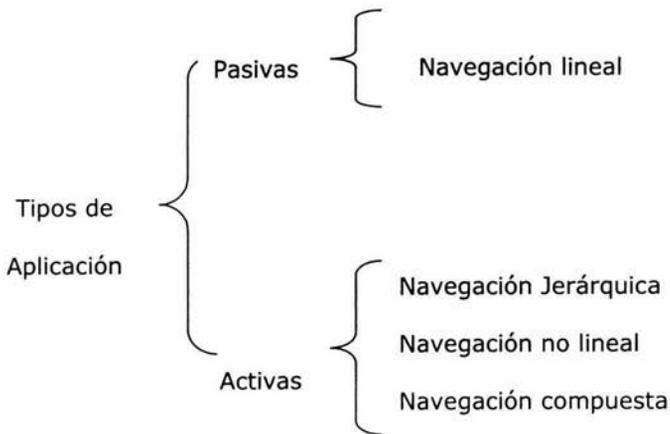
c) Navegación en una aplicación

Las formas de navegar en una aplicación se presentan en la siguiente clasificación:

Forma secuencial: Se siguen los enlaces que definen la secuencia de páginas en el libro.

Forma no secuencial: Se siguen los enlaces conceptuales propios de la aplicación que definió el autor.

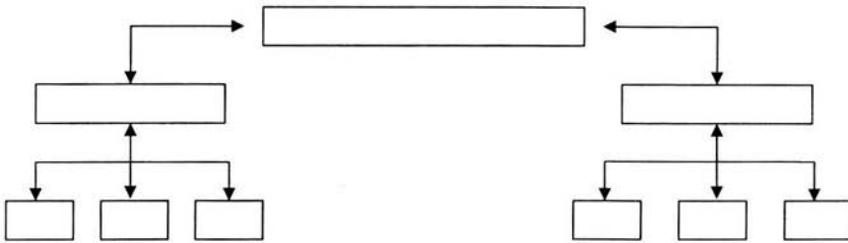
Otra clasificación se basa en los tipos de aplicación como lo muestra el siguiente esquema:



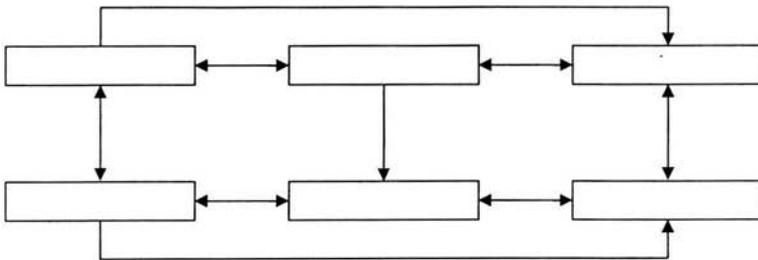
Navegación lineal: En ella el usuario navega secuencialmente, de un cuadro o fragmento de información a otro.



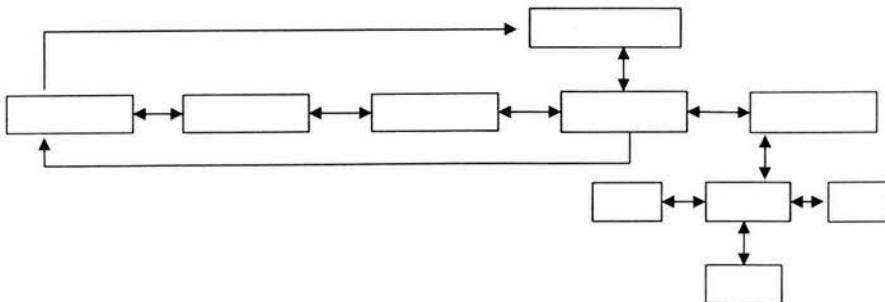
Navegación Jerárquica: Navegación a través de las ramas de una estructura de árbol, la cual se forma de acuerdo a la lógica natural del contenido.



Navegación no lineal: Navegación a través del contenido sin restringirse a vías determinadas.



Navegación compuesta: Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización más lógica.



d) Modos de trabajo

Toolbook cuenta con dos niveles de trabajo: autor y lector. El nivel de autor construye la aplicación e incluye paletas de dibujo y herramientas de programación. En este modo el lector ve la aplicación en funcionamiento, por lo que no se presentan paletas ni herramientas de programación.

Elementos que contiene un Book

- Fondos (backgrounds)
- Páginas (pages)
- Visores (viewers)
- Botones (buttons)
- Campos de texto (fields)
- Objetos gráficos (Graphic Objets)

e) Programación

Programación orientada a eventos. Se crearán los objetos y luego se les asigna un comportamiento. Un evento dispara la ejecución de un script. Los eventos son generados por acciones del usuario, por acciones internas o por otras aplicaciones.

f) Ejecución de aplicaciones

Cuando ocurre un evento la aplicación recibe un mensaje. Los mensajes relacionan los eventos con acciones a realizar en la aplicación. Cada evento genera uno o más mensajes que son enviados al objeto afectado por el evento.

g) Programación de un objeto

Utilizando OpenScript (Toolbook) podemos escribir los scripts de los objetos. Los scripts definen como la aplicación responde a un evento y están formados por handlers. Un handler en un script determina que mensaje ejecuta el script.

h) Jerarquía de objetos

Los mensajes viajan de objeto a objeto hacia arriba en la jerarquía hasta que encuentran un handler o alcanzan el sistema donde están programados.

i) Jerarquía de objetos en Toolbook

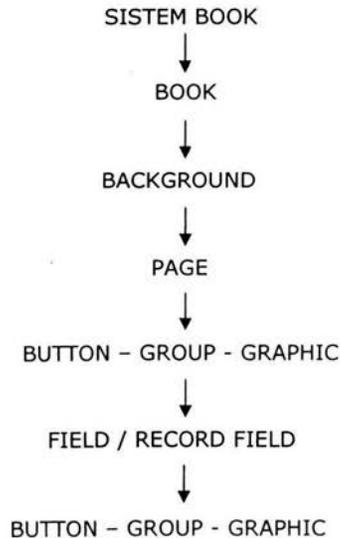


Figura 99.- Jerarquía de los objetos en Toolbook

j) Interface de Toolbook

Page: Los objetos creados en una página solo se ven en esa página.

Background: Los objetos creados en el background se ven en todas las páginas que lo comparten.

k) Los objetos de Toolbook

Al crear un archivo, Toolbook crea el libro, el fondo, la página y un visor (main window). Una vez abierto pueden agregarse páginas, backgrounds, viewers y objetos. Los objetos que encontramos en Toolbook son:

- Botones (buttons)
- Campos de texto (Fields) y Campos de registro (Record Fields)
- Cajas Combo (Combo boxes)
- Contenedor OLE (OLE container)
- Objetos gráficos (Draw objects)
- (Palabras clave (Hotwords))

Cada objeto tiene propiedades. Una vez creado el objeto podemos alterar su apariencia y comportamiento cambiando sus propiedades.

l) Scripting

Un script es una propiedad del objeto que define su comportamiento. Un script se escribe en OpenScript. Un handler es un grupo de sentencias dentro de un script. Para manejar scripts se dispone de:

- Editor de scripts
- Ventana de comando
- Manejo de errores

- o Debugger

1.13 Sistemas multimedia en farmacia industrial

- PROYECTO DE MEZCLADO: Se enfoca al mezclado de polvos farmacéuticos iniciando con una explicación de la importancia de esta operación unitaria y de algunas definiciones como mezcla perfecta, aleatorizada y ordenada. Se analizan los mecanismos del mezclado: difusión, corte y convección; se explica el fenómeno de segregación, sus mecanismos y causas principales. Se muestra una clasificación de equipos, sus características, ventajas, desventajas y criterios a seguir para su selección. Explica como algunos factores del proceso, del equipo y/o de los materiales afectan la eficiencia de la operación y del producto terminado. Por último se describe el proceso de validación para esta operación y las principales acciones a describir durante su desarrollo.
- BUPRAMA: Contempla los aspectos de mayor importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura, de acuerdo a las necesidades presentadas por la Industria Farmacéutica. Los temas que trata son: Importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura, su relación con el control de calidad y el aseguramiento de la calidad; documentos técnicos; características de las diferentes áreas que conforman la Industria Farmacéutica; personal e indumentaria y las características del equipo.
- FLUIDIZA: Explica el proceso de fluidización para la producción de formas farmacéuticas; enfocándose a qué es, cómo ocurre este proceso y los regímenes de fluidización, incluyendo aspectos sobre el equipo que se utiliza; donde se describen secadores, secadores/granuladores convencionales, recubridores convencionales con inyección superior, recubridores de rotor con inyección en la base

y recubridores tipo Wurster con inyección tangencial. También se hace referencia a procesos como el mezclado de polvos, secado de polvos y granulaciones, granulaciones por atomización y recubrimiento de película para formas farmacéuticas de liberación prolongada.

- **DISPOLTAB:** Contiene información para entender el proceso de disolución en términos generales y específicamente, en polvos y tabletas, aunque también es útil como base para abordar la disolución de otras formas farmacéuticas. Abarca temas como: generalidades de la disolución, reseña histórica, teorías y mecanismos de la disolución de polvos, disolución de tabletas y polvos, cinética de disolución y por último metodología y validación.
- **MACALI:** Es un sistema cuyo contenido de información pretende homogeneizar criterios para elaborar un manual de calidad en la Industria Farmacéutica. Con información sobre: responsabilidad administrativa o gerencial; sistemas de calidad; revisión del contrato; control de documentación; aseguramiento de la calidad de los suministros; identificación y rastreabilidad del producto; aseguramiento de la calidad durante el proceso; inspección y ensayo; aseguramiento metrológico; control de la no conformidad; manipulación, envase, envase, embalaje, almacenamiento y distribución del producto; estudios de estabilidad y vida de estante; auditorias; capacitación del personal; aplicaciones estadísticas.
- **MACROMIL:** Es un manual de operación para el manejo del cromatógrafo CLAR Waters y del Software Millenium 2001 en ambiente multimedia. Dentro de este sistema se incluye: Fundamentos de la cromatografía de líquidos de alta resolución; características y especificaciones del equipo cromatográfico Waters; procedimientos para el manejo instrumental CLAR Waters; manejos del Software

Millenium; columnas y solventes; preparación de muestras y problemas más comunes encontrados en CLAR.

- FARMADEST: Se describe brevemente la historia de los estudios de estabilidad, objetivo y razones para llevarse a cabo; factores que influyen en la estabilidad de un producto farmacéutico; tipos de estabilidad; cinética química de estabilidad; metodologías empleadas en los estudios de métodos analíticos e indicadores de estabilidad.
- COMPRIM: En este sistema se describe de una forma amena el proceso de elaboración de comprimidos. El sistema contiene temas como: perspectiva histórica, definición, tipos de comprimidos, ventajas y desventajas con respecto a otras formas farmacéuticas; ingredientes de la formulación; vías de fabricación; compresión; tableteadoras; evaluaciones; dificultades que experimentan los comprimidos durante su elaboración; acondicionamiento y validación del proceso.
- BIOEQ: Es un sistema el cual explica todos los estudios de bioequivalencia de medicamentos, el cual incluye: panorama general de la situación de la intercambiabilidad de medicamentos en México y otros países; biodisponibilidad, descripción del proceso de disolución *in vitro*, pruebas y estudios de disolución, así como la comparación de los perfiles de disolución por el factor de similitud; explicación del desarrollo de una correlación *in vivo/ in vitro*; y por último, cómo llevar a cabo los estudios de bioequivalencia farmacocinética para formas farmacéuticas administradas por vía oral.
- FEC: Describe los fundamentos de electroforesis capilar y sus aplicaciones en el área de las ciencias químico biológicas dentro del cual se explican: fundamentos de la electroforesis capilar, partes que componen un sistema de separación, factores que afectan los parámetros de separación, así como las ventajas y desventajas de la

electroforesis capilar, modos de electroforesis capilar, instrumentación para llevarla a cabo y campos de aplicación.

- MULTIBOL: Explica los aspectos involucrados en el diseño de una forma farmacéutica, en forma particular de Comprimidos Veterinarios "Bolos de Sulfametazina Sódica". Este sistema está integrado por 13 capítulos en los cuales se describe: características generales, fisicoquímicas y datos analíticos de la sulfametazina; caracterización física, química y funcional de la sulfametazina sódica; excipientes; estudios de compatibilidad; estudios de estabilidad de la sulfametazina; cabra y la importancia de la coccidiosis; formas de dosificación para animales; dispositivos de retención en rumen; importancia de las matrices como sistemas de liberación sostenida, descripción de los métodos utilizados para la fabricación y evaluación de bolos; desarrollo de métodos analíticos que han sido desarrollados para evaluar aspectos como la estabilidad, disolución y perfiles plasmáticos de sulfametazina en la cabra;
- VALIDA: Expone el tema de validación de procesos no asépticos. VALIDA está constituido por 3 capítulos dentro de los cuales se incluye: introducción hacia qué es la validación, historia, organización, aseguramiento de la calidad y componentes de la validación de procesos; validación de proceso para formas de dosificación sólidas orales y validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.
- GLDIS: Proporciona conocimientos acerca del manejo de un disolutor automatizado, así como las partes que lo componen, sus ventajas, desventajas, calificación, cuidados, seguridad y mantenimiento, validación de las pruebas de disolución y del sistema de cómputo, y a través de una simulación facilitar la realización de pruebas de disolución sin necesidad de estar dentro del laboratorio.

1.14 Diseño del programa multimedia Recubritap

Para el diseño de Recubritap se consideraron los sistemas multimedia ya elaborados descritos anteriormente, especialmente la manera en que fueron desarrollados, encontrándose que existen diversas etapas o fases para la elaboración de sistemas multimedia.

Análisis y especificación de requerimientos:

Recubritap surgió de la necesidad de contar con material didáctico para mejorar la calidad de enseñanza-aprendizaje de los alumnos de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo, específicamente a los del área farmacéutica, además estos programas no solamente serán accesibles a los universitarios sino que también podrá ser utilizado para el entrenamiento del personal relacionado con el proceso de recubrimiento en la industria farmacéutica.

En este caso **Recubritap** es un programa con el cual se describe de manera amena el proceso de recubrimiento de película, proceso que esta teniendo un gran aumento en la Industria farmacéutica. Este proceso es de gran importancia debido a que a través de el se puede tener una mejor calidad de la forma farmacéutica, enmascarar malos sabores, lograr controlar la liberación del fármaco en un sitio en específico, lograr una optimización del proceso de empaque, es un buen medio para lograr la estabilidad de fármacos lábiles a la humedad, temperatura y aire, entre otras.

Para poder elaborar **Recubritap**, se tomaron en cuenta tanto recursos humanos como, recursos técnicos:

- Recursos humanos: Para la elaboración de **Recubritap** se tomaron cursos de capacitación en el manejo de diferentes Softwares a utilizar, como son Toolbook, Corel Draw y Corel Photo Paint.

- **Recursos Materiales:** Los recursos tecnológicos para la realización de **Recubritap** fueron:
 - Computadora con procesador Pentium
 - Memoria RAM de 64 MB
 - Almacenamiento de disco duro de 10 GB
 - CD-ROM
 - Tarjeta de sonido
 - Tarjeta de vídeo
 - Tarjeta digitalizadora de imágenes
 - Escáner
 - Cámara de vídeo
 - Cámara fotográfica
 - Internet

1.14.1. Etapas del desarrollo de Recubritap

Según Marton, la producción de Sistemas de Aprendizaje Multimedia, siguen las etapas del proceso con un enfoque pedagógico, de tal manera que se estructuran mensajes audio-escrito-visuales con miras a una situación, se dividen en cinco grandes partes, cada una con sus etapas y operaciones:

- **Planificación:** En esta parte se precisan las necesidades, el contenido, los objetivos, las características de la población definida, el cronograma y las previsiones propuestas para la realización del proyecto. Se necesita mucha atención, precisión y experiencia para determinar los datos del proyecto.
- **Concepción:** Es la etapa de elaboración del diseño y organización pedagógica, que incluye la selección y articulación de los recursos y métodos, así como la puesta en escena de los diversos mensajes

pedagógicos en función de las posibilidades que ofrece el medio tecnológico.

- Desarrollo: Se refiere al desarrollo progresivo del sistema a partir del diseño elaborado. Dicha etapa esta punteada con muchas evaluaciones formativas, según el desarrollo de las partes del diseño pedagógico.
- Depuración y corrección: Es el momento de realizar los ajustes y correcciones. Por lo común ésta etapa va seguida de otro ensayo para fines de verificación.

Las etapas para el desarrollo de **Recubritap** se establecieron tomando como base las descritas por Marton y la experiencia adquirida con los sistemas multimedia desarrolladas anteriormente, de tal forma que las etapas del desarrollo de Recubritap son las siguientes:

Planeación

En esta etapa se establecieron los temas incluidos en **Recubritap** así como los objetivos del mismo. Una vez que se estableció el problema y los objetivos, se recopiló, seleccionó y depuró información acerca del proceso de recubrimiento de película (compilada a partir de diversos medios tales como libros, revistas especializadas e Internet), se elaboró un trabajo escrito sobre el tema en el cual se da una descripción del proceso.

También se elaboró un diagrama de flujo de datos que fue la base del desarrollo del sistema, ya que en él se muestra la manera en como se presenta la información en el sistema computacional.

Concepción

Esta etapa fue principalmente para el diseño del sistema computacional, el cual se realizó en las siguientes etapas:

- a. Definición del conjunto de elementos que formarían y darían cuerpo a la interfaz de la aplicación. Esta etapa se realizó con la recopilación de texto, imágenes, sonido, vídeo y animaciones.

- b. Definición y clasificación de los productos parciales de la aplicación. En esta etapa se tomo en consideración:
 - Diseño y aspecto de la pantalla en cada uno de los capítulos. En este apartado se determinaron las zonas para el título, comandos, dibujos o gráficos, textos y otros que se requieran. Estas zonas se conservaron en el mismo lugar en todo el libro. También se decidió que contara con:
 - Una página de bienvenida y presentación del sistema.
 - Una página de Menú Principal y Submenú para poder acceder más fácilmente a cada uno de los temas.
 - Un fondo característico para cada capítulo, para diferenciar un capítulo de otro.
 - Se eligieron una serie de iconos que ayudarán al usuario a desplegar alguna imagen, sonido, animación o vídeo cuando él lo desee.
 - Una página de ayuda que el usuario podrá consultar cuando el lo requiera.

 - Descripción y diseño de las forma de los diálogos entre el usuario y la aplicación. Considerando lo anterior, se determinó que los diálogos deben mantener una cierta consistencia y coherencia con los elementos que se observan en la pantalla, tanto de imágenes como de texto.

 - Descripción detallada de todas las referencias a los elementos multimedios que se utilizaron (imágenes y video).

 - Catalogación de los elementos multimedios a incorporar: En esta etapa lo que se consideró de cada elemento que fuera:

- Texto: Breve; conciso; pertinente; comprensible; tipo, estilo y tamaño de letra con una buena legibilidad.
- Gráficos: Representativo del texto incorporado, para lograr en conjunción con el texto una mejor comunicación.
- Sonido: Discreto, indicara el cambio de una aplicación a otra, motivante, con un control adecuado de volumen.
- Color: Que fuera discriminador de objetos de forma sencilla.

Elaboración

A partir de lo anterior y con un concentrado de la información, se procedió a capturar la información que forma parte del sistema de forma breve, reforzando dicha información de un material gráfico, sonido, animación y vídeo, los cuales fueron recopilados, capturados y editados antes de integrarlos al sistema, así como establecer los enlaces entre páginas, texto y libros para su posible navegación entre ella.

Se ubicaron y elaboraron palabras clave o hotwords, en las palabras que requería una definición o gráfico para un mejor entendimiento.

Depuración

En esta etapa se revisa la información escrita con el fin de confirmar que cumpla con las características de ser exacta, completa y pertinente. También se detecta la ausencia de imágenes que apoyarían la información escrita, así como la falta de palabras clave.

Se verificaron los enlaces entre objetos, páginas y libros. El objetivo es comprobar que los botones de navegación funcionen de manera eficiente, de acuerdo con el diagrama de flujo de datos, y que cada uno de los objetos, botones y palabras clave realizaran las acciones previstas.

Una vez completado el sistema se verificó que este cumpliera con una correcta navegación entre página y página, partiendo de una secuencia lógica. Que los botones, hotwords o iconos tuvieran una función adecuada, es decir, que ejecuten la acción para la cual fue diseñado. Así como una adecuada ejecución de los vídeos y animaciones contenidos en el sistema.

Corrección

En esta etapa se realizaron las correcciones y ajustes necesarios en el sistema para una correcta ejecución del sistema, una vez realizadas estas, el programa fue ejecutado para verificar si su funcionamiento es el correcto.

Empaquetamiento y documentación

Después de que el sistema se probó y depuró con el fin de su correcta ejecución, el sistema se empaquetó y se preparó la documentación necesaria como la elaboración de un manual técnico (describe la instalación del sistema) y el manual de usuario (describe como navegar por el sistema, qué objetos se pueden encontrar en el y cómo funciona). Es necesario dar un formato al sistema con el que se pueda ejecutar en varias computadoras sin que éstas tengan que contar con un software empleado para desarrollarlo.

Así, los archivos de Toolbook del sistema **Recubritap** serán guardados como archivos ejecutables. Una ventaja adicional es que, por ser archivo

ejecutable, se le puede asignar al sistema Recubritap un icono en el administrador de Programas de Windows.

Resultados

RESULTADOS

Este trabajo esta constituido por:

- ↓ Descripción del proceso de recubrimiento de película, desarrollado en 15 capítulos.
- ↓ Aspectos computacionales, en el cual se da un fundamento pedagógico de los sistemas multimedia en la educación, y en este caso para la elaboración del sistema multimedia **Recubritap**.
- ↓ Un sistema computacional en ambiente multimedia. En el cual se trata de forma breve y amena la descripción del proceso de recubrimiento de película.
- ↓ Manual del usuario.
- ↓ Manual de Instalación del programa multimedia **Recubritap**.
- ↓ Libro electrónico, en el cual se presenta el trabajo escrito en formato PDF (Acrobat Reader®).
- ↓ Diagrama de Flujo de datos, que delimitó el contenido de información y facilitó la formación de enlaces.
- ↓ Diagrama de navegación, el cual muestra al usuario los enlaces entre capítulos, temas, subtemas, menú principal y submenú, ayuda y presentación.

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA:

Recubritap esta constituido por 5 capítulos:

Capítulo 1: Generalidades. En este capítulo se da una breve reseña histórica del proceso de recubrimiento de película, así como una descripción de los diferentes tipos de recubrimiento farmacéutico.

Capítulo 2: Recubrimiento de película. Esta conformado por tres principales temas: a) Definición del concepto de recubrimiento de película, ventajas y desventajas y clasificación; b) Principales teorías de la formación de película; c) Ingredientes de la formulación así como los factores de la formulación que afectan la formación de la película.

Capítulo 3: Aspectos tecnológicos del recubrimiento. Este capítulo esta enfocado a la descripción del proceso de recubrimiento de película que incluye temas como: métodos de preparación de las soluciones de recubrimiento, principales métodos de recubrimiento de película, equipo y parámetros del proceso tales como secado, mezclado y atomización.

Capítulo 4: Control de calidad del recubrimiento. Se describen los principales tipos de defecto del recubrimiento así como los diferentes factores que los originan. Otra tema incluido en este capítulo es el de las principales evaluaciones que se le realizan al recubrimiento de película.

Capítulo 5: Liberación modificada a través del recubrimiento: Trata la parte funcional del recubrimiento de película, que es el controlar la liberación del fármaco a través del recubrimiento de película, dentro del cual se describe el recubrimiento entérico, sistemas por difusión y recubrimiento barrera.

ORGANIZACIÓN DEL CONTENIDO DEL SISTEMA:

Recubritap esta integrado por un total de 119 páginas o pantallas , las cuales están distribuidas de la siguiente forma:

Capítulo	Número de pantallas
1	10
2	29
3	30
4	40
5	10

Además cuenta con una portada, menú general, submenú de cada capítulo y ayuda.

Cada una de las pantallas esta integrada por los siguientes elementos:

1. Zona para el logotipo del sistema y para indicar el nombre del capítulo.
2. Botones, que permiten la navegación entre páginas, capítulos, menú principal, submenú, ayuda, o salida.
3. Imágenes, que ayudan a una mejor comprensión del texto, cabe mencionar que al situar el ratón en cada una de las imágenes aparecerá la referencia de éstas.
4. Palabras clave, las cuales están subrayadas y nos permiten tener: a) Una definición o una mayor descripción y b) imágenes que refuercen el texto.
5. Iconos, que son botones con una figura que puede desplegar un gráfico, tabla, o desplegar información, etc.
6. Vídeos.

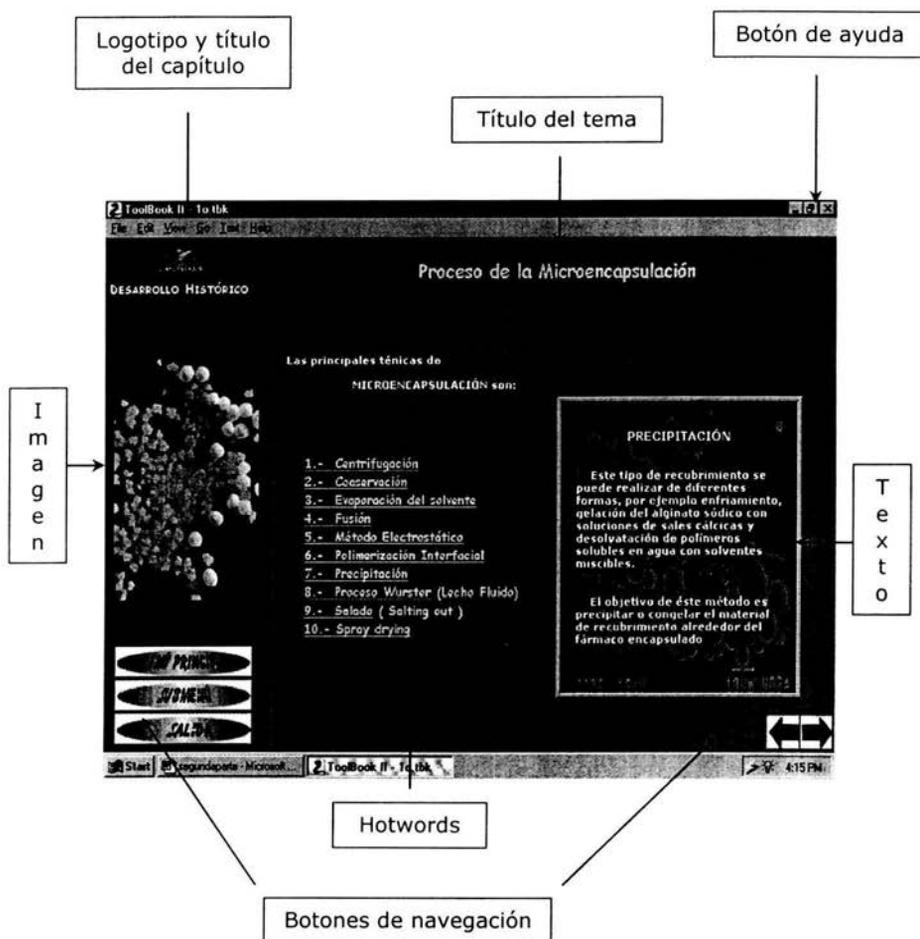


Figura 100.- Elementos que integran las pantallas de Recubritap.

GUÍA DE INSTALACIÓN

Para instalar **Recubritap**, se da un click sobre el botón de inicio para desplegar la barra de menú de inicio, a continuación se da un click sobre ejecutar.

Se debe ejecutar el archivo **instalar.exe** que viene en el disco de instalación

La rutina de "empaquetamiento" se realizó con utilería en inglés, por lo que la mayoría de los mensajes que aparecen durante la instalación se despliegan en este idioma. Brevemente los pasos siguientes son:

1.- Despliegue del siguiente mensaje que indica el inicio de la instalación:

Copying files to temporary directory

2.- Aparece una caja de diálogo para seleccionar la forma en que éste se desea instalar "**Recubritap**". Para usuarios poco experimentados se recomienda seleccionar la opción **Full** (Instalación completa). Esta opción copia en el subdirectorio **C: Recubritap**, todos los archivos que conforman este sistema.

Los archivos que conforman el sistema son aquellos con extensión **EXE**, los cuales pueden ejecutarse por sí solos y los archivos runtime en el subdirectorio **C: RUNMTB**, archivos que pueden ser compartidos con otras aplicaciones realizadas en *Toolbook II Instructor*, siempre y cuando se direcciona el subdirectorio **C: RUNMTB** como el subdirectorio común de todas estas aplicaciones.

3.- Se muestra una caja de información donde se indica qué archivo se está instalando y su porcentaje de copiado, así como el porcentaje total de la instalación.

Una vez que termina de copiar, se le pide al usuario que indique si quiere que genere un grupo en *Windows* y se realicen los enlaces correspondientes para que se ejecute el archivo de arranque de **Recubritap**.

Al finalizar, se despliega un mensaje que indica el final de la instalación. Ahora se puede ejecutar **Recubritap** desde el menú **INICIO**.

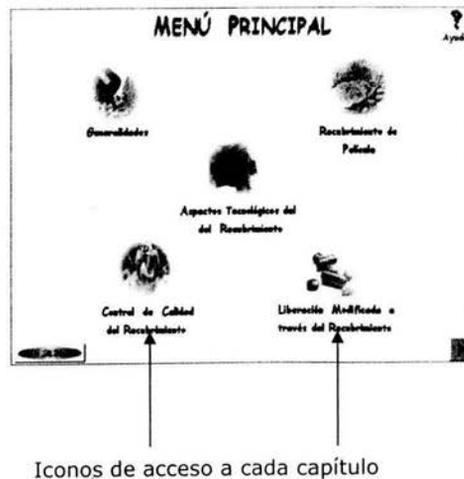
En la instalación personalizada, el usuario puede seleccionar qué archivos instalar y cuales no, así como seleccionar el directorio donde se quiere instalar los archivos *runtime*, archivos útiles para cualquier otra aplicación en *Toolbook II Instructor*, con el simple hecho de indicarles cada una de las aplicaciones donde encontrar los archivos de *runtime*.

MANUAL DEL USUARIO

La primera pantalla del sistema es la de presentación:



La siguiente página es la del menú general, a través de la cual se da acceso a cada uno de los capítulos, en la cual, para acceder a cada capítulo, es necesario dar un click sobre la imagen del capítulo:



Al inicio de cada uno de los capítulos, se presenta una página de submenú, a través de la cual se puede tener acceso a cada uno de los temas:

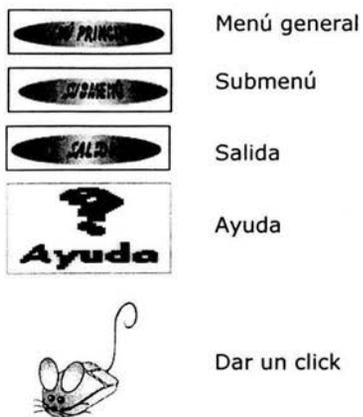


Otra forma de navegación entre página y página es con los botones de navegación (flecha izquierda y flecha derecha), que permiten el desplazamiento similar al de hojear un libro.



Botones de navegación entre página y página

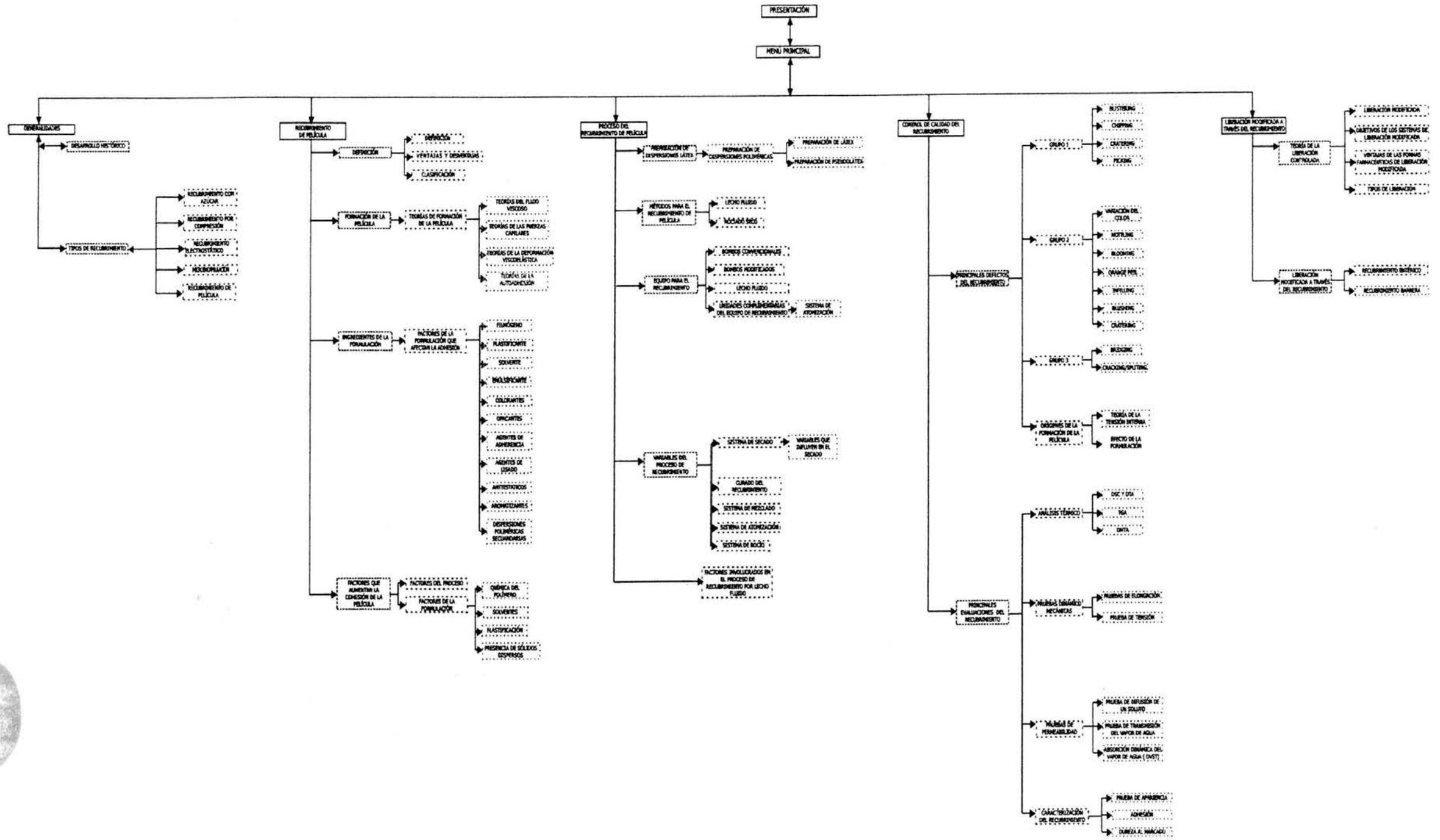
Los botones con los que cuenta **Recubritap** son:



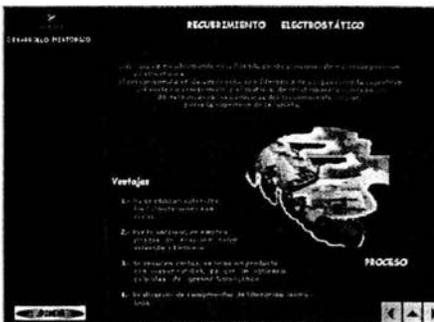
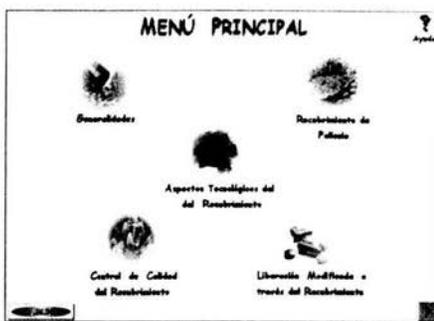
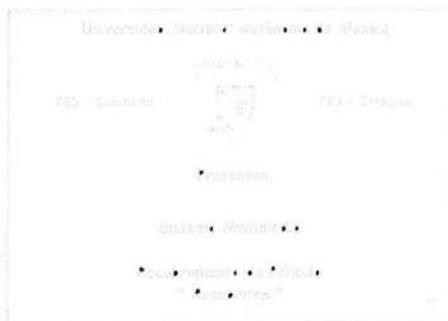
Por último, el cursor cambia de flecha a manita, cuando el usuario debe hacer clic sobre el objeto (el cual puede ser una hotword, imagen o botón).

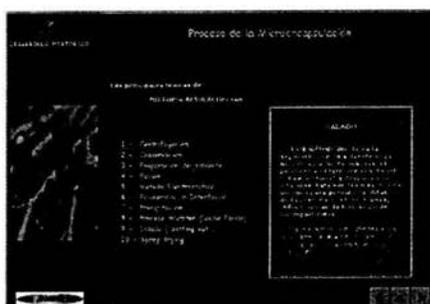
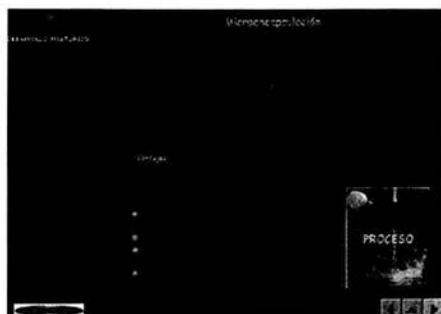


DIAGRAMA DE FLUJO



Pantallas de Recubrimiento





Aromatizantes (Educorantes)

Los aromatizantes se añaden a la película de recubrimiento para mejorar las características físicas de los recubrimientos, tales como la adhesión, el tiempo de secado, etc.

Los recubrimientos que se utilizan como recubrimientos son el tipo de aditivos de los recubrimientos.

Estos recubrimientos son aditivos de la película de recubrimiento, que se añaden a la película de recubrimiento para mejorar las características físicas de los recubrimientos, tales como la adhesión, el tiempo de secado, etc.

Dispersiones poliméricas secundarias

Las dispersiones poliméricas secundarias son aquellas que se forman a partir de la dispersión de partículas de polímero en un medio líquido.

Factores que afectan la cohesión de la película

Existen muchos factores que influyen sobre la cohesión de la película, los cuales se detallan a continuación:

Factores del proceso

Factores de la formulación

Factores que aumentan la cohesión de la película

Los principales factores difíciles de controlar durante la operación de recubrimiento que aumentan la cohesión en la formación de la película son:

- Aumento en el tiempo de contacto
- Aumento en la temperatura de contacto
- Aumento en la presión de contacto
- Variación en el espesor de la película
- Contracción, absorción y solvación de la película de recubrimiento

Factores de la formulación que afectan la cohesión de la película

Los principales factores de la formulación que afectan la cohesión de la película son:

QUÍMICA DEL POLÍMERO

INFLUENCIA DE LA SOLUCIÓN RECUBRIDA

QUÍMICA DEL POLÍMERO

La química del polímero es uno de los principales factores que influyen sobre la cohesión de la película, ya que los grupos funcionales del polímero afectan directamente a la cohesión de la película.

SOLVENTE

Dependiendo del tipo de solución de la película, el tipo de grupo funcional que se añada a la película puede afectar la cohesión de la película, ya que los grupos funcionales de la película pueden afectar la cohesión de la película.

Los solventes orgánicos son aquellos que se utilizan como solventes de los recubrimientos, ya que los solventes orgánicos pueden afectar la cohesión de la película.

Los grupos funcionales de estabilidad de los recubrimientos son aquellos que se añaden a la película para mejorar la cohesión de la película, ya que los grupos funcionales de estabilidad de los recubrimientos pueden afectar la cohesión de la película.

PLASTIFICANTES

La cantidad de plastificante que se añada a la película puede afectar la cohesión de la película, ya que los plastificantes pueden afectar la cohesión de la película.

SÓLIDOS DISPERSOS

El tema general es el estudio de cómo pueden ser las una clase de tipo de los sistemas de dispersión, a fin de obtener una buena calidad del recubrimiento, los recubrimientos.



El sistema de dispersión de sólidos en líquidos, es un tipo de sistema de dispersión que se utiliza para la fabricación de recubrimientos, los recubrimientos.



El sistema de dispersión de sólidos en líquidos, es un tipo de sistema de dispersión que se utiliza para la fabricación de recubrimientos, los recubrimientos.

CAPÍTULO 3 ASPECTOS TECNOLÓGICOS DEL RECUBRIMIENTO

SURBIDO

Preparación de Soluciones Látex

Métodos de Recubrimiento

Tema 1

Tema 2

Tema 3

Tema 4

Ejemplo

Variables del Proceso



Preparación de dispersiones poliméricas

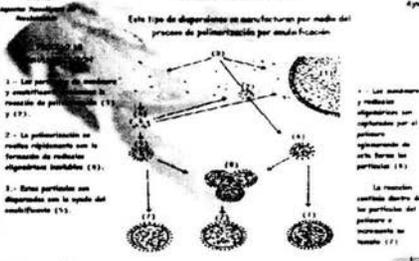
Las dispersiones acuosas poliméricas (látex o emulsiones), son sistemas coloidales en los cuales las polímeros de alto peso molecular están homogéneamente dispersos en pequeñas partículas, con la ayuda de surfactantes y otros agentes estabilizantes.

Las dispersiones son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica, los cuales pueden ser manufacturados por diferentes procesos y con el uso de diferentes materias.

Cálculo para determinar la cantidad de recubrimiento

Preparación de látex

Este tipo de dispersiones se manufacturan por medio del proceso de polimerización por emulsión.



1. Las partículas de monómeros y estabilizantes se mezclan en presencia de surfactantes (S1) y (S2).
2. La polimerización se realiza rápidamente con la formación de emulsiones algámicas inestables (E1).
3. Estas partículas se dispersan con el resto del reactivo (R1).

Los monómeros y reactivos algámicos son estabilizados por el surfactante (S1) y (S2).

La reacción controla el tamaño de las partículas del látex y aumenta el tamaño (T1).

Preparación de pseudolátex

Uno de los beneficios de la polimerización por emulsión es que se pueden obtener emulsiones más rápidas en el producto final. Debido a esto se desarrollan nuevas técnicas de manufactura para dispersar polímeros, formar pseudolátex.

Existen principalmente 3 métodos para manufacturar pseudolátex:

- Expansión del solvente
- Lavado de fases
- Cambio de solvente

Métodos del Recubrimiento de Partículas

Uno de los grandes beneficios del recubrimiento de partículas es que se pueden realizar una gran diversidad de formas farmacéuticas, que también incluye partículas de tamaño pequeño.

Los procedimientos comunes del recubrimiento de partículas son:

- Recubrimiento
- Recubrimiento

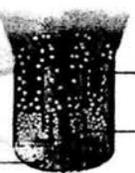
Recubrimiento de Partículas

La dificultad es definir una suspensión de partículas de polvo sólido en un líquido que se comporten como un líquido.

El procedimiento se realiza en un recipiente de vidrio. Se debe evitar la sedimentación de las partículas.

Las partículas se suspenden en un líquido para formar un sistema de dispersión. Después usar por gravedad y filtración al vacío.

El proceso de recubrimiento se produce al suspender las partículas que forman el núcleo en un líquido de aire, al mismo tiempo que se arroja un solvente sobre la solución de recubrimiento.

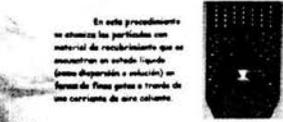


Recubrimiento de Partículas

En este procedimiento se arroja las partículas con material de recubrimiento que se encuentran en estado líquido (como dispersión o solución) en forma de flujo grueso a través de una corriente de aire caliente.

Cuando las pequeñas gotas del líquido hacen contacto con el aire a mayor temperatura, se produce una rápida evaporación del solvente formando una fina película del material de recubrimiento sobre las partículas.

Bajo este método se pueden recubrir materiales sólidos y líquidos.



EQUIPO PARA EL RECUBRIMIENTO

La elección del equipo para el recubrimiento depende de varios factores como: características físicas del material, método de recubrimiento a utilizar, características de liberación óxido, tiempo.

Para la realización del recubrimiento existe una gran variedad de equipos a utilizar:

- Bombas convencionales
- Lecho fluido
- Bombas modificadas

Bombas Convencionales

El proceso de bombeo convencional fue el primero que se utilizó, con bombas de forma de pera.

El ascenso y aspiración del líquido (vehículo) se realiza a través de la (inyección de aire caliente).

Al girar debido a la fuerza centrífuga y a la fricción, el lecho adopta una posición inclinada y al rodar las comprimidas en movimiento se vuelven las subidas recubridoras.

Se mueven manualmente las comprimidas para mantener una distribución uniforme.

Bombas Modificadas

Debido a la falta de calidad del recubrimiento con equipos convencionales, se realizaron modificaciones físicas a este tipo de equipos.

De estos fueron surgieron diversos equipos, de entre los cuales los más utilizados son:

- Equipo Pallone
- Acacia-Cota
- Hi-Coater
- Equipo Glett

Bombas Modificadas

(Equipo Pallone)

El diseño de este bombeo permite una distribución uniforme sobre el lecho de las tabletas, además de mejorar la eficiencia de mezcla.

La introducción del aire es por un ducto trasero conectado a un tubo expandido que dirige el aire a través de la superficie de las tabletas.

Bombas Modificadas

(Equipo Acacia-Cota)

El flujo del aire a través del bombeo es por debajo de la "cascada de nicleas" presentes en el lecho.

El flujo del aire a través del bombeo es por debajo de la "cascada de nicleas" presentes en el lecho.

Bombas Modificadas

(Equipo Hi-Coater)

Este equipo tiene 4 segmentos perforados, cada uno localizado a 90° uno del otro en la región cilíndrica del bombeo. Esto no permite la entrada continua de aire en el bombeo.

Bombas Modificadas

(Equipo Hi-Coater)

A diferencia de los dos anteriores equipos el Hi-Coater es más homogéneo que cilindrico.

Tiene un sistema de laminamiento de nicleas que ayudan a obtener un mejor resultado.

Este equipo está constituido de dos piezas en donde el aire caliente es introducido en la parte trasera de la "cascada de nicleas".

Bombas Modificadas

(Equipo Glett)

Este bombeo está completamente perforado similar al equipo Acacia.

El flujo de aire puede ser directo o en reversa.

Lecho Fluido

El procedimiento de lecho fluido consiste en expandir el material de recubrimiento sobre una columna de aire en movimiento, favoreciendo la formación de grandes zonas de contacto entre el núcleo de las partículas a recubrir, en las que las partículas chocan rápidamente.

Existen diferentes formas de aplicar la solución de recubrimiento tales como:

Atomización superior

Atomización en el fondo (Procesador Wurster)

Atomización horizontal (Procesador rotacional)

Lecho Fluido

Atomización superior "Top spray"

En el proceso de atomización superior, las partículas a recubrir son suspendidas (fluidizadas) en aire caliente y el líquido de recubrimiento es pulverizado encima del producto mediante boquillas.

Es un método para aplicar el recubrimiento de liberación controlada recubrimiento por fondo y partículas para encapsular más solubles en gránulos y partículas pequeñas.

Lecho Fluido

Atomización Inferior "Proceso Wurster"

Las partículas son suspendidas en aire caliente y el líquido de recubrimiento es pulverizado sobre las partículas en una cámara central en co-rotación con el aire seco.

Dentro del contenedor se encuentra un segundo cilindro (separación del recubrimiento) que se encuentra sobre la base por forrada.

En el centro de la base, debajo de la separación, se encuentra el atomizador.

Lecho Fluido

Atomización "rotacional"

En este equipo, las partículas están en constante movimiento desde la zona interna de atomización a la zona externa de secado y viceversa.

Las boquillas atomizan en sentido radial sobre el producto.

El movimiento se genera mediante un disco rotatorio situado en la base de la zona interna y un flujo secundario de aire de secado en la zona externa.

VARIABLES DEL PROCESO

El control de los parámetros del proceso nos indica la eficiencia y calidad del recubrimiento de película.

Los parámetros que se consideran durante el proceso de recubrimiento incluyen:

- Sistema de secado
- Control
- Sistema de mezcla
- Sistema de atomización

Variables que influyen en la velocidad de secado

Uno de los características que deben tener los núcleos a recubrir es que no deben tener una superficie altamente porosa, de lo contrario se pueden formar aglomerados.

- 1- Estado higroscópico del núcleo.
- 2- Temperatura del aire de secado.
- 3- Temperatura del núcleo a secar.
- 4- Superficie del núcleo a secar.
- 5- Sensibilidad del núcleo al calor.

Control del recubrimiento

Este procedimiento consiste de un control de la humedad, temperatura y la concentración de la solución de recubrimiento.

La finalidad de este tratamiento es el de asegurar una buena encapsulación de las partículas pulverizadas después del tiempo de descongelamiento.

Se utiliza un sistema de control de humedad en la turbina.

Sistema de Mezclado

El sistema de mezclado depende de la velocidad de rotación de la turbina utilizada para el recubrimiento de los núcleos.

Para que el núcleo sea bien mezclado se debe de controlar el:

- Velocidad de rotación de la turbina
- Velocidad de entrada y salida del aire
- Sistema de atomización
- Forma de adición de la solución de recubrimiento

Sistema de Atomización

La presión del aire debe ser suficiente para proporcionar un golpe por propulsión al cual debe ser regulado adecuadamente.

Colocación en la posición de atomización correcta del boquilla.

- Adición del líquido de recubrimiento.
- Control de la presión de aire comprimido.
- Diámetro, forma y regulación de la boquilla.



Sistema de Rocio (Boquillas)

La elección de un adecuado sistema de rocio, se verá reflejada en una película con una buena calidad.

En este sistema se deben de considerar aspectos como:

- 1- Orientación de la boquilla
- 2- Configuración de atomización

Ángulo de la boquilla

El ángulo de la boquilla de la pistola de aplicación determina la velocidad y presión de flujo. Esto afecta también este determinado por el tamaño de porción de la boquilla.



Factores involucrados en el proceso de recubrimiento por lecho fluido

- Velocidad de preparación
- Velocidad de aplicación
- Variación del núcleo

La selección del método de atomización se basa en las características del producto terminado que se desea y las volúmenes del producto expuesto.



CAPITULO 4: CONTROL DE CALIDAD DEL RECUBRIMIENTO

SUMARIO

Principales Defectos del Recubrimiento

Tema 1

Evaluaciones del Recubrimiento

Tema 2



Principales defectos del recubrimiento

Defectos Del Recubrimiento

Los defectos del recubrimiento de boquilla se han dividido en tres grandes grupos dependiendo de la complejidad de su solución.

- GRUPO 1
- GRUPO 2
- GRUPO 3

Grupo 1

Dentro de este grupo se encuentran los defectos que pueden ser fácilmente remedios por el cambio de uno o más de las condiciones del proceso como por ejemplo temperatura del aire de entrada y velocidad de inyección.

Los principales defectos que se encuentran en este grupo son:

- Mishring
- Clumping
- Cracking
- Flaking

Boquilla, Fomación y Bloqueo

Este defecto se detecta en el material formando una ampolla.

- Coque
- Cracking



GRUPO I
EXTRA: CHESTERS
ASTILLADO 

En este defecto se observan los bordes del núcleo con desgaste.

Causas

Solución





GRUPO I
FORMACION DE CRATERS 

El cratering es un defecto al cual tiene una apariencia semejante a los cráteres volcánicos, este defecto aparece sobre la superficie del núcleo.

Causas

Solución





GRUPO I
PERDIDA DE FORMA
PICADO 

Este defecto ocurre cuando dos núcleos chocan uno con otro, se adhieren y luego se separan.

Causas

Solución





GRUPO II 

El grupo 2 incluye defectos los cuales pueden ser remediados por el cambio de las condiciones del proceso y de la formulación del recubrimiento de la película.

Este grupo incluye los siguientes defectos:

- Inhomogeneidad del color
- Pelado
- Pelado parcial
- Cambio de color
- Infilling
- Tailing
- Blocking



VARIACION DEL COLOR 

En este defecto se encuentra una variación entre el color entre tableta y tableta.

Causas

Solución





MOTILIDAD
MOTIVADO 

Es una percepción de una distribución desigual de color al interior del recubrimiento de película.

Causas

Solución





BLOQUEO
FORMACION DE AGREGADOS 

Este defecto consiste de la acumulación de sustancias entre el núcleo formando agregados.

Causas

Solución





OLIVAZA PIEL
RESCALADO 

Este defecto provoca que la película se vea arrugada y sin brillo similar a la apariencia de una naranja.

Causas

Solución



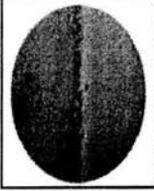


INFLADO
DEFINICIÓN DEL LOGO

Es una ligereza del logo debido a una excesiva formación de espuma, que queda atrapada en la película.

Control

Selección



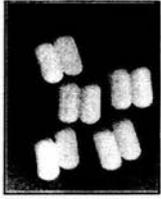
Help

TRENZADO
FORMACIÓN DE YUNES

Este defecto se percibe como el pegado de dos o más núcleos a recubrir.

Control

Selección



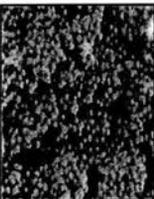
Help

BUCHEO Y CAMBIENTO

Este defecto se observa como una desintegración del núcleo.

Control

Selección



Help

GRUPO III

Los defectos de este grupo requieren cambios más drásticos, como por ejemplo una re-formulación de los núcleos además de los cambios en la formulación de la película y condiciones del proceso.

Los defectos de grupo 3 están asociados con tensiones internas dentro de la película o enclaves.

Cracking/Spitting

Bridging

Core Enclaves

Help

CHOCHEO / SPLITTING
ROMPIMIENTO

Este defecto se caracteriza en los comprimidos por la presencia de grietas y divisiones.

Control

Selección



Help

BIENDECO
PUNTEO DEL LOGO

Este defecto provoca que el logo no sea legible.

Control

Selección



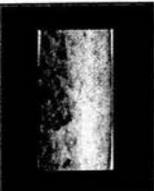
Help

COM ENCLAVES
ENCLAVO DEL NÚCLEO

En este defecto se observa una desintegración del núcleo.

Control

Selección



Help

OPORTUNIDAD DE LOS DEFECTOS DEL RECUBRIMIENTO

Los defectos del recubrimiento pueden tener diversas causas, debido principalmente a:

Tensión interna

Errores de la formulación

Help

Orientes de la Tensión Interna

Generalmente el resqueamiento y las divisiones se presentan cuando las fuerzas internas exceden a las fuerzas cohesivas, como por ejemplo las fuerzas de tensión. Lo cual es originado como sigue:

Con la evaporación del solvente, se forma un gel, el cual se transforma en una película viscoelástica.

Con la solidificación de la película debidamente el grosor puede contraerse, con un consecuente resqueado por la reducción de la película al contraerse y haberlo producido una tensión interna en la película.

Tensión interna

FACTORES DE LA FORMULACIÓN

Las principales facturas de la formulación que están involucradas en el desarrollo de las facturas en el recubrimiento son:

1. Grado del pigmento
2. Concentración y tipo de plastificantes
3. Concentración y tipo de solvente y pigmento
4. Área de la película

Plastificante

Los plastificantes sirven para reducir las propiedades mecánicas y viscosidad de la misma. Logrando la flexibilidad, la movilidad, las moléculas entre las partículas y reduciendo la fricción interna.

La extensión importante de la compatibilidad del plastificante con el pigmento, por lo que el plastificante más compatible es el más utilizado. Además de tener una buena relación de costo de punto de vista.

Principales evaluaciones del recubrimiento

EVALUACIONES DEL RECUBRIMIENTO

- Análisis Térmico
- Pruebas Dinámico-Mecánicas
- Pruebas de Permeabilidad
- Caracterización del Recubrimiento

Análisis Térmico

El análisis térmico da una medida de las propiedades mecánicas de la película polimérica en función de la temperatura.

Este tipo de análisis es útil para la medida de la transición vítrea (T_g).

También los análisis térmicos nos indican las interacciones que existen entre los ingredientes de la formulación del recubrimiento y de su estabilidad.

Algunos de los tipos de análisis térmico que se le pueden realizar en el recubrimiento son:

DSC y DTA

Los análisis de calorimetría de Barrido (DSC) y análisis Térmico Diferencial (DTA) que utilizan para determinar el cambio de energía que ocurre durante la fase de transición. El DSC y DTA operan bajo el mismo principio concepto, que el DSC registra la energía requerida para establecer la diferencia entre una temperatura de referencia y la de la muestra. Mientras que el DTA registra la diferencia en la temperatura entre la muestra y la referencia.

DSC

TGA

El análisis de termogravimetría (TGA) utiliza una balanza sensible al cambio de peso, para medir el cambio de peso en función de la temperatura.

Una muestra de muestra se encuentra en el margen de 0.1 hasta 10 g con un rango de calentamiento hasta de 0.1 - 50 °C/min.

Aunque las medidas tanto calorimétricas como de TGA deberá emplearse la misma velocidad de calentamiento y flujo de gases para proporcionar resultados más comparables.

Pruebas de Permeabilidad y Mecánicas

Las pruebas de estrés mecánico son las técnicas más frecuentemente utilizadas para evaluar el recubrimiento. Principales:

Las propiedades mecánicas se relacionan con la estabilidad y propiedades de barrido de la película, se puede como información de posibles interacciones entre los diferentes ingredientes de recubrimiento de película.

Por lo general este tipo de pruebas se realizan en películas libres.

Pruebas de Elongación

Pruebas de Tensión

PRUEBAS DE ELONGACIÓN

Este diagrama ilustra un ensayo de elongación. Un espécimen de prueba es sometido a fuerzas de tracción en sus extremos. Se muestran las líneas de fuerza y las mediciones de la longitud original y la longitud final del espécimen.

PRUEBAS DE TRACCIÓN

Este gráfico muestra la fuerza aplicada (N) en función del tiempo durante un ensayo de tracción. Se indican los puntos de aplicación de la fuerza y la medición de la longitud original y la longitud final del espécimen.

PRUEBAS DE PERMEABILIDAD

El objetivo de los ensayos de permeabilidad es medir la difusión y solubilidad de la película polimérica.

Los ensayos de permeabilidad nos indican las condiciones óptimas e ingredientes necesarios para la preparación la formulación de la solución de recubrimiento.

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

La permeabilidad se puede evaluar a través de diferentes pruebas como son:

- Definición de la película
- Permeabilidad a vapor de agua
- Permeabilidad a vapor de agua

EXPOSICIÓN A LA HUMEDAD

En el procedimiento de difusión a través de la película a una atmósfera condensada, la permeación de materiales debe tener suficiente energía cinética para el movimiento hacia una nueva posición y las partes de la película deben tener un tamaño más grande que el tamaño del material a formar a difundir.

Algunos cambios de la permeabilidad pueden ser una función de la difusión de la permeación de la muestra.

Este gráfico muestra la permeabilidad en función del tiempo durante un ensayo de permeabilidad. La permeabilidad puede ser calculada a través de la ecuación derivada de la ley de Fick.

PRUEBAS DE TRACCIÓN A VAPOR DE AGUA (WV)

Los ensayos de WV determinan la efectividad del recubrimiento como una barrera contra la humedad.

Estos ensayos son repetitivos cuando el recubrimiento se utiliza con finalidades de protección contra la humedad.

Definición de la película

ENSAYOS DE TRACCIÓN A VAPOR DE AGUA (WV)

El ensayo WVST es un sistema de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad. El ensayo WVST es un sistema de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad.

Este ensayo se realiza por el flujo de gas (estrógeno) a una humedad específica sobre la muestra.

Este diagrama muestra un sistema de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad. El ensayo WVST es un sistema de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad.

ENSAYOS DE TRACCIÓN A VAPOR DE AGUA (WV)

La caracterización del recubrimiento se refiere a su evaluación física.

Las principales evaluaciones son:

- Adhesión
- Adhesión
- Definición de la película

ENSAYOS DE TRACCIÓN A VAPOR DE AGUA (WV)

El ensayo de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad.

Las medidas de WVST que se refieren al recubrimiento de película son:

- 20: Aparece el material en la superficie del compuesto de PVC (resina de cloruro de polivinilo) en la parte de la película de recubrimiento se mide por longitud.
- 21: Promedio medio bajo el tiempo (segundos) entre la indicación de la conductancia máxima.

Este diagrama muestra un sistema de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad. El ensayo WVST es un sistema de acción permitiendo que proporcione una medida rápida de la pérdida de humedad.

Adhesión

La fuerza requerida para retirar el recubrimiento de una superficie es conocida como la fuerza de adhesión, este parámetro está relacionado también con la elongación de la película. Una formulación polidivisa con una alta adhesividad muestra una menor tendencia para formar defectos en el recubrimiento, además de disminuir el tiempo de proceso.

Formación de la película

LIBERACIÓN MODIFICADA

La dureza al impacto es una medición de la resistencia a la deformación (dureza).

El procedimiento involucra la aplicación de presión con un punzón a una película. El punzón se aplica sobre una serie de formulaciones de diferentes longitudes de onda, se mide la magnitud de las marcas. La dureza es calculada como la carga aplicada al punzón dividida entre el área de la punta.

CAPITULO 5: LIBERACIÓN MODIFICADA A TRAVÉS DEL RECUBRIMIENTO

SUBMENU

Teoría de la liberación modificada

Tema 1

Libreración modificada a través del Recubrimiento

Tema 2

LIBERACIÓN MODIFICADA

Los sistemas de liberación modificado ayudan a mejorar la efectividad de los terapias farmacológicas. Con este tipo de sistemas se puede controlar la liberación de los fármacos:

- Control temporal
- Control de la distribución

OBJETIVOS DE LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

- Control de la velocidad de liberación del fármaco durante tiempos prolongados.
- Mantenimiento del efecto terapéutico durante tiempos prolongados.
- Liberación del fármaco en un sitio específico.
- Administración de fármacos por vías no convencionales.
- Administración de fármacos libérrales al tracto gastrointestinal.
- Administración de macromoléculas con efecto terapéutico.

VENTAJAS DE LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

- Se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes.
- Se utiliza menor cantidad de fármaco:
 - Reducción o eliminación de efectos colaterales locales.
 - Reducción o eliminación de efectos sistémicos.
 - Se obtiene mayor penetración o reducción en la actividad del fármaco en los tratamientos prolongados.
- Se mejora la eficacia del tratamiento:
 - La enfermedad se cura o controla más pronto.
 - Se mejora el control de la enfermedad porque se reduce la fluctuación del nivel del fármaco.
 - Se mejora la biodisponibilidad de algunas fármacos.
- Económico.

TIPOS DE LIBERACIÓN

A los sistemas de administración de liberación se puede dividir en diferentes categorías como:

MODIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN A TRAVÉS DEL RECUBRIMIENTO

La liberación modificada del fármaco a través del recubrimiento de película se puede realizar principalmente con los recubrimientos:

- Recubrimiento Exterior
- Recubrimiento Barrera

Libre de recubritap e
man de Recubritap

Recubrimiento Entérico

Es el recubrimiento que permanece intacto en el estómago (exhibiendo una baja permeabilidad hacia fluidos gástricos).

Desembarca una vez que alcanza el intestino y cuando la película se disgrega liberando de esta forma el fármaco.

Ayuda

Libre de recubritap e
man de Recubritap

Objetivos del Recubrimiento Entérico

- Prevenir la destrucción del fármaco por enzimas gástricas o por la acción del fluido gástrico.
- Prevenir náuseas y vómito causado por la irritación de la mucosa gástrica.
- Liberación del principio activo en sitios muy específicos del aparato gastrointestinal como el intestino delgado y el colon.

Ayuda

Libre de recubritap e
man de Recubritap

Tipos de Recubrimiento Entérico

Recubrimiento que se disuelve en función del pH.

Recubrimiento por matriz, cuando sus partículas se emulsionan y actúan liberando el fármaco.

Recubrimiento que se degrada por proteólisis en el intestino.

Ayuda

Libre de recubritap e
man de Recubritap

Recubrimiento Barrera

El recubrimiento barrera es una película insoluble en condiciones fisiológicas pero que realiza la función de membrana permeable.

La liberación se efectúa en tres etapas:

- Penetración del medio de disolución a través de la membrana, con un hinchamiento de ésta, que induce un cierto período de latencia.
- Difusión del principio activo en el interior de la forma farmacéutica.
- Difusión hacia el exterior a través de la membrana del principio disuelto.

Ayuda

Diagrama de Flujo

Botones

Tipografía en el sistema

AYUDA

Curso

Ayuda

Diagrama de Flujo

```

    graph TD
      A[Presentación] --> B[Mano General]
      B --> C[Administración]
      B --> D[Indicaciones]
      B --> E[Tipos de Recubrimientos]
      B --> F[Recubrimiento de Película]
      B --> G[Aspectos farmacológicos del Recubrimiento]
      B --> H[Control de Calidad del Recubrimiento]
      B --> I[Laboratorio Realizado a través del Recubrimiento]
  
```

Ayuda

Navegación dentro del Sistema

La navegación dentro del sistema se puede realizar de diferentes formas y a través de diferentes páginas. La primera forma de navegación dentro de Recubritap es por medio del programa de mano general.

Al hacer click sobre cada uno de los íconos para cada capítulo se puede tener acceso a ellos.

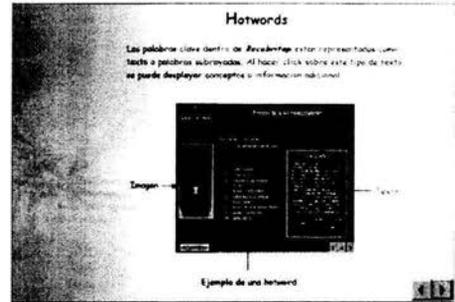
Ayuda

Navegación dentro del Sistema

Una forma de navegación es hacer click sobre el ícono de cada capítulo.

El ícono de cada capítulo, se presenta al usuario, a través del cual se puede acceder a los contenidos de cada capítulo.

Ayuda



Discusión

DISCUSIÓN

El recubrimiento de película es el proceso farmacéutico más antiguo, el cual inicialmente se le dio la utilidad de enmascarar olores y sabores, sin embargo en la actualidad, tiene una gran diversidad de aplicaciones como son: incrementar la mercadotecnia del producto, enmascarar sabores y olores, facilitar la ingestión o masticación, mejorar la apariencia del medicamento, incrementar la eficiencia del empaque, proporcionar estabilidad al fármaco y/o forma farmacéutica, asegurar la efectividad y seguridad del fármaco, ayudar en la identificación del fármaco, por último una muy importante es el control de la liberación del fármaco.

La creación de sistemas multimedia que apoyaran la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica parte de que, por un lado, la mayoría de la información sobre estos temas se encuentra en idioma inglés, limitando el acceso de esta información al alumnado; y por otra, la reforma educativa hace necesario la búsqueda de nuevas estrategias y herramientas para mejorar el proceso de enseñanza aprendizaje. En éste último aspecto como resultado de las nuevas tecnologías de la computación y comunicación, surgieron los sistemas multimedia, que permiten una mayor autonomía en la adquisición del conocimiento al estudiante, y a la vez una herramienta que le sirve de apoyo al profesor.

De esta forma surgió el proyecto **Recubritap**, el cual pretende describir de una forma amena y sencilla el proceso de recubrimiento de película, a través de la integración de imágenes, objetos gráficos, vídeo y sonidos.

Recubritap fue desarrollado siguiendo un procedimiento sistematizado y ordenado. Para lograrlo, se tomo como referencia las etapas de elaboración de sistemas multimedia, descritos por Marton y que se describen a continuación:

- Una vez definidos los objetivos y alcances del programa, se realizó una recopilación de la información de diferentes fuentes como libros, revistas especializadas e Internet. Posteriormente esta información fue seleccionada y depurada, para elaborar un trabajo escrito.
- Elaboración de un diagrama de flujo, que fue la base del desarrollo del sistema en el que se presenta la información en el sistema computacional.
- Construcción del diseño para el sistema, en el cual se realizó una recopilación de textos, imágenes, sonidos, vídeo y animaciones, que formarían parte del sistema. También se realizó el diseño de cada una de las pantallas del sistema, de tal forma que fuera estético y que además la información presentada fuera breve, concisa, pertinente y comprensible, que junto con las imágenes, gráficos, vídeos y sonidos, se lograra una mayor comprensión y retención de la información.
- Una vez determinado el diseño, el sistema se elaboró al realizar una integración de todos los elementos que tendría (fondos, texto, imágenes, sonido, vídeos, sonidos, palabras clave, etc.).
- Por último el sistema se depuró y empaquetó.

Para la elaboración de **Recubritap**, se necesitó la colaboración de un grupo interdisciplinario integrado por:

1. Especialistas en el área farmacéutica, que verificarán la información transmitida.
2. Especialistas en el área computacional, que apoyarán en la capacitación para el uso de los diferentes paquetes o softwares a utilizar.

Recubritap cumple con ser un sistema multimedia pedagógico porque, de acuerdo a su diseño:

- Motiva el aprendizaje. **Recubritap** representa una manera diferente de acercarse a la información puesto que se trata de un paradigma diferente en el proceso enseñanza-aprendizaje.
- Respeto el ritmo de aprendizaje del usuario, por lo que permite una individualización en cuanto al ritmo de aprendizaje, adaptándose a la velocidad de avance sobre la base de comprensión de los diferentes temas expuestos.
- Es interactivo, la interface usuario-computadora exige la participación del sistema con el estudiante, es decir que el desarrollo del sistema depende de las entradas realizadas por el usuario, de esta forma el usuario se dirige a cualquier tema que desee consultar, en el momento y con el ritmo que el decida.
- Al cumplir con interactividad, motiva al usuario participar en su aprendizaje.
- El diseño del programa se construyó de tal forma que tuviera una fácil navegación, además de que a través de la integración de textos, imagen, sonido y vídeo se lograra una buena construcción de mensajes.
- La navegación del sistema se puede lograr de diferentes formas, una es, navegar solamente hojeando cada una de las páginas sin saltarse o acceder al tema de interés, retornando al submenú o menú principal. Por lo tanto, la navegación es del tipo compuesta, pero siguiendo una secuencia lógica; de esta forma el usuario tiene la conducción de su aprendizaje.
- **Recubritap** tiene una buena estructuración de contenido, debido a que cada una de las páginas del sistema se encuentran vinculadas y subordinadas unas con otras.
- Por último, el sistema no está limitado a ser utilizado por estudiantes, sino que también puede ser utilizado como una herramienta pedagógica por profesores o personal de capacitación en la industria farmacéutica, estimulando de esta forma la integración de medios humanos y tecnológicos en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Recubritap cumple con las siguientes características:

- ✓ Ramificado: Ya que le permite al usuario acceder en forma directa al tema que le interesa en el momento que desee.
- ✓ Transparente: El usuario puede utilizar el sistema de una manera sencilla y rápida, sin tener grandes conocimientos de cómo funciona el sistema.
- ✓ Navegable: El usuario tiene el acceso a la navegación por medio de palabras clave y botones que le permiten navegar de una forma lógica y sin extraviarse en el sistema, haciéndolo de una forma agradable y eficaz.
- ✓ Robusto: Debido a que cada uno de los elementos que componen a **Recubritap** (iconos, botones, palabras clave, vídeos y sonidos) realizan la acción para la cual fueron diseñados.

La utilización de los sistemas multimedia en la educación como herramienta pedagógica, contribuye a elevar la calidad del proceso de enseñanza-aprendizaje, ya que posibilita al estudiante que interactúe con el programa para complementar y reforzar su aprendizaje. Sin embargo, este tipo de sistemas no debe pretender reemplazar al profesor, sino más bien que le ayuden a complementar un tema. En este caso **Recubritap** como herramienta de enseñanza tiene la ventaja de ser presentado no únicamente a través de una computadora, sino también mediante acetatos o diapositivas, que lo hace versátil.

Recubritap forma parte de una serie de programas multimedia en apoyo a la enseñanza de la tecnología farmacéutica, los cuales se editarán y se pondrán a la venta para todas aquellas empresas que deseen adquirir estos programas, y de esta forma obtener recursos para la Universidad.

Conclusiones

CONCLUSIONES

- ✓ **Recubritap** es una forma breve y amena de describir el proceso de recubrimiento de película en la industria farmacéutica.

- ✓ Para la realización de **Recubritap** se siguieron los siguientes pasos:
 - Planteamiento de objetivos y alcances.
 - Recopilación, depuración y realización de un trabajo escrito sobre el tema de recubrimiento de película.
 - Elaboración de un diagrama de flujo.
 - Construcción del diseño y elaboración del sistema.
 - Depuración farmacéutica y computacional.
 - Empaquetamiento y documentación.

- ✓ Para la elaboración de **Recubritap**, fue muy importante el trabajo equipo integrado por especialistas en el área farmacéutica (en la verificación de los aspectos farmacéuticos) y del área computacional (en la verificación del funcionamiento adecuado del sistema).

- ✓ **Recubritap** cumple con ser un sistema multimedia pedagógico porque, de acuerdo a su diseño:
 - Motiva el aprendizaje, al ser una forma nueva de presentación de la información.
 - Respeto el ritmo de aprendizaje del usuario, ya que él tiene la posibilidad de navegar o salir del sistema como y cuando lo requiera.

- Es interactivo, porque permite una individualización en cuánto al ritmo de aprendizaje, adaptándose a la velocidad de acuerdo al de comprensión de los diferentes temas expuestos.
- Al cumplir con interactividad, motiva al usuario participar en su aprendizaje.
- El diseño del programa se construyó con una fácil navegación, además de que a través de la integración de textos, imagen, sonido y vídeo se lograra una buena construcción de mensajes.
- El tipo de navegación (compuesta y lógica) permite al usuario tener la conducción de su aprendizaje.
- Recubritap tiene una buena estructuración de contenido, debido a que cada una de las páginas del sistema se encuentran vinculadas y subordinadas unas con otras.
- Por último, el sistema puede ser utilizado por estudiantes, profesores y personal de capacitación de la industria farmacéutica, estimulando de esta forma la integración de medios humanos y tecnológicos en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Achanta. A. S., Adulsumilli P. S., James K. W., Rhades C. T. Hot melt coating: water sorption behavior of excipient films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 27. No. 3 Año 2001. pp. 241-250.
2. Aïach J.M. Biofarmacia. Editorial el manual moderno. México, 1983. pp. 263-267.
3. Alvarez Lorenzo Carmen et col. Interactions between hydroxypropylcellulose and vapor/liquid water. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 50. Año 2000. pp. 307-318.
4. Arwidason H. Y Nicklasson M. Application of intrinsic viscosity and interactions constant as a formulation tool for film coating. II Studies on different grades of ethylcellulose in organic solvent systems. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 58. Año 1990. pp. 73-77.
5. Bahena Pilar Alejandra. Fluidiza. Tesis. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM). México, 1999, pp. 1-70
6. Badmeier R. And Paweatakul O. Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 152. Año 1997. pp. 17-26.
7. Barthelemy P. y col. Compritol 885 ATO: as innovative hot melt coating agent prolonged-release drug formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 47. Año 1999. pp. 87-90.
8. Bernard Bernard M. J. Dendrímeros: nuevos sistemas de liberación de fármacos. *Informacéutico*. Vol. 9, No. 3. Año 2002. pp. 13-18.

9. Breech J. A. et Col., Investigation into substrate cracking of a film-coated bilayered tablet. *Journal Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 40. Año 1988. pp. 282-283.
10. Chen B.H. and Lee D.J. Finite element analysis of slow drug release through deformed coating film: effects of morphology and average thickness of coating film. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 234. Año 2002. pp. 25-42.
11. Cole E. T. et col. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 231. Año 2002. pp. 83-95.
12. Collazo J. L. Diccionario enciclopédico de términos técnicos Inglés-Español Español-Inglés. McGraw Hill, México, 1980. pp. 40.
13. Crotts G., Sheth A., Twist J., Ghebre-Sellassie I. Development of an enteric coating formulation and process for tablets primarily composed of a highly water-soluble, organic acid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 51. Año 2001. pp. 71-76.
14. Díaz Espinoza Y. Desarrollo de un programa en multimedia para el diseño de Bolos Intrarruminales con sulfametazina sódica. TESIS. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. 2002. pp21-26.
15. Ediplesa. Diccionario de física. Madrid 1976. pp. 90,91.
16. Eyjolfsson R. Ranitidine HCl: Tablet film coating acidity and discoloration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 26. No. 6. Año 2000. pp. 293-294.

17. Felton L. And McGinity J. W. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 47. Año 1999. pp. 3-14.
18. Felton Linda A., Forbes T. A. and Moore T. A. Influence of surfactants in aqueous-based polymeric dispersions on the thermomechanical and adhesive properties of acrylic films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 26 No. 2. Año 2000. pp. 205-210
19. Fernández-Hervás M. J. And Fell J. T. Pectin/chitosan mixtures as coatings for colon-specific drug delivery: an in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 169. Año 1998. pp. 115-119.
20. Frisbee S. And McGinity James W. Influence of nonionic surfactants on the physical and chemical properties of a biodegradable pseudolatex. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 40. No. 6. Año 1994. pp. 355-363.
21. Fukui E., Miyamura N., Vemura K., Kobayashi M. Preparation of enteric coated timed-release press-coated tablets and evaluation of their function by in vitro and in vivo test colon targeting. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 204. Año 2000. pp. 7-15.
22. García García Elizabeth. Caracterización del quitosán como excipiente de compresión directa. Tesis. FES-C. 1998. pp. 46-51.
23. Genc L., Güler E., Hegazy N. Film-coated enteric tablet formulation of ketorolac tromethamine. *Drug and Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 23. No. 10. Año 1997. pp. 1007-1011.
24. Ghebre-Sellassie I. *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Mercer Dekker Inc. New York 1994. pp.57.

25. Helman. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo VI. Cia. Editorial Continental, S.A. de C. V. México, 1981, pp. 1767-1770.
26. Honary S. and Orafi H. The effect of different plasticizer molecular weights and concentrations on mechanical and thermomechanical properties of free films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 28. No. 6. Año 2002. pp. 711-715.
27. Iwana Kazumari et col. Investigation into substrate cracking of a film-coated bilayered tablet. *Journal Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 40. Año 1998. pp. 282-283.
28. Kanig J. L. and Goodman H. Evaluative procedures for film-forming materials used in pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 51. No. 1. Año 1962. pp.77-82.
29. Karlsson A., Singh S.K. Thermal and Mechanical characterization of cellulose acetate phtalate films for pharmaceutical tablet coating: effect of humidity during tromethamine. *Drug and Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 24. No. 9. Año 1998. pp. 827-834.
30. Kasai T., Eguchi T., Ishiwaki N., Kaneshige J., Ozeki T., Yuasa H. Application of acid-treated yeast cell wall (AYC) as a pharmaceutical additive. I. AYC as a novel coating material. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 204. Año 2000. pp. 53-59.
31. Khan H., Fell J. T. and Macleod G. S. The influence of additives on the spreading coefficient and adhesion of a film coating formulation to a model tablet surface. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 273. Año 2001. pp. 113-119.

32. Lee B. J., Ryu S.G., Cui J.H. Formulation and release characterization of hydroxypropil methylcellulose matrix tablet containing melatonin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25. No. 4. Año 1999. pp. 493-501.
33. Lehman Klaus. Practical course in film coating of pharmaceutical dosage forms with Eudragit®. 1996.
34. Lieberman Hebert A. *Pharmaceutical dosage forms*. 2a. edition. Vol. 3. Edit. Merce Dekker. New York. 1990.
35. Lippold Bernhard C., Gunder W., Lippold B. H. Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethylcellulose dispersion aquacoat ECD-30 and 20% dibutyl sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol 47. Año 1999. pp. 27-32.
36. Macleod G. S. et col. Studies on the physical properties of mixed pectin/ethylcellulose films intended for colon drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 157. Año 1997. pp. 53-60.
37. Mariano Hernández Claudia. Validación de procesos no asépticos en multimedia. TESIS. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. 2002. pp. 348-350.
38. Martínez Hernández Leticia. Diseño de una tableta oral tipo matriz de liberación prolongada para cefalexina. FES C-1. 2001, pp.30-67.
39. Marvola M. et col. Enteric polymers as binders and coatings material in multiple-unit site specific drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 7 Año 1999. pp. 259-267.

40. McGinity James. Aqueous polymeric coating for pharmaceutical dosage forms. 2ª. Edición. Merck Dekker Inc. New York 1997, pp.3-440.
41. Mercado Rosales Nuria del Rocío. Desarrollo de un programa en ambiente multimedia para las buenas prácticas en pruebas de disolución de formas farmacéuticas sólidas. FESC-1. 2002, pp.25.
42. Molina Eva. Revisión bibliográfica de recubrimiento de película en la industria farmacéutica. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM). TESIS. 1991, pp.10-210.
43. Mota J.C. Introducción a Toolbook y multimedia, Toolbook 3, Incluye video producer. RA-MA. España (1996). pp.2-3.
44. Muramatsu M., Kanada K., Nichida A., Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y. Application of Carbopol to controlled release preparations I. Carbopol as a novel coating material. Vol. 199. Año 2000. pp. 77-83.
45. Nagarsenker M.S. and Hedge D. D. Optimization of the mechanical properties and water-vapor transmission properties of free films of hydroxypropylmethylcellulose. Vol. 25. No. 1. Año 1999. pp. 95-98.
46. N.V. Majeti, Kumar Ravi y Kumar Neeraj. Polymeric controlled drug-delivery systems: Perspective issues and opportunities. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 27, No. 1, Año 2001, pp. 1-30.
47. Ochoa M. and Buckton G. Dynamic surface tension studies of hydroxypropylmethylcellulose film-coating solutions. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 145. Año 1996. pp. 197-201.
48. Okhamafe A. O. and York P. Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis

- techniques. American Pharmaceutical Association. Vol. 77. No. 5. Año 1988. pp. 438-443.
49. Oliviera W. P., Freire J. T., Coury J. R. Analysis of particle coating by spouted bed process. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 158. Año 1997. pp. 1-9.
50. Opota D. O. Joachim G., Kalantzis., Piccerelle P., Reynier J. P. Joachim J. Controlled-release behavior of diphenhydramine hydrochloride loaded neutral microgranules and coated using ethylcellulose water dispersion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25. No. 1. Año 1999. pp. 81-87.
51. Paechamud T., Koizumi T., Ritthidej G. Chitosan citrate as film former: compatibility with water-soluble anionic dyes and drug dissolution from coated tablet. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 198. Año 2000. pp. 97-111.
52. Petereit H.V. Weisbrod W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 47. Año 1999. pp. 15-25.
53. Pierce James B. *Química de la material*. Publicaciones Cultural, S. A. México 1978. pp. 261.
54. Piñón Segundo E., Ganem Rondero A. y Quintanar Guerreo D. Nanopartículas: acarreadores de fármacos. *Informacéutico*. Vol. 8, No. 2, Año 2001. pp. 23-28
55. Pondell Ralph E. Taste masking with coatings. *Coating technology'96*. Coating Place, Inc. Año 1996. pp. 8-9

56. Pondell Ralph E. Scale Upon film coating technology operations aqueous and non aqueous. Coating Place, Inc. pp.1-5.
57. Porter S. C. and Ridgway K. The permeability of enteric coating and the dissolution rates of coated tablets. *Journal of Pharamaceutics and Pharmacology*. Vol. 34 . Año 1982. pp. 5-8.
58. Raffin Ternanda., Dure C., Jacob M. Permeability to hidrogen ions of an enteric coating polymer and interaction of a film formulation factors. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 145. Año 1996. pp. 247-252.
59. Rangaiah K. V., Chattaraj S. C., Das S. K. Effects of solvents, temperature, and plasticizer on film coating of tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 23. No. 4. Año 1997. pp. 419-423.
60. Remington. *Pharmauetical Sciences*. 17a. Edición. Published Company Easton Pensylvania.
61. Remuñán-Lopez C. and Bodmeier R. Mechanical and water vapor transmission properties of polysaccharide films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 22 No. 12. Año 1996. pp. 1201-1209.
62. Repka M. A., Gerding T. G., Repka S. L., McGinity J. W. Influence of plasticizer and drug on the physical-mechanical properties of hidroxypropilcellulose films prepared by hot melt extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25. No. 5. Año 1999. pp. 625-633.
63. Robledo Fanny y Santoyo Lucrecia. Evaluación y caracterización del alcohol polivinilico en el recubrimiento de película de base acuosa de comprimidos placebo. TESIS. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 1995, pp.35.

64. Rojas Oviedo I., Rubio Martínez A., Noguez Méndez A. y Hernández Castillo R. Modificación física del alcohol polivinílico para matriz de liberación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol. 32, No. 3. Año 2001. pp. 5-8.
65. Rowe R. C. Adhesion of film coating to tablet surfaces a teorical approach based on solubility parameters. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 41. Año 1988. pp. 219-222.
66. Salomón H. Jacobson. Estudios de modelado molecular de adhesivos transdérmicos poliméricos: estructura y mecanismos de transporte. *Latin American Pharmaceutical Technology*. Vol. 3, No. 6. Año 1999. pp. 8-15.
67. Samani S. M., Adrangui M., Farid D. J., Nokhodchi A. Effect of polysorbates on atenolol release from film-coated tablets. Vol. 25. No. 4. Año 1999. pp. 513-516.
68. Sancho Rivas Josefina. Química I. Módulo 1. Colegio de Bachilleres. México 1980. pp. 121-123.
69. Sarabia Martínez M. "Elaboración de programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la tecnología farmacéutica". U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México, 2001, pp.3, 277-326.
70. Sarisuta N., Kumpudge M., Muller B.W., Duttipatkachorn S. Physicochemical characterization of interactions between erithromycin and various film polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 186. Año 1999. pp. 109-118.
71. Sastry S. V., Wilber W., Reddy L. K., Khan M. A. Aqueous-based polymeric dispersion: preparation and characterization of cellulose acetate

- pseudolatex. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 165. Año 1998. pp. 175-189.
72. Seymour. R. B. and Carraher. C. E. *Introducción a la química de los polímeros*. Editorial Reverté. Barcelona, 2002. pp. 1-175.
73. Schmid S., Muller -Goymann C. C., Schmid D. C. Interaction during aqueous film coating of ibuprofen with aquacoat ECD. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 197. Año 2000. pp. 35-59.
74. Shah N. H., Patel C. I., Infeld M. H., Margolis R. J., Ralkar A. M., Malick A. W. Effect of stearic acid particle size on surface characteristics of film coated tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 22. No. 11. Año 1996. pp. 1097-1103.
75. Sipeman J., Paeratakij O., Bodmeier R. Modeling plasticizer uptake in aqueous polymer dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 165. Año 1998. pp. 191-200.
76. Sorasuchart W., Wardeop J., Ayres J. Drug release from spray layered and coated drug-containing beads: effects of pH and comparison on different dissolution methods. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 24. No. 10. Año 1999. pp. 1093-1098.
77. Swarbrice J. y Baylor J. C. *Enciclopedia of pharmaceutical technology*. Vol. 1-6. 1980.
78. Terranova. *Diccionario Enciclopédico*. Terranova Editores, Ltda. Barcelona 1996. pp. 150, 1070.

79. Thoma K., Bechtold K. Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 47. Año 1999. pp. 39-50
80. Thomas W. I., Rowley., Doveston G. An investigation of the influence of the core material properties on the compression and properties of dry-coated tablets. Vol. 24. No. 10. Año 1998. pp. 973-978.
81. Tomida Y. and Makino T. Prevention of small black spots on sugar-coated tablets containing aluminium acetylsalicylic acid. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25. No. 4. Año 1999. pp. 477-491.
82. Tomida Y. and Saeki M. On preventing sugar-coated tablets from browning. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25 No. 1. Año 1999. pp. 21-27.
83. Umprayn K., Chitropas P., Amarakajorn S. Development of terbutaline sulfate sustained-release coated pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 25. No. 4. Año 1999. pp. 477-491.
84. Vecchio C., Fabiani F., Sangalli M.E., Gazzaniga A. Evaluation of time-temperature parameter effects on the structural characteristics of film obtained by aqueous polymeric dispersion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 23. No. 4. Año 1997. pp. 345-349.
85. Wang Chen-Chao et col. Influence of plasticizer on the mechanical properties of pellets containing Eudragit RS 30D. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 152. Año 1997. pp. 153-163.
86. Wesseling Martin., Kuppler F., and Bodmeier R. Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms. *European*

- Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol. 47. No. 1 Año 1999. pp. 73-78.
87. William R.O. and Liu J. Influence of processing and curing conditions on the beads coated with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol. 49. Año 2000. pp. 243-252.
88. Wilson J. D. Física. 2a. Edición. Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1996, pp.360-386.
89. Yuasa H., Nakano T., Kanaya Y. Suppression of agglomeration in fluidized bed coating I. Suppression of agglomeration by adding NaCl. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 158. Año 1997. pp. 195-201.
90. Zerquera H. M. A. et col. Resinas de Intercambio Iónico para prolongar la liberación de fármacos. Revista Cubana de Farmacia. Vol. 34. No. 3. Año 2000. pp. 196-206.

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

1. <http://www.colorcon.com> (consulta 27/05/05).
2. <http://www.avicel.com/Biopolymer/> (consulta 28/05/03)
3. <http://www.phocus.com> (consulta 25/06/01)
4. http://www.revistasenlinea.com/75_multi.htm (consulta 25/06/01)
5. <http://utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/index.html>(consulta 26/06/01)
6. http://roble.pntic.mec.es/~sblanco1/pagina_n4.htm (consulta 26/06/01)
7. <http://cueyatl.uam.mx/~chinampa/educa.html> (consulta 26/06/01)
8. <http://noguera.fcep.urv.es/pupitre/grafica2.htm> (consulta 26/06/01)
9. http://clases.unac.edu.co/jfnino_clases/presentaciones/se_unidad%203.ppt (consulta 26/06/01)

10. <http://sol.info.unlp.edu.ar/~zapico/tmm/teo6.html> (consulta 26/06/01)
11. <http://www.ragazzini.it/spa/per1.html> (consulta 20/06/04)
12. http://www.sono-tek.com/technology/how_tech.html (consulta 14/07/04)
13. <http://www.spray-co.com/products/atomineum.htm> (23/06/03)
14. <http://www.pformulate.com/carrageenan.html> (26/06/03)