

720575

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



Los Metacrilatos en el Recubrimiento
de Grageas

T E S I S
Que Para Obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P r e s e n t a

Martha Guadalupe Rovelo Montesinos

1 9 7 8



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.

CLAS TESIS 1978
ABO M.C. 383
FECHA _____
PROG _____
9 _____



Jurado asignado originalmente según el tema:

PRESIDENTE: PROF. MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y MONDRAGON

VOCAL: PROF. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

SECRETARIO: PROF. MARIO MIRANDA CASTRO.

1er. SUPLENTE: PROF. MIGUEL A. CEBALLOS LEAL.

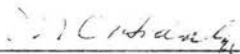
2do. SUPLENTE: PROF. ALDREDO R. GARZON SERRA.

Sitio donde se desarrolló el tema: BIBLIOTECAS.

Nombre y firma del sustentante: MARTHA GUADALUPE ROVELO MONTESINOS



Nombre y firma del asesor del tema: MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y -
MONDRAGON



A MI PADRE:

VICENTE ROVELO DIAZ (Q.E.P.D.)

COMO HOMENAJE A SU MEMORIA.

A LAS PERSONAS QUE ME ALENTARON CON SUS CONOCIMIENTOS Y AYUDA MORAL, MI ETERNO AGRADECIMIENTO POR HABERME BRINDADO TODO SU CARIÑO Y APOYO HASTA VER REALIZADO UNO DE MIS MAS GRANDES ANHELOS:

LA CULMINACION DE MIS ESTUDIOS

PROFESIONALES.

I N D I C E

CAPITULO I.- INTRODUCCION Y GENERALIDADES.

CAPITULO II.- TERMINOLOGIA.

- 1.- Liberación sostenida.
- 2.- Acción prolongada.
- 3.- Acción repetida.

CAPITULO III.- RAZONES PARA EL RECUBRIMIENTO.

- 1.- Razones para el revestimiento de formas dosificadas.
- 2.- Razones para el revestimiento entérico.

CAPITULO IV.- DESCRIPCION GENERAL DEL PROCESO.

- a).- Cubierta de azúcar.
- b).- Película de revestimiento (entérica, no entérica).
- c).- Recubrimiento por compresión.
- d).- Otros conceptos nuevos.

CAPITULO V.- LACAS PARA GRAGEAS.

- 1.- Del tipo Eudragit (a base de metacrilatos polímeros)
 - a).- Parte general.
 - b).- Propiedades particulares de las lacas para grageas.
 - c).- Indicaciones de elaboración.
- 2.- La presentación de comprimidos cubiertos de películas de resinas acrílicas para una liberación controlada de principios activos.
- 3.- Empleo de dispersiones acuosas de materiales plásticos para recubrimiento de formas farmacéuticas.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO I

INTRODUCCION.

Con la exposición del presente trabajo trato de mostrar el significado tan importante de la medicación de acción prolongada, es una terapeutica a mi modo de ver futurista pues tiende a obtener mayores beneficios al paciente en cuanto a un máximo aprovechamiento del principio activo (gráf. pág. 7), evita la molestia de tomar continuamente el medicamento, elimina al mínimo efectos de toxicidad producidos por la cubierta (como el caso de los metacrilatos), económicos, etc.

En el amplio campo de la industria farmaceutica el recubrimiento de medicamentos tales como: cápsulas, granulados, microesferas, grageas y tabletas, tiene una función muy importante como es el hecho de: proteger los ingredientes frente a la atmósfera, para enmascarar sabores y olores desagradables, mejorar apariencia (brillo, color), regular el sitio de acción del fármaco, evitar incompatibilidad de 2 ó más fármacos presentes en la misma forma dosificada.

Existe tambien el recubrimiento entérico que tiene como ventajas: preveer la digestión gástrica del fármaco, prevenir nauseas ó vómitos causados por el fármaco, prevenir la dilución del fármaco antes de llegar al intestino, dar acción retardada al fármaco y liberar el medicamento en el tracto intestinal.

El recubrimiento le da además al laboratorio que produce esta formulación la facilidad de monograrvarlas y poder así distinguir

su producto entre otras marcas.

Otra de las importantes características del recubrimiento es que la liberación del principio activo puede ser controlado; una cubierta especial puede producir una acción repetida o mantener la liberación para una forma dosificada por 8 ó 12 horas y/o prolongar mas el tiempo según sea necesario.

GENERALIDADES.

En el proceso de recubrir comprimidos y tabletas posiblemente fué el azúcar uno de los primeros materiales empleados, tanto por la buena apariencia que se obtiene al darle un alto pulimiento; como a la facilidad de colorear esa cubierta. Se trató de emplear otros materiales como la gelatina y el tolú pero se prefirió siempre el uso del azúcar.

El recubrimiento no se limitó solo a buscar un mejor aspecto estético sino aumentar la adhesión de las partículas, a redondear bien el núcleo, a dar protección gástrica por lo cual tuvieron que ensayarse nuevos materiales. En los últimos años Cooper y Gonsel (1956) y Cooper (1963) y Schroeter (1965) estudiaron extensamente muchas de las substancias usadas con éste fin de recubrir tabletas.

También debe considerarse la influencia que deben tener los aditivos sobre la estabilidad y actividad farmacológica, en especial cuando los fármacos usados como principio activo son parte de la composición de la cubierta.

En los últimos diez años se ha visto la introducción de gran número de productos de la industria farmacéutica que tienen por ob-

jeto proporcionar acción terapéutica prolongada después de la administración bucal. Estos productos se conocen con varias denominaciones: Liberación sostenida, liberación regulada, acción prolongada, efecto duradero o formas similares que dan a entender un largo período de acción de un fármaco determinado en alguna forma especial de dosificación.

Es evidente que los productos que tratan de prolongar la acción de un fármaco con una sola dosis se puede considerar muy convenientes, en virtud de suprimir la necesidad de administrar varias dosis durante el día. Otra ventaja de éstos productos es que evitan la supresión de dosis por olvido del paciente.

Los productos ingeribles de efecto duradero significan por lo tanto, un progreso terapéutico en el diseño de las formas de dosificación y deben considerarse como mucho más que formas de dosificación de conveniencia.

Entre el difícil esfuerzo para utilizar el recubrimiento a regular la liberación de un fármaco activo en una área particular como es el tracto gastrointestinal, éste fué dirigido por la facilidad para pasar el estómago de tal manera que la absorción pueda tener lugar en el intestino delgado. Esto tuvo como consecuencia lógica el obvio adelanto de la supresión de la irritación gástrica la descomposición del fármaco por los fluidos gástricos y el demorar su absorción. La busca de una composición de éste tipo se designó oficialmente como recubrimiento entérico.

Cooper y Gungel (1956) y Schroeter (1965) descubrieron una --

variedad de material de cubierta entérica y publicaron los resultados de las pruebas. Fennel (1962) evaluó 40 resinas diferentes y estableció que solo un copolímero del anhídrido etilenmaleico poseía propiedades entéricas. Casi todo el esfuerzo se hizo en buscar una formulación adecuada para lograr un recubrimiento entérico y poco referente al control del proceso; para obtener uniformidad en el recubrimiento y en el proceso de manufactura. Lachman (1964) usó un proceso de manufactura automático para película de recubrimiento entérica y obtuvo propiedades entéricas con cubierta de 75 mm. de espesor y un 3.5% de incremento en el peso de la tableta no recubierta. La suspensión de recubrimiento consistía de: 10% de talco en un 10% de solución de acetato-ftalato de celulosa, conteniendo ftalato dietílico como pastificante y un sistema disolvente de etanol-acetona anhidra. Los resultados excelentes obtenidos "in vitro" con las tabletas cubiertas fueron mostradas por pruebas "in vivo". (Ref 5)

Se demostró la desintegración en intestino al obtener el efecto farmacológico que se previno usando como principio activo -- hidrocortisona; por la aparición de diuresis en perros tratados con un diurético; por estudios de rayos X y por la excreción urinaria del fármaco. Se encontró que ésta cubierta entérica resiste la desintegración en estómago pero no en intestino.

Durante una investigación de base de laca como material de recubrimiento. Srivastava y Maney (1965) usaron una técnica radiocópica para determinar "in vitro" la resistencia a un juego gástrico simulado, encontrando que la resistencia aumentó de 1 a 3 H.

Usando un polímero de ftalato acetato de celulosa, Rasmussen (1966) estudió el efecto de un recubrimiento grueso para retardar la absorción de clorhidrato de quinina, dada por vía oral. Determinaron la cantidad de fármaco absorbido, por su concentración plasmática y se comparó con la velocidad de excreción urinaria; encontrando que al aumentar el espesor de la capa de recubrimiento disminuye el grado y velocidad de absorción.

Para simplificar el proceso de recubrimiento se ha estudiado la posibilidad de recubrir por compresión, obteniendo resultados satisfactorios tanto en lo que se refiere a velocidad de desintegración como a estabilidad del fármaco. Después Gruber (1958) comprobó "in vivo" estos resultados encontrando una buena relación con los experimentos "in vitro". En 1967 Hotko estudió varias fórmulas de polímeros para formular cubiertas entéricas aplicables por compresión y determinó "in vitro" las propiedades entéricas de tabletas así recubiertas, como parámetros de estudio utilizó: dureza, friabilidad, variación de peso, disolución del núcleo y grueso del recubrimiento.

Para que las tabletas recubiertas por compresión sean aceptables es necesario mantener sellado el núcleo interno, la expansión o bote del núcleo a causa de la compresión sólo se puede evitar hasta cierto límite dado lo débil de la interfase entre el núcleo y el material de recubrimiento; además los componentes de la cubierta deben seleccionarse evitando cualquier incompatibilidad física y química con las sustancias que constituyen el núcleo.

Lappas y Mc Keehan (1967) estudiaron una serie de películas-recubridoras con disolución a valores de pH comprendidos entre 4.25 y 6.25. La absorción y excreción se midieron determinando la cantidad de salicilato en plasma y ácido salicílico en orina, ya que las tabletas empleadas fueron de aspirina. Encontraron una relación directa entre el pH de disolución del polímero empleado en la cubierta y el tiempo de inducción de ésta tableta en plasma y orina.- La absorción de aspirina se puede regular graduando el pH de disolución de la cubierta.

CAPITULO II

TERMINOLOGIA.

- 1.- Liberación sostenida.
- 2.- Acción Prolongada.
- 3.- Acción repetida.

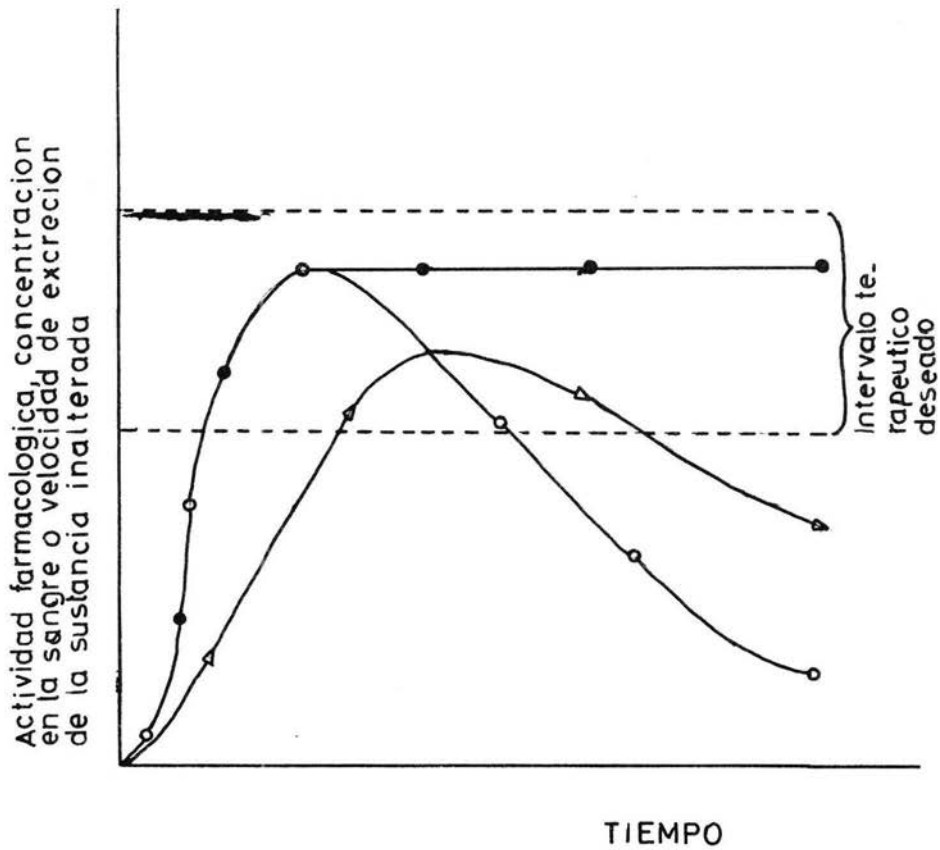
1.- Un producto de liberación sostenida es aquel en el que-- el fármaco se pone inicialmente a disposición del organismo en cantidad suficiente para lograr la respuesta farmacológica deseada tan rápidamente como es de esperarse, además proporcionan una actividad sostenida en el nivel inicial durante el número deseado de horas.-- Para conservar un nivel determinado de actividad, el efecto neto -- causado por la fórmula del producto y los factores fisiológicos es-- de tal naturaleza que el fármaco está listo para absorberse a una-- velocidad constante, siendo ésta velocidad igual a la velocidad de-- desaparición de actividad en el organismo, después de la absorción. Para los fármacos cuya actividad es directamente proporcional a su-- concentración en la sangre, podrá substituirse en esta definición -- la actividad farmacológica por la concentración en sangre.

2.- Producto de acción prolongada es aquel en el que el fár-- maco es utilizable inicialmente por el cuerpo en cantidad suficien-- te para obtener la respuesta terapeutica deseada; el producto pro-- porciona también nuevas aportaciones del fármaco a determinados in-- tervalos de tiempo y da un aumento medible en la duración de activi-- dad.

3.- Un preparado de acción repetida es aquel que proporciona la dosis simple ordinaria del fármaco y está hecho de tal manera -- que pueda proporcionar otras dosis simples algún tiempo después de su administración.

No todos los fármacos, por supuesto, pueden someterse a formas dosificadas de acción lenta o liberación sostenida. Entre los - supuestos candidatos propicios a formular productos de acción sostenida o prolongada están comprendidas los de absorción uniforme en - el sistema gastrointestinal que deben ser preparados para que actue el fármaco en el sitio de absorción, considerando las variaciones - debidas al paciente, a un tiempo constante, considerando el efecto - del pH, etc. No obstante estas y otras aparentemente escasas res--- tricciones teóricas existe un amplio número de candidatos.

- Dosis simple usual
- Accion sostenida
- △-△ Accion prolongada



RELACIONES ENTRE LA ACTIVIDAD DE LA DROGA Y EL TIEMPO.

CAPITULO III

RAZONES PARA EL RECUBRIMIENTO.

1.- Razones para el revestimiento de formas dosificadas.-

a).- Proteger los ingredientes frente a la atmosfera. El oxígeno y el bióxido de carbono de la atmósfera pueden reaccionar químicamente con el fármaco en presencia de humedad, las sustancias medicinales pueden absorber humedad e hidratarse, o el fármaco puede reaccionar químicamente con el vapor de agua del aire, Ejem.: algunas sales inorgánicas y extractos en polvo.

b).- Para enmascarar sabores y olores desagradable Ejem.: belladona, sales de quinina y acónito, ácidos barbitúricos, etc.

c).- Mejorar la apariencia de núcleos o tabletas no recubiertas y píldoras para evitar posibles rechazos por parte del paciente.

d).- Para regular el sitio de acción del fármaco. Los recubrimientos entéricos dan a la forma dosificada propiedad de ser insoluble en el estómago y soluble en intestino. Algunas formas dosificadas son laminadas en la misma forma que los medicamentos de acción sostenida o liberación prolongada. Ejem.: Hexilresorcinol, escáustico y no se permite su contacto con la mucosa oral.

e).- Evita la incompatibilidad cuando dos o más medicamentos son incompatibles en la misma forma dosificada. El farmaco en presencia de humedad puede inter-accionar durante el proceso de granulación.

2.- Razones para el revestimiento entérico.- (Ref. 3)

Revestimiento entérico: Un revestimiento entérico es uno que

resiste la acción de fluidos estomacales y se desintegra o disuelve en el intestino.

a).- Prever la digestión gástrica o descomposición del fármaco como un producto glandular o un antibiótico ejem.: Eritromicina.

b).- Prevenir nauseas y vómitos causados por el fármaco ---
ejem.: Emetina.

c).- Prevenir dilución del fármaco antes de llegar al intestino ejem.: Antiséptico intestinal y antihelmínticos.

c).- Prevenir obstáculos de digestión gástrica por el fármaco tales como los medicamentos alcalinos.

e).- Dar acción retardada del fármaco ejem.: barbitúricos, -
anfetaminas y aspirinas.

f).- Liberar la medicación en el tracto intestinal para obtener una absorción en el duodeno y yeyuno.

CAPITULO IV

DESCRIPCION GENERAL DEL PROCESO.

La cubierta o revestimiento de tabletas puede ser clasificada en cuatro categorías:

- a).- Cubierta de azúcar.
- b).- Película de revestimiento (entérica y no entérica).
- c).- Recubrimiento por compresión.
- d).- Otros conceptos nuevos.

Todos tienen sus atributos y deficiencias; cada uno tiene - su uso farmacéutico específico o necesidad médica. Los procesos básicos usados en la aplicación de recubrimiento son:

- 1.- Recubrimiento en paila.
- 2.- Recubrimiento por suspensión de aire.
- 3.- Recubrimiento por inmersión.
- 4.- Recubrimiento por compresión de tableta.

a).- Cubierta de azúcar.- Es uno de los procesos mas antiguos conocidos en el campo de la farmacia. Es usado para enmascarar olores y sabores desagradables, para proteger un ingrediente de la descomposición como resultado de exponerse al aire o humedad, o mejorar la apariencia de la tableta. El mecanismo de éste proceso -- fué reportado por Lachman y Tucker dedicado a reducir el proceso; -- una operación que tomaba 4 días, puede ser efectuada en cuestión - de horas.

Equipo y facilidades requeridas.- La operación de recubrimiento por azúcar será efectuada con facilidad, en el cual la tem-

peratura, humedad y polvo pueden ser estrechamente contralados. El grado de control depende de la técnica usada, el número y tamaño de pailas y otras variables en el proceso.

Cada paila de recubrimiento debe estar provista de un sistema de aire frío y caliente y un sistema de escape para remover la humedad y el fino polvo generado durante la operación de recubrimiento. Otro equipo necesario incluido es un tanque (chaqueta de vapor) para la preparación de los líquidos usados, el secado necesario en el proceso y también de pulimiento.

Características de tabletas no recubiertas y requerimientos.

Las tabletas comprimidas usadas para recubrimiento con azúcar tendrán que ser convexas, la cual puede ser un compromiso entre la curvatura, suficiente a minimizar problemas con la amplitud del borde y no crear problemas en el recubrimiento de la corona de la curvatura. Las tabletas serán también lo suficientemente duras para resistir el rigor del proceso de recubrimiento y a minimizar la tendencia del disolvente usado en el proceso a ser absorbido por el núcleo. La friabilidad de la tableta no recubierta que es probablemente de gran significado en la dureza mínima. El grado de disolución de las tabletas no recubiertas es otra variable importante que tiene que ser considerada. En muchas ocasiones es necesario para las tabletas no recubiertas la rápida desintegración una vez que el recubrimiento se ha disuelto "in vivo". Agentes desintegrantes tales como el almidón pueden facilitar la disolución pero su uso crea particulares problemas con el recubrimiento de --

azúcar. El agua para el sistema disolvente usado en el proceso de recubrimiento de azúcar puede emigrar al núcleo durante el largo tiempo del proceso, ésta agua absorbida puede causar hinchazón y subsecuentemente agrietamiento o rompimiento de la tableta cubierta.

En la tableta no recubierta antes de iniciar el proceso de recubrimiento se prevendrá la adherencia de partículas de polvo y subsecuentemente el recubrimiento áspero.

En el proceso de recubrimiento con azúcar un ejemplo puede tener algunas variaciones, a continuación se menciona una de ellas: (Ref 1)

a).- Solución sello de recubrimiento:

Ftalato acetato de celulosa	10g.
Span 80	1g.
Ingredientes.- Alc6hol 200 proof	48ml.
Propilenglicol	3g.
Acetona	cbp 100 ml.

b).- Soluci6n de cubrimiento:

Gelatina	60 g.
Acacia	60 g.
Ingredientes.- Jarabe de maiz	1500 g.
Agua destilada	1000 ml.

c).- Polvos de cubrimiento:

Azúcar de caña pulverizada	40 Kg.
Ingredientes: Acacia pulverizada	6 Kg.

d).- Soluci6n jarabe: puede ser medio, espeso o regular.

Color	cbp
-------	-----

Ingredientes.- Azúcar de caña en polvo	2.73 Kg.
Jarabe U.S.P.	3.785 l.

e).- Solución de pulimiento:

Cera de carnauba amarilla	0.09 Kg.
Cera de abejas blanca	0.09 Kg.

Ingredientes.-

Parafina	0.02 Kg.
Nafta	3.785 l.

b).- Película de revestimiento (entérica y no entérica).- El proceso de recubrimiento por película es de desarrollo relativamente reciente, comparado con el recubrimiento de azúcar. El mayor número de películas de recubrimiento son preparados por acumulación-- de una película o de una combinación de películas resultando polí-- meros en recubiertas que usualmente presentan no mas que 2 ó 4% por peso de la tableta final recubierta. El uso de película de recubri-- miento no tiene de cualquier modo que se restringido a tabletas so-- lamente. Perlas, cápsulas, gránulos y polvos también pueden ser re-- cubiertas por películas.

El recubrimiento por película puede ser clasificado general-- mente como entérica y no entérica, dependiendo de la solubilidad -- del material en jugo gastrointestinal. Además la película de recu-- brimiento tiene que ser usada en núcleos impermeables antes de re-- cubrir de azúcar. Los laboratorios Abbott en 1954 fueron los prime-- ros en aprovechar comercialmente ésta técnica. Desde entonces la -- utilización de este tipo de recubrimiento crece rápidamente y es --

extensamente aceptado.

El método de recubrimiento por película puede ser considerado como una combinación de ciencia y arte. Considerables estudios- hechos sobre ésta materia no solo por la Industria Farmacéutica si no también por otros interesados en relizar recubrimientos.

Se pueden citar numerosas variables por la película de recu- brimiento en lugar del recubrimiento de azúcar. Algunos de los mas obvios son:

- 1.- Reducir el tiempo de recubrimiento y costo del material.
- 2.- Incremento insignificante en el peso de la tableta.
- 3.- No requiere bajo cubierta ni cubierta impermeable.
- 4.- Durabilidad y resistencia a romperse y agrietarse.
- 5.- Permite identificación monograbada del producto.
- 6.- Protege de la luz, aire y humedad.
- 7.- No interfiere con el tiempo de desintegración.
- 8.- Elegancia farmacéutica.
- 9.- Proporciona la oportunidad a usar soluciones de recubri- miento no acuosas.

La impermeabilización y pulimiento de la cubierta puede ser considerada en ésta categoría.

Material para película de revestimiento.-

Formas de película: Se estudiaron diferentes técnicas para- aplicar películas de recubrimiento usando diferentes materiales: - ceras, Lacas, derivados de celulosa; en los últimos 25 años ha habi- do un marcado avance en el desarrollo de resinas sintéticas que --

proporcionan nuevos materiales que quizá puedan usarse en el recubrimiento. La característica de los polímeros utilizados depende de la estructura y tamaño de las macromoléculas.

El material que formará la película debe tener ciertas características entre las que podemos citar:

1.- Suficiente solubilidad en disolventes adecuados para poderlos aplicar en el recubrimiento.

2.- Soluble dentro de los límites de pH del conducto digestivo y en ocasiones será preferible que solo sea soluble en condiciones específicas de pH.

3.- Que sea capaz de producir película continua de espesor uniforme y estéticamente agradable.

4.- Carecer de sabor, de olor y color o tenerlo aceptable.

5.- Ser capaz de aceptar pigmentos y otras cubiertas adicionales.

6.- Ser inerte, no tóxico.

7.- Resistente a las cuartiaduras, a la humedad adecuada; -- a la luz y a los cambios de temperatura.

Material no entérico.-

Entre los polímeros usados para recubrimiento no entérico -- podemos citar.

Hidroxipropilmetilcelulosa.

Hidroxietil metilcelulosa.

Etilcelulosa.

Hidroxipropil celulosa.

Polivinil pirrolidona.

Carboximetilcelulosa sódica.

Polietilen glicoles (series de bajo ó medio peso molecular).

Polietilen glicoles (series de alto peso molecular).

Material entérico.-

El recubrimiento entérico que que usado primero para píldoras y después para comprimidos tiene por objeto los siguientes fines:

1.- Proteger a los fármacos de la acción de jugo gástrico -- que puede destruirlos ejem.: Eritromicina.

2.- Evitar la irritación de la mucosa gástrica que producen algunos fármacos ejem.: Salicilato de sodio, que pueden producir -- dolor o náuseas.

3.- Liberar a la mayor concentración posible en el sitio en el que se quiera ejercer su acción (intestino) fármacos que se destinan a acción local eje.: Antisépticos intestinales.

4.- Liberar el fármaco a la mayor concentración posible en el intestino en donde será mayor su absorción.

Varios investigadores consideran que el material ideal para cubierta entérica debe ser:

(1) impermeable a la segregación gástrica; (2) susceptible a -- la acción del jugo intestinal; (3) no reactivo; (4) estable durante su almacenaje; (5) no ser tóxico; (6) producir una cubierta continua; (7) ser económico; (8) ser fácil de aplicar por el procedimiento más sencillo.

Disolventes.-

La principal función de los disolventes aplicados en la operación de recubrimiento es facilitar la formación de película uniforme.

Hay una diferencia fundamental entre las soluciones de sólidos cristalinos tales como sal y azúcar y la solución de resinas o polímeros que no son cristalinos. Usualmente es difícil obtener soluciones saturadas de resinas.

Cada adición de resina hace que la solución se vuelva más viscosa que dificulte excesivamente la solución de la resina. Al evaporarse el disolvente aumenta a tal grado la viscosidad de la película resultante que se considera como una solución muy concentrada resina en disolvente.

Los polímeros consisten de grandes cadenas moleculares entrelazadas entre sí por diferentes fuerzas de unión, al entrar en contacto con el disolvente se efectúa una solvatación que provoca un hinchamiento del polímero y se efectúa una combinación polímero-disolvente.

Puede ocurrir que la atracción polímero-disolvente sea mayor que la atracción disolvente-disolvente y polímero-polímero y es cuando puede ocurrir la disolución.

Generalmente no es adecuado para el recubrimiento cuando hay un hinchamiento al agregar el disolvente, pero ésta situación puede resolverse adicionando su disolvente polar.

Se puede considerar muy cuidadosamente el efecto de veloci--

dad de evaporación del disolvente y el grado de secado de la cubierta ya que existe un tiempo mínimo en el cual es posible obtener uniformidad en el recubrimiento. Cuando es difícil obtener una película uniforme se puede aplicar una solución diluida que aumente el tiempo de recubrimiento y que provoca una mayor uniformidad de distribución sobre la superficie de la tableta.

Los disolventes que deben usarse para refinar el acabado de la cubierta, se escojen con el mismo cuidado que los disolventes usados en el recubrimiento. Se debe cuidar la velocidad de secado para obtener un acabado elegante, si es muy rápido queda un acabado tosco y si es muy lento se origina una excesiva solvatación de la cubierta.

El grado de solvatación del polímero influye en la viscosidad de la solución, si la concentración empleada es muy alta, se obtiene rápidamente una película gruesa y muchas veces la concentración posible de usar se ve limitada por la viscosidad de la solución ya que ésta siempre debe ser suficientemente fluida para ser posible que se extienda y produzca una cubierta uniforme.

Cuando el material de recubrimiento se pone por asperción de soluciones muy viscosas se reduce la atención que debe darse a los bombos y se facilita la automatización del proceso.

El tipo de disolvente empleado puede influir en el modo en que se forma una película y también modifica la forma de orientación de la cadena de los polímeros y la permeabilidad de la película y ya seca puede ser variable de acuerdo al disolvente em--

pleado y las condiciones en que se hizo el recubrimiento.

Además debe considerarse la toxicidad, la inflamabilidad y - costo de disolventes.

c).- Recubrimiento por compresión.- (Ref 4 y 2)

En las últimas tres décadas se ha aplicado el material de re cubrimiento sin ayuda de soluciones sino por compresión. Este recu- brimiento presenta varias ventajas:

1.- El proceso está completamente libre de humedad ya que no se usa agua ni otro disolvente.

2.- El material de recubrimiento puede ser total y facilmen- te soluble lo cual asegura su aprovechamiento fisiológico.

3.- La tableta puede ser monograbada.

4.- Se obtiene superficie y volumen de tableta marcadamente- uniformes.

5.- Se puede lograr una separación de ingredientes activos - cuando son incompatibles.

6.- El recubrimiento puede hacerse con una substancia entéri ca o que permita una liberación retardada.

También presenta algunas desventajas:

1.- El equipo que se necesita puede ser muy complicado.

2.- La operación mecánica es muy compleja.

d).- Otros tipos de recubrimiento.-

Las inquietudes de investigadores farmaceuticos han buscado y encontrado otras formas de recubrimiento entre ellos el Electros- tático y el Laminado.

RECUBRIMIENTO ELECTROSTATICO.-

El recubrimiento electrostático tiene por objeto aplicar una película de material conductor impartiendo una carga iónica al substrato y una carga opuesta al material de recubrimiento. Esto asegura la formación superficial de una película delgada y continua.

RECUBRIMIENTO LAMINADO.-

Este tipo de recubrimiento proporciona una segunda sección - o capa de fármaco en la tableta como:

1.- Una tableta de acción repetida en la cual parte del fármaco está en la lámina exterior o cubierta.

2.- Una tableta entérica en la cual un fármaco puede ser liberado por el juego gástrico y otra o una mayor porción del mismo - es liberado en el intestino.

3.- Una tableta que se da sublingualmente y cuando se ha --- disuelto la porción exterior el núcleo es deglutido y continua su-- proceso de desintegración normal.

CAPITULO V

LACAS PARA GRAGEAS.

PARTE GENERAL.-

Las lacas para grageado presentadas bajo la marca registrada "Eudragit", estan constituidas por una base de polímeros de metacrilatos. La película que se forma al aplicar éstas lacas sobre formas farmacéuticas tales como grageas, las protege de líquidos - externos, disolviendose solo en determinadas secciones del aparato digestivo. La adecuada elección de los tipos de Eudragit permite - fabricar formas farmacéuticas tales como comprimidos, grageas, píldoras, etc., exentas de sabor, solubles en jugo gástrico, o bien resistentes a estos y solubles en jugos intestinales.

Una adecuada combinación de éstas lacas entre si y con otros auxiliares y procedimientos galénicos, permite hallar con frecuencia soluciones elegantes y racionales en los muchos problemas de - la preparación de medicamentos.

Estas lacas se obtienen sintéticamente de materia pura, de calidad invariable. Las películas formadas no se endurecen posteriormente y poseen, en razón de sus propiedades siempre constantes, ventajas fundamentales frente a productos naturales que forman películas.

Según las necesidades prácticas, se suministran tres tipos diferentes de lacas en solución, listas para su empleo:

EUDRAGIT: Laca final para lacar grageas y comprimidos ya - terminados, soluble en jugo gástrico

EUDRAGIT L: Indicadas para revestimientos resistentes al jugo gástrico, insoluble en el jugo gástrico y fácilmente soluble -- en el jugo intestinal.

EUDRAGIT S: Para revestimientos resistentes al jugo gástri - co con disolución retardada en el jugo intestinal; insoluble en el juego gástrico, lentamente soluble en el juego intestinal.

Eudragit L (Acetona) y Eduragit S (Acetona) contienen aceto- na como disolvente, mediante el cual, con el mismo contenido de --- sustancia solida, se obtiene una mayor viscosidad.

ENVASADO:

Latas con un contenido de 5.0 Kg.

Latas con un contenido de 20.0 Kg.

(envase de un solo uso).

CUADRO SINOPTICO DE LOS CAMPOS DE APLICACION.-

- Capas protectoras simples para un mejor manejo al envasar, -- capas brillantes resistentes al tacto, brillo reforzado, -- estabilizador del brillo: preferentemente Eudragit E.
- Protección contra las influencias atmosféricas, en particu- lar contra la humedad; revestimientos resistentes a los cli- mas tropicales: Eudragit E ó Eudragit L.
- Recubrimiento de medicamentos de sabor desagradable: Eudra- git E.
- Protección de componentes incompatibles: según la naturale- za química de las sustancias activas. Eudragit E, L, ó S.
- Granúlos o grageas resistentes al jugo gástrico: Preferen--

temente Eudragit L o mezclas con Eudragit S.

- Formas de medicamentos resistentes al jugo gástrico, con --
cesión retardada en el intestino de las sustancias activas
Eudragit S.
- Aislamiento de núcleos de grageas, particularmente en ele--
mentos higroscópicos: Eudrit L o Eudragit E.
- Revestimientos de lacas teñidas: de preferencia Eudragit E-
con pigmentos.
- Recubrimiento de nucleos de grageas porosas: Eudragit L o -
E.

OTRAS POSIBILIDADES DE EMPLEO.-

a).- Polvos impregnados: La cantidad de laca necesaria de---
pende de la finalidad y de la finura del polvo. Eudragit E, L y S -
pueden utilizarse tambien como aglutinantes de granulados. Cuanta -
más laca se utilice, tanto mas duros se vuelven los gránulos. En ge
neral es suficiente un 5-20%. En caso de mala impregnación deberá -
diluirse la laca.

b).- Protección de productos farmacéuticos incompatibles: --
Aquí podrá granularse agregando Eudragit. Efectuada la granulacióm-
deberá eliminarse el polvo. Se formará una mayor protección del gra
nulado ya listo, recubriendolo con Eudragit E, L o S en el bombo --
de gragear. La cantidad de laca depende del tamaño y de la porosi--
dad del granulado.

c).- Preparados de acción retardada con granulados impregna-
dos: Si un granulado, mezclado con mucho Eudragit, es comprimido se

guidamente, se obtiene una estructura plástica impregnada de materia activa, del cual se liberan con acción retardada los productos farmacéuticos. También en éste caso la granulaci3n juega un papel muy importante. Un efecto semejante puede lograrse con 20-30% de substancia s3lida de laca. Con el empleo de Eudragit L, o mejor S, los productos farmacéuticos son liberados completamente en el intestino delgado, despues de disolverse aqu3 la laca; en el est3mago se libera antes una parte de las substancias activas.

Eudragit E ofrece un recubrimiento complementario resistente al juego gástrico; por ésta raz3n, con su empleo las substancias activas son liberadas en el intestino solo por difusi3n, en vista de que ésta laca es insoluble en el jugo intestinal.

d).- Grageas bifásicas: Con liberaci3n de substancias activa en el est3mago y en el intestino: una dosis parcial se coloca en el núcleo de la gragea; luego se protege ésta con una pel3cula resistente al jugo gástrico (25 mg de Eudragit L o S por cm^2). Otra dosis se dispondrá en la pel3cula exterior de la gragea, que podrá cubrirse despues con Eudragit E.

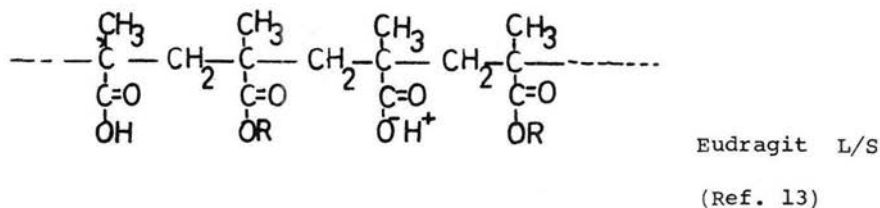
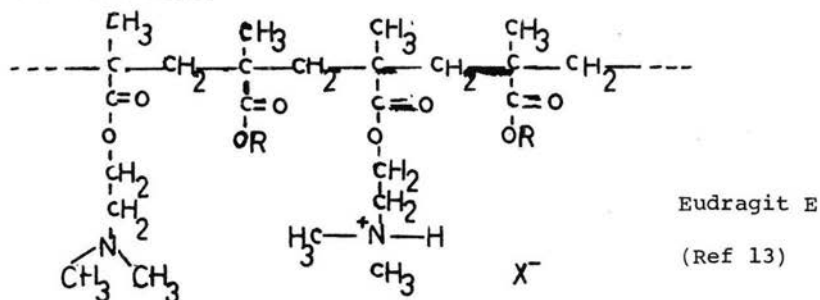
e).- Grageas polifásicas.- Su estructura es igual a la de las grageas bifásicas, pero se comprime el núcleo parcial o totalmente, como si fuera un granulado con laca. De esa forma la dosis del medicamento se libera sólo gradualmente en el aparato digestivo.

f).- Liberaci3n lenta de materias activas en el est3mago: Compresi3n con Eudragit L o S. En numerosos casos puede emplearse -

también como película Eudragit L, en forma de capa fina, con muchos agentes de espolvoreo o bien mezclado con otros recubrimientos solubles.

ESTRUCTURA Y COMPORTAMIENTO DE LAS LACAS.-

Eudragit E es un polimerizado catiónico de metacrilato de dimetilamino-etilo y otros ésteres neutrales de ácidos metacrílicos - (vease fórmula). Los grupos amino terciarios son debilmente alcalinos, y en solución ácido son capaces de producir sales; ello hace que las películas de Eudragit E sean solubles en jugo gástrico. En soluciones acuosas neutrales y alcalinas, las películas de Eudragit E son permeables al agua y en otras substancias disueltas de baja masa molecular.



Eudragit L y S son polímeros aniónicos del ácido metacrílico y ésteres del ácido metacrílico (vease fórmula). Mediante diferentes proporciones de mezcla entre ácidos y ésteres, se obtienen en la copolimerización productos más o menos solubles en alcalis formando sales.

A valores ácidos de pH las películas de Eudragit L y S son impermeables en soluciones acuosas, no dejan pasar agua hacia el interior ni permiten que las sustancias activas difundan hacia el exterior, antes de que el medicamento llegue al medio neutral o debilmente alcalino del intestino en donde se disuelve la película de laca.

PROPIEDADES PARTICULARES DE LAS LACAS.-

Eudragit E: la solución de laca lista para su empleo, presenta un color amarillo claro y posee las siguientes características:

Contenido en substancia seca	12,5%
Indice de basicidad (mg. KOH/g substancia seca)	180
Densidad D_{20}^{20}	0,81
Indice de refracción n_D^{20}	1,38

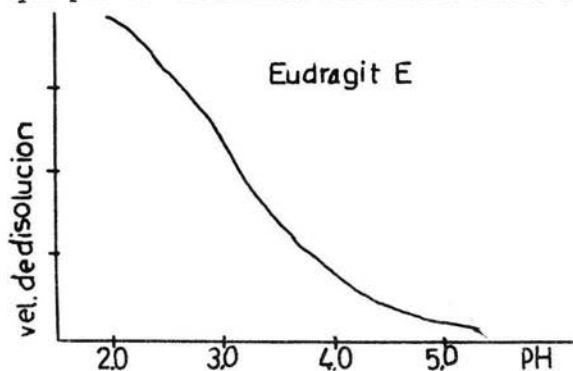
El contenido de substancia seca se determina después de 16 horas de desecación a 110°C. Para determinar la basicidad se agrega un exceso de HCl M/10 valorado con NaOH M/10, hasta viraje del azul de bromofenol. Se entiende como indice de basicidad la cantidad en mg de KOH equivalente a la cantidad de ácido necesaria para neutralizar 1 g de substancia seca de laca.

El disolvente se compone de aproximadamente 60% de isopropa-

nol y 40% de acetona. El punto de inflamación de la solución es de -15°C . De conformidad con la Disposición Alemana sobre líquidos inflamables se halla en el grupo B.

Para diluir la solución de Eudragit E son apropiados los alcoholes, acetonas, -esteres, alcanos halogenados y en particular - etanol, metanol, propanoles, acetona, cloruro de metileno, cloro-- formo, y acetato de etilo con cierta limitación se emplean también los hidrocarburos aromáticos.

Las películas de Eudragit E se disuelven en el jugo gástrico ácido en el término de pocos minutos. La velocidad de disolución de las lacas se reduce lentamente hacia pH neutro, según lo muestra la curva señalada en la gráfica. A un pH 5.0 las películas --- de laca se disuelven tan rápidamente que las grageas, provistas -- de un recubrimiento de aproximadamente 8 mg. por cm^2 de Eudragit E se desintegran generalmente en 30 a 60 minutos. En medio neutro -- o alcalino se produce un hinchamiento de la laca, acompañado de -- una creciente permeabilidad de la película en forma tal, que al pe-- netrar líquido en ésta se disuelven sustancias activas de bajo -- peso molecular que pueden difundirse lentamente hacia el exterior.



Además, en comprimidos con ingredientes de relleno hinchables, el recubrimiento puede reventarse al difundirse agua al interior.

Para comprobar las propiedades de solubilidad de las películas de Eudragit E se suspenden trozos de película de 20 a 30 M de grosor en jugo gástrico artificial (solución amortiguadora diluida a un pH 8); en el jugo gástrico las películas tienen que disolverse al cabo de 15 minutos debiendo en cambio resistir la saliva.

El análisis de desintegración de comprimidos y grageas lacadas se efectúa conforme a las disposiciones de la Farmacopea Alemana; como líquido de ensayo habrá de emplearse saliva o jugo gástrico artificial.

Para comprimidos cuyo sabor desagradable debe enmarcarse, -- bastará si en la saliva artificial resisten 15 minutos pero en el jugo gástrico artificial tienen que haberse desintegrado a más tardar a los 60 minutos.

Eudragit L y Eudragit S: Las soluciones de laca, listas para su empleo, se suministran disueltas en alcohol insopropílico puro, o contienen una parte de acetona; en éste caso, se las denomina Eudragit L (Acetona) o Eudragit S (Acetona).

Los productos poseen las siguientes características: (Ref. - 15)

	Eudragit L	Eudragit S
Contenido de substancia seca	13,75%	13.75%
Indice de acidez:	292	178

(mg KOH/g de substancia seca)

Densidad D_{20}^{20}	0,845	0,845
Índice de refracción n_D^{20}	1,39	1,39
Lacas conteniendo acetona n_D^{20}	1,385	1,385

Las soluciones de laca contienen como plastificante 1,25% de ester del ácido ftálico. (dibutil ftalato)

El contenido de substancia seca se determina después de 16 - horas de secado a 110°C. En la determinación del índice de acidez - se valora después de haber diluido una pequeña cantidad de alcohol - con NaOH N/2, añadiendo fenolftaleina como indicador, hasta apari- - ción de una coloración debilmente rosada.

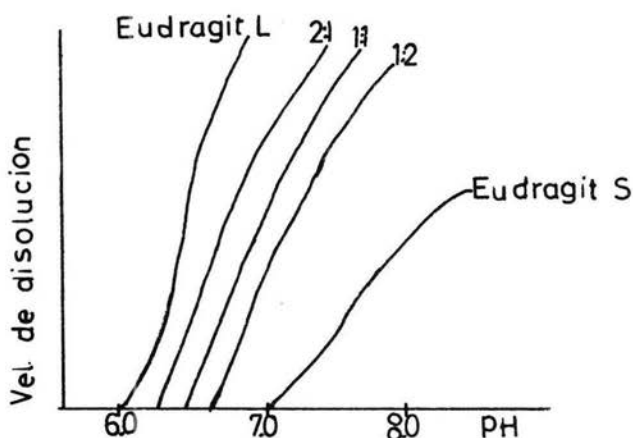
Para diluir soluciones de laca de Eudragit L/S, son muy ---- apropiados los alcoholes (metanol, etanol, propanol) y la acetona;- en menor volumen se puede emplear tambien cloruro de metileno, clo- roformo, acetato de etilo e hidrocarburos. El diluyente se tomará - siempre en porciones pequeñas, removiendolo bien al gregarlo a la-- solución de laca.

El Eudragit S, disuelto en isopropanol, tiende a precipitar- se a temperaturas inferiores a +5°C. Deberá prestarse atención a -- ésta propiedad cuando se almacene o efectue su transporte. Por ello el suministro en época fria ~~se~~ hace bajo cierta reserva.

Una laca precipitada puede volver a ser utilizada, calentando a baño maria a una temperatura de 50 a 60°C, removiendo continua- mente. Mediante la determinación del índice de acidez o de substan- cia seca, se controla la total redisolución del precipitado. El Eu--

dragit S (acetona) es inalterable al frío.

Las soluciones de laca que contienen acetona poseen menor viscosidad a igual contenido de sustancia sólida, la relación -- de disolventes isopropanol y acetona es aproximadamente de 40:60. El punto de inflamación de éstas soluciones se encuentra a -17°C las soluciones de laca en isopropanol tienen un punto de inflama - ción de $+8^{\circ}\text{C}$.



Todas las lacas de Eudragit L/S se hallan en el grupo B de - la disposición Alemana sobre líquidos inflamables.

Las películas de Eudragit L se disuelven por encima de pH 6, y las películas de Eudragit S, cuando el pH es mayor que 7. Cuando los valores del pH son inferiores, las películas son insolubles y - durante varias horas practicamente impermeables. La velocidad de di - solución depende del valor del pH según se muestra en la gráfica. - Mezclando los tipos de lacas L y S puede graduarse la solubilidad - de las películas de laca a valores intermedios. Aumentando la canti - dad de Eudragit S puede variarse lentamente el límite de solubili--

dad de pH 6 a pH 7. En la gráfica se indican las curvas de velocidad de disolución de algunas mezclas.

Para comprobar las propiedades de las películas de Eudragit L/S, se suspenden en jugo gástrico y en jugo intestinal artificial --- trozos de película de 20 a 30 micras de espesor; para obtener resultados más exactos se tomará Eudragit L en soluciones amortiguadoras con pH 5,5 y 7,0 y Eudragit S con pH 6,5 y 8,0. A los 15 minutos, las películas con pH de valores inferiores, deberán conservar su consistencia, en tanto que con valores de pH superiores, prácticamente -- tendrán que haberse disuelto completamente. La prueba de desintegración de comprimidos y grageas lacadas. Se efectua de acuerdo a las disposiciones contenidas en la Farmacopea Alemana.

"Comprimidos y grageas recubiertas resistentes al jugo gástrico" utilizando para ello los jugos digestivos artificiales que -- allí se indican. Los núcleos deberan permanecer estables por lo menos 2 horas en el juego gástrico artificial; en el jugo intestinal-- habrán de desintegrarse o ablandarse a mas tardar a los 60 min. A -- fin de determinar si en el grageado se ha obtenido una buena pelcula, se puede añadir a los jugos digestivos 1 o 2 gotas de una solución acuosa de azul de metileno al 0.5%.

Las grietas en la película y los puntos insuficientemente -- coloreados son luego facilmente reconocibles a causa de su colora-- ción azul intensa.

En el control in vitro de preparados de acción retardada, -- deberán tenerse en cuenta los valores pH dominantes en los diferen-

tes tiempos del paso de los comprimidos por el aparato digestivo.

COMPROBACION DE EUDRAGIT EN NUCLEOS DE GRAGEAS:

Utilizando acetona, puede eliminarse la laca de las grageas trituradas. Si el preparado en cuestión no contiene otras sustancias solubles en acetona, al evaporar el disolvente queda solo la película de laca. Esta película es soluble en acetona y alcohol pero es insoluble en eter de petroleo y en agua destilada. Además se le puede reconocer por las propiedades de solubilidad en ácido o en base que correspondan al tipo de Eudragit respectivo. Un espectro IR señala las bandas típicas de los polimetacrilatos.

Cuando las partes de laca aisladas contienen impurezas de otras sustancias solubles en acetona, se las puede depurar disolviendolas en ácido y presipitandolas en una base, o viceversa, según su tipo. Además puede extraerse con eter el Eudragit E, después de añadir alcali en solución acuosa. Eudragit L y S pueden ser extraidos con alcohol butílico secundario después de una adición de ácido.

La cantidad de laca aislada y purificada puede determinarse cuantitativamente pesándola o valorandola con una base o un ácido, pero teniendo en cuenta el índice de acidez o de basicidad indicado.

PROPIEDADES FISIOLOGICAS:

Las lacas polímeras no son absorbidas en el aparato digestivo a pesos moleculares indicados de 1 a 2×10^5 . Los metacrilatos-polímeros son extraordinariamente reincidentes a la enzimas diges

tivas segregadas por el cuerpo, en vista de que con su cadena continua de hidrocarburos no ofrecen ningún punto de ataque a éstos fermentos. Las reacciones enzimáticas serian a caso imaginables en reducido volumen en las cadenas laterales, sin que se tenga que -- contar con fragmentos tóxicos; la estructura de elevado peso molecular de la substancia básica en ningún caso se ve atacada.

Desde el punto de vista toxicológico dichos productos inertes, de elevado peso molecular, se pueden juzgar favorablemente -- puesto que abandonan el cuerpo sin habersido reabsorbidos, es decir se encuentran solo de manera temporal en el estómago y en el -- intestino y no toman parte en el metabolismo propiamente dicho.

En los experimentos realizados con animales, pudo confir -- marse que toxicologicamente no hay contraindicaciones en el empleo galénico de lacas de Eudragit. Además en ensayos clínicos realiza-- dos en un gran número de productos farmacéuticos, éstas lacas de -- recubrimiento se han acreditado hace muchos años, no habiendose -- presentado hasta ahora ningún efecto secundario indeseable o recla-- mación alguna.

INDICACIONES DE ELABORACION.-

Bombo de gragear.- En principio se pueden utilizar toda cla-- se de formas y tamaños de bombo existentes en el mercado. Cuando -- se trata de problemas especiales en los cuales los núcleos de gra-- gea resbalan demasiado, girando mal, se podrá salvar ésta dificul-- tad pegando perfiles de goma en bombos de ensayo pequeños es sufi-- ciente el Tesamoll, o empleando un brazo mezclador por bombo de --

gragear.

Dispositivo para aplicar la laca.- Fuera de la aplicación manual en porciones, con cucharones o recipientes análogos, pueden emplearse igualmente dispositivos mecánicos para la dosificación y distribución. Aquí se tendrá en cuenta la resistencia de los recipientes y tuberías frente a los disolventes, y la instalación de elementos de maniobras eléctricas que ha sido protegida contra explosión; cuando se emplean recipientes a presión, se prestará también atención a las correspondientes disposiciones de seguridad. - Para la evacuación de los vapores producidos por el disolvente, se tomarán las medidas oportunas si se agregan con frecuencia grandes cantidades de laca.

Cuando se empleen pistolas de pulverización, por aire comprimido, es muy adecuado un modelo con chorro en abanico regulable. La presión de trabajo deberá ser constante y fácil de controlar, debiéndose encontrar entre 0.5 y 2,0 atmósferas de presión -- Cuando no se disponga de un equipo de aire comprimido, podrá utilizarse como fuente de gas a presión, botellones de gases a presión y compresores pequeños de la misma clase de los que se suministran a los fabricantes de pistolas.

Los aparatos automáticos de pulverización y grageado pueden utilizarse conforme a las normas, arriba indicadas, adaptando naturalmente, las pausas y los tiempos de pulverización y secado a las condiciones requeridas; eventualmente, en caso de una mayor -- aplicación de laca, tendrán que variarse ligeramente. En principio

las grageas pueden ser laqueadas por el procedimiento de lecho fluidificado, utilizando por ejemplo un aparato de Wurster.

Secado.- Cada capa de laca puede ser secada en el bombo de -- gragear con un soplador. Las capas mas gruesas que son aplicadas --- en varias porciones, tienen un poco de disolvente. Por ésta razón -- al final se las dejará secar extendidas durante algunas horas sobre -- mallas de alambre antes de continuar su posterior elaboración.

Manejo de las lacas.- La toxicidad de los disolventes aceto-- na e isopropanol es baja; las máximas concentraciones admicibles por puesto de trabajo son 2,4 y 0,98 gramos por m^3 . En condiciones se -- mejantes la ventilación del puesto de trabajo podrá realizarse sin - dificultad alguna. El isopropanol pertenece al grupo de productos -- inflamables G2 (temperatura de ignición $400^{\circ}C$), y la acetona se ha-- lla en el grupo mas bajo de productos inflamables, G1 (temperatura - de ignición $540^{\circ}C$). Ambos son pues relativamente dificilmente infla-- mables. Los aparatos accionados electricamente que estan en contacto con las soluciones deberán ser convenientemente protegidos.

En la elaboración de mayores cantidad de laca se aconseja un mecanismo de evacuación en los bombos de grageado. Los límites mínimos de explosión para mezclas de aire, acetona e isopropanol son 50-gramos por m^3 . Si el mecanismo de evacuación aspira $10 m^3/min.$ es su ficiente aspirar sin peligro alguno, los vapores de disolventes que-- se producen a la velocidad normal de aplicación. En todos los casos-- es posible calcular facilmente la capacidad aspiradora, a partir de-- los límites de explosión, indicados anteriormente.

Al diluir soluciones de laca, el disolvente se añadirá siempre en pequeñas cantidades, mezclando bien la solución. Floculaciones temporales se vuelven a disolver rápidamente.

Los residuos de Eudragit L/S que se hallan en el bombo de gragear y en los aparatos pueden eliminarse con una solución de sosa; para los residuos de Eudragit E se utilizará ácido clorhídrico o ácido acético. Los residuos de laca ablandada con agua caliente pueden utilizarse también fácilmente por medios mecánicos.

Calculo de las cantidades de laca necesaria.- Las cantidades de laca necesarias dependen de la superficie de los comprimidos o núcleos de grageas a lacar; por ésta razón, se indican en miligramos de solución de laca por cm^2 de superficie. El calculo de la cantidad de solución necesaria para 10 Kg. de núcleos de grageas se hace considerando la superficie resultante de las dimensiones de los núcleos y empleando la fórmula siguiente (Ref. 15)

$$\text{Comprimido o gragea} \quad \frac{(d \times h + \frac{1}{2} d^2) \times 0.314 \times \text{mg laca/cm}^2}{\text{peso del nucleo (mg)}} = X$$

$$\text{Forma esférica:} \quad \frac{d^2 \times 0.314 \times \text{mg laca/cm}^2}{\text{peso del nucleo (mg)}} = X$$

d= diametro del comprimido/gragea/esfera, expresado en mm.

h= altura del comprimido/gragea, expresado en mm.

X= Kg. de Eudragit para 10 Kg. forma galénica.

Para simplificar cálculos se indican a continuación los índices para diferentes tamaños de comprimidos, a partir de los cuales y con el peso de los núcleos, se obtiene la cantidad necesaria de laca para una capa de 25mg. de solución por cm^2 , aplicada en varias manos.

NUCLEO (mm)	ALTURA DEL NUCLEO O DIAMETRO DE LA FORMA ESFERICA.							
	2	3	4	5	6	7	8	10
5	180	220	260					
6	240	280	330					
7	300	360	410	470				
8	380	440	500	570				
9		530	600	670	740			
10		630	710	790	860			
12		850	940	1040	1130	1220		
14			1220	1330	1440	1550		1660
FORMA ES- FERICA	30	70	130	200	280	380	500	790

Aquí se aplicará la fórmula simplificada:

$$\frac{\text{índice}}{\text{Peso del nucleo (mg)}} = \text{Kg. de solución de laca por cada 10 Kg. de núcleos.}$$

Con éstos índices se pueden calcular también fácilmente las cantidades de laca para toda cantidad a aplicar, puesto que los índices del revestimiento, expresados en mg por cm^2 , son directamente proporcionales. Aplicando el revestimiento de 25 mg/ cm^2 se logra una película de aproximadamente 30 micras.

PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO.-

Aplicación de laca por etapas: Todas las formas galénicas suficientemente estables que no tienen superficies lisas son cubiertas de varias manos de laca, en bombo de gragear. Para una aplicación se agrega 0,2 - 1,0 mg de solución de laca por cm^2 . Al comienzo, las cantidades de solución de laca pueden ser mayores, disminuyéndolas hacia el final. Si se emplean agentes de espolvoreo podrá aumentarse la cantidad de laca en cada aplicación. Diluyendo la laca o adicionando un plastificante se puede mejorar la elaboración. Podrá rebajarse en bombo de gragear corriente; efectuándose el secado con aire soplado.

Aplicación de laca por pulverización: Este procedimiento se utilizará especialmente cuando se deba recubrir comprimidos grabados, aplicar lacas coloreadas o aislar comprimidos muy porosos. Para las indicaciones sobre los aparatos adecuados ver las indicaciones de elaboración mencionadas. En la mayoría de los casos, para pulverizar la laca es indispensable diluir la solución. Cuando se forman telarañas, o la laca se extiende mal, se utilizarán disolventes menos volátiles. En éste aspecto resulta mejor el alcohol -- isopropílico que la acetona. La forma mas conveniente de graduar el chorro de pulverización se efectuará pulverizando un cartón colocado a distancia de trabajo y graduando el chorro no demasiado fluido. Para establecer el aire necesario sobre la cantidad de laca a la distancia respectiva, se recomienda una válvula reductora de presión. Generalmente se necesita una presión de 0.5 a 1,0 atmosferas. Si no se forma una película continua o se producen hilos, significa-

que se está empleando demasiado aire o poca laca, o la distancia de pulverización es muy grande. Si sobra laca en la zona de pulverización se reducirá la cantidad de laca o se aumentará la distancia -- de pulverización.

Aplicación de laca sobre polvo.- Con máquinas mezcladoras y amasadoras se pueden entremezclar soluciones de laca con polvo. Si se desea una cantidad mayor de laca, habrá que añadir la laca en -- porciones, eliminando al mismo tiempo el disolvente parcial o total mente. A petición del cliente pueden suministrarse tipos de laca -- de mayor concentración. De acuerdo con la finalidad deseada y conte^unido de laca, se pueden dividir las mezclas en estado plastico (poco deseado), granulado (casi deseado), o sólido (completamente de-- seado).

Otras indicaciones de elaboración.- Los grabados de los comprimidos se conservan sin el proceso de pulverización se trabaja -- sin polvo. Con Eudragit L y S, los núcleos de las grageas deberán ser en lo posible redondos. La capa de laca resistente al jugo gástrico se protegerá de daños mecánicos externos recubriéndola con -- otra capa de azúcar.

Agregando goma arábiga, gelatina o eter de celulosa al jara^bbe se obtiene una buena unión entre la laca y la capa de azúcar.

Espolvoreando estearato magnésico o talco se facilita la --- aplicación manual en capas de Eudragit L y S evitándose que las --- grageas se peguen, la envoltura es mas homogenea, alcanzándose así una más rápida resistencia al jugo gástrico. En la aplicación ma---

nual, el Eudragit E puede tambien aplicarse facilmente sin agentes-
de espolvoreo.

Una mejor distribución de la laca y consiguientemente una pe-
lícula mas uniforme, se obtiene con soluciones de laca que han sido
diluidas con 0,5 a 1 parte de disolventes. Lo mismo se puede decir-
para el pulverizado.

La cantidad necesaria para una sola aplicación es de mas o--
menos 1 mg/cm² de Eudragit L, S y E. Si se aplican varias capas, --
la cantidad de laca se reduce a 0,2 - 0,5 mg/cm². Cuanto mas seca -
se halle cada una de las capas, tantas mas se pueden aplicar. El --
aceite de recino disminuye las adherencias.

Si entre capa y capa se espolvorea estearato de magnesio, --
por ejemplo, la laca de aplicar será de 1,5 gr/cm² aproximadamente.
La cantidad anterior tambien podrá mantenerse en el caso de aplicar
varias capas.

EJEMPLOS DE EMPLEO ESPECIALES.-

Capas de laca resistentes a los jugos gástricos: Lo mejor --
será emplear núcleos que en parte ya han sido cubiertos con azucar-
u otras substancias y por lo tanto son de forma redondeada. Si se--
trabaja con núcleos brutos de aristas vivas, se necesitará una ma--
yor cantidad de laca, de plastificante o de agente de espolvoreo. -
Como lacas de grageado se utilizarán Eudragit L, Eudragit S o mez--
clas de ambos. Eventualmente podrá diluirse.

Ejemplo: Núcleos con un diametro de 6 mm.; altura 3,4 mm. y
0,15g. de peso. Cantidad de laca, calculada de la tabla para 25 ---

mg/cm² 2,00 Kg de nucleos. Diluir 1,0 Kg. Eudragit S (acetona) y -
1,0 Kg. de isopropanol.

La laca se agrega en unas 20 aplicaciones (150 g. por aplicación) a los núcleos en rotación, que deberán encontrarse a la -- temperatura ambiente, repartiendola bien con la mano. Cuando las - grageas comiencen a pegarse, mediante un tamiz se añade estearato- de magnesio a las paredes del bombo, hasta que los núcleos dejen - de pegarse. A los núcleos que se están secando, se les añadirá po- co estearato de magnesio. Antes de que la laca se haya secado to-- talmente se separarán los núcleos con la mano.

Se necesitan de 40 a 50 g. de estearato de magnesio por --- aplicación. Se sopla aire caliente hasta que los núcleos hayan al- canzado la temperatura ambiente. Este proceso se repite cuantas -- veces sea indispensable.

Capas protectoras simples sobre comprimidos y grageas: La - obtención de capas protectoras simples se efectua en principio de- la misma manera que se describió anteriormente para las capas de - laca resistentes al jugo gástrico, siendo el trabajo y el tiempo - mas reducidos como resultado de la menor cantidad de laca y consi- guientemente, del menor número de capas aplicar. Generalmente ya - no se necesita espolvorear, especialmente, cuando se emplea Eudra- git E. Para evitar la abración de los comprimidos en la maquina de envasar, se emplea una capa protectora de aproximadamente 2mg/cm²- de Eudragit E o Eudragit L.

Con una capa de 4 a 8 mg/cm² de Eudragit E se logra enmasca

rar medicamentos de sabor desagradables. Se prestará atención en -- no transportar polvo o granos a las capas superiores de laca. Por -- ello deberá quitarse el polvo después de las primeras aplicaciones de laca. Con 4 a 8 mg/cm² de Eudragit E se obtiene una protección -- contra los agentes atmosféricos. Con una película de Eudragit L de -- igual grosor, se protege todavía mejor de la humedad del aire.

Aislamiento de núcleos porosos: Los núcleos deberán calentarse previamente a 40-50°C, a ser posible. Según su resistencia a la abrasión, pueden ser rociados en marcha o bien --especialmente al -- principio-- cuando se encuentra inmobilizadas en el bombo, poniend--- dola cada vez brevemente en movimiento solo después de que la laca-- se haya secado; pudiendose también remover a mano. De vez en cuan-- do se pueden secar y calentar con aire caliente. Para evitar que -- la laca pueda penetrar en los núcleos, éstos deberán estar bien ca-- lientes y el chorro de pulverización no podrá ser demasiado denso.-- La cantidad de laca se mide de acuerdo con el proceso de trabajo y-- la porosidad de los núcleos. Con frecuencia resulta ventajoso em-- plear Eudragit L, diluido 1-2 partes de alcohol insopropílico o ace-- tona.

Los núcleos muy porosos que absorben una gran cantidad de -- disolventes se cubren preferentemente con una capa intermedia (jara-- be de azúcar talco) antes de alizar la laca.

Protección de núcleos higroscópicos: Generalmente se puede -- aplicar directamente sobre el núcleo 2 mg. de Eudragit L o E por -- cm². En núcleos muy higroscópicos se aplican dos o más capas de la--

ca, separadas por medio de capas intermedias de jarabes de azúcar/talco u otras capas neutras. Empleando eudragit L puede manifestarse una determinada demora de disolución en el jugo gástrico sin -- alcanzar por ello una completa resistencia al mismo.

Preparación de lacas coloreadas.-

Las capas de laca cloreadas deberán poseer, en lo posible, -- un elevado poder de recubrimiento, particularmente, cuando no se -- las aplica sobre una base completamente blanca. Podrán utilizarse -- como colorantes dióxido de titanio, óxidos de hierro (pardo, ama-- rillo, rojo) y aluminio en polvo. También pueden utilizarse lacas -- a base de colorantes orgánicos; sin embargo, para que su poder de -- recubrimiento sea suficiente, habrán de elaborarse con dióxido de -- titanio. La parte de pigmento deberá ser aproximadamente igual o -- doble de la parte sólida de laca. Es imprescindible obtener una -- buena suspensión de los pigmentos mediante un molino de bolas o de -- rodillos. La mejor distribución sobre los comprimidos se logra por -- pulverización. La solubilidades de las lacas pueden ser influencia -- das por las materias auxiliares de la laca en la preparación de -- las fórmulas de los colores. Preferentemente se emplea Eudragit E. La adición de una pequeña cantidad de polietilenglicol facilita -- la elaboración.

Como ejemplo de una buena formula de elaboración en el pro -- cedimiento por pulverización se indica la siguiente: (Ref. 15)

Eudragit	20,0
Dióxido de titanio Rn_5^6	2,5

Polietilenglicol 5/6000	0,5
Pigmentos de color	1,5
Talco	5,0
Alcohol insopropilico	70,0
Agua	1,0

Cantidad de laca por aplicación. aproximadamente 8,0 mg de Eudragit E/cm².

Capa de estabilización brillante.-

La capa de fondo sobre la cual se aplica la laca tiene que estar lisa. No deberá emplearse ni grasa ni aceite. El brillo de capas de cera se refuerza haciendolo resistente al tacto. La cantidad de 1 1/2 mg de Eudragit E/cm², calculada para cada capa de laca se da toda una vez a los núcleos en rotación. Distribuyendose bien. Tan pronto se observe que los núcleos no se pegan mas, se para el bombo. Para evitar que los núcleos se peguen, se sopla aire y durante 10 minutos se da una vuelta al bombo cada 1/2 minuto. Luego se extienden los nucleos sobre bandejas dejandoles unas tres horas a una temperatura de 40°C y otras 10-20 horas más, a temperatura ambiente.

Como laca final para grageas de azucar podrá emplearse la mezcla siguiente:

1 parte de cera de carnahuba o de cera "E" fabricada por la casa Hoechst.

5 partes de Eudragit E.

10 parte de cloroformo o cloruro de metileno.

Se procede de la misma manera, indicada anteriormente.

LA PRESENTACION DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULAS DE RESINAS ACRILICAS PARA TENER LIBERACION REGULADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS:

Hay varios procedimientos para preparar los comprimidos con cubierta y que presenten superficie impecable. Los polimetacrilatos usados como barnices permiten la liberación del principio activo en función del lugar y el tiempo, gracias a las propiedades de solubilidad y de permeabilidad de las películas. Para la coloración de la película se recomienda el empleo de pigmentos, de preferencia bio--xido de titanio como pigmento blanco y los colorantes permitidos para alimentos como pigmentos de color. Las películas de metacrilatos son fáciles de pulir.

Los autores han presentado las fórmulas detalladas para la fabricación de pastillas para chupar, de comprimidos cubiertos solubles en estómago y de cubiertas tropicalizables, de cubiertas gastroresistentes y de comprimidos cubiertos para producir liberación retardada del principio activo.

INTRODUCCION: Los revestimientos por películas sirven para mejorar las cualidades de los comprimidos:

- 1.- Resistencia a la abrasión.
- 2.- Estabilidad durante el almacenaje.
- 3.- Aspecto.
- 4.- Diferenciación.
- 5.- Gusto y tolerancia.

La liberación del principio activo puede ser controlada por el material usado en el revestimiento, el revestimiento no impide--

impreción y no oculta las ranuras que permite fraccionarlas.

Las propiedades de desintegración se determinan por el tipo de barniz. Escogiendo el diluyente apropiado y modificando la velocidad de pulverización, se puede adaptar esta formula a procesos diferentes: (Ref 20)

SUSPENSION DE BARNICES PIGMENTADOS: (materia sólida \pm 16%)

Solución de barniz (a 12.5% \pm).....	800 g.
Suspensión de pigmentos (a 30% \pm).....	1 000 g.
Diluyente.....	<u>700 g.</u>
	2 500 g.

COMPOSICION DE LA SUSPENSION DE PIGMENTOS:

Talco/estearato de magnesio.....	160 g.
Bioxido de titanio/pigmentos de color.....	125 g.
Carbowax	15 g.
Agua	30 g.
Isopropanol.....	<u>670 g.</u>
	1000 g.

----- Comenzar con; homogenizar en isopropanol el talco o el estearato de magnesio así como los pigmentos. Para ésto, emplear un agitador o un molino coloidal dentado a alta velocidad o un sistema de dispersión parecido.

----- Añadir en seguida el carbowax disuelto en agua y proceder con cuidado a una nueva homogenización.

----- Añadir inmediatamente antes del empleo la solución de barniz y el diluyente.

----- Para preparar la solución de pigmentos emplear de preferencia el isopropanol.

----- Para disolver los barnices y para diluir la suspensión de barnices pigmentados emplear: sea el isopropanol, acetona o cloruro de metileno. Llegado el caso se puede usar metanol, etanol, cloroformo, así como mezcla etanol-agua e isopropanol-benceno.

La suspensión de barnices coloridos diluidos no es muy estable para evitar la sedimentación de los pigmentos es necesario agitar constantemente durante la pulverización. La suspensión de barnices pigmentados mencionado en la fórmula de base es a 16% y contiene 4% de sustancia seca de barniz y 12% de otras materias sólidas. Si se diluye la suspensión para obtener una concentración total 8-10% la pulverización es más fácil porque entonces la suspensión es menos viscosa y se reparte de manera más regular.

EJEMPLOS DE APLICACION:

1.- Sustancias solubles en presencia de tialina (boca);

La fórmula ha sido puesta al punto sobre todo en vista a la fabricación de pastillas para chupar, el pH de la saliva es neutro o poco alcalina, si bien que una capa delgada de Eudragit (\pm 1 mg de sustancia seca de barniz/cm²) se disuelve en 1 ó 3 minutos; se puede aromatizar la película por adición de sacarina sódica, de mentol o de vainilla. Tal aroma añadido no persiste mucho tiempo.

2.- Cubiertas para climas tropicales:

El Eudragit L es poco permeable al vapor de agua, resiste a temperaturas elevadas y a proporciones elevadas de humedad atmos-

férica. Las cantidades indicadas en la fórmula "B" no bastan para asegurar un recubrimiento resistente al jugo gástrico. La desintegración del compuesto en jugo gástrico puede ser lenta cuando se trata de núcleos poco susceptibles de incharse. En éste caso es cierto que los principios activos se liberan en el medio intestinal neutro o debilmente alcalino en el caso más desfavorable.

3.- Cubiertas impermeables al sabor y gastrosolubles:

Para preparar tales cubiertas se emplea Eudragit E se disuelve en medio a pH inferior a 4 lo que asegura una desintegración rápida de los comprimidos en el estómago. Como las películas de Eudragit E son insolubles en la saliva, el mal sabor del medicamento no se percibe. Al cabo de 5 a 10 minutos la película se dilata y se vuelve permeable al agua, pero éste tiempo fué suficiente para enmarcar el mal sabor de la ingestión. Por otra parte puede ser cierto que la desintegración se producirá rapidamente, lo mismo si el pH pasa de 4 . Por esta razón el ensayo de la desintegración "in vitro" debe hacerse no solo en jugo gástrico artificial sino tambien en agua.

En cuanto a comprimidos plasebos empleados al curso de nuestros ensayos ellos se desintegraron en 30 seg. cuando no estan cubiertos. Por el contrario los comprimidos con película según la fórmula "C" se desintegraron en 3 min. al máximo en jugo gástrico y 15 min. máximo en agua.

Estos valores no han sido sobre pasados en el curso de los ensayos de conservación que durarian al menos 4 meses. Estos ensa--

yos fueron efectuados a 55°C y 37°C con éste último caso una humedad relativa de 80% en lo que concierne a dureza Stoct, esto sería en primer lugar de 4.5 y subiría en seguida a 4.7 . Durante el almacenamiento en seco a temperatura menos de 55°C permanecería prácticamente constante.

Cuando la temperatura era de 37°C y la humedad relativa de 80% la dureza Stoct bajaba a 2.6. Los compuestos comprimidos se pegaban los unos a los otros pero se podían separar fácilmente sin dañar la cubierta.

Gracias a la adición de talco y pigmentos mencionados en la formula "C" el caracter pegajoso de la película Eudragit E disminuye mucho y su permeabilidad al vapor de agua se reduce a 1/3. Por lo tanto éstos compuestos eran estables en climas tropicales, siempre que su contenido no sea higroscopico, y el empaque exterior o envase sea impermeable. Para los casos difíciles recomendamos el Eudragit L. Cuando el sello de tales productos en hojas de material plástico, es necesario descontar una cierta cantidad de vapor de agua dentro. Por ésta razón importa que el ensayo de estabilidad sea efectuado en el envase mismo.

4.- Cubiertas gastroresistentes y enterosolubles:

Los barnices de resinas acrílicas Eudragit L y S están constituidos por partes diferentes de ácidos metacrílicos, por formación de sales sobre los grupos carboxílicos libres, que provocan la disolución de las películas en el medio neutro o poco alcalino del intestino y por otro lado asegura la resistencia de la película

al jugo gástrico. En cuanto al Eudragit L (índice de acidez: 310) comienza a disolverse a pH de 6 y su disolución se acelera rápidamente cuando el pH crece. Así se obtiene que los núcleos cubiertos se disuelven lo mas rápidamente posible en las partes superiores -- del intestino delgado. Por lo que respecta al Eudragit S (índice -- de acidez: 190), éste no se disuelve a pH 7 y es menos rápido que - el Eudragit L; por ésto la desintegración del compuesto no se produce en partes inferiores del intestino. Los medicamentos de liberación retardada del principio activo se tratará en forma detallada.

Señalamos todas las veces que la resistencia al jugo gástrico no es asegurada a condición de usar "Eudragit L" y que se debe - evitar todo retardo inútil de la desintegración puesto que las partes inferiores del intestino la reabsorción de medicamentos es mucho menos satisfactoria que en partes superiores.

5.- Películas que permiten una liberación retardada de principio activo:

Una liberación retardada en función de pH es obtenida por películas resistentes al jugo gástrico. Es verdad que el ritmo de éste proceso varia pues depende de la velocidad por la que el comprimido pasa por el estómago. Esto asimismo depende de la alimentación ejercicio y disposición individual, las variaciones pueden ser reducidas si los comprimidos son tomados al mismo tiempo que la alimentación.

Cuando el medicamento pasa de estomago-intestino al pH del - medio cambia rápidamente, puesto que el pH entre 2-4 sube a 5.5- --

6.5 por el contrario el aumento del pH entre partes superiores e inferiores de intestino no tiene caracter gradual.

El pH de la sangre 7.5 que es valor límite. En el medio intestinal se puede obtener liberación retardada del principio activo en función del pH. empleando el Eudragit S. Este barniz resiste también al jugo gástrico y no se disuelve en pH superior a 7 la disolución del Eudragit L; mezclando las dos substancias se puede obtener valores intermedios.

Las cubiertas permeables de tipo Eudragit retard permite obtener liberación retardada del principio activo independiente del pH (9).

En este caso los principios activos hidrosolubles pueden ser disueltos por el agua que penetra al interior del comprimido cubierto y se difunden al exterior, es igualmente posible, que por continuación del hinchamiento de ciertos adyuvantes el recubrimiento se rompe con cierto retardo.

Evidentemente las cubiertas simples de compuestos normales no permiten estabilidad mecánica limitada, sobre todo si se han hinchado. En estos casos la liberación del principio activo deberá ser terminada en 2-4 hr. Las cubiertas permeables de comprimidos a armaduras ofrecen mas seguridad. Este sistema permite obtener periodos de liberación prolongada; la armadura del comprimido no cubierto debe ser por si sola 2/3 del retardo de la acción medicamentosa.

EMPLEO DE DISPERSIONES ACUOSAS DE MATERIALES PLASTICOS PARA RECUBRIMIENTO DE FORMAS FARMACEUTICAS.

Las dispersiones acuosas de materiales plásticos son obtenidas por polimerización, ellos contienen los polímeros dispersos de una masa molecular $\pm 100,000$ bajo forma de partículas de latex esféricas de un diametro del orden de 1 micra o menos. La estabilidad de éstas dispersiones puede ser afectada por los adyuvantes así como por las variaciones térmicas o mecánicas bastante importantes; - ésto produce una coagulación que vuelve la dispersión inutilizable para la formación de película de recubrimiento. En condiciones particulares se registra la formación de una película por la aglutinación de partículas de latex que debe ser tomada en consideración.

Los productos a base de acrilatos puestos al punto para las necesidades farmacéuticas convienen para la preparación de comprimidos y otras formas farmacéuticas recubiertas, las películas de barniz llevan una función de protección, pero pudiendo igualmente ser utilizable para dirigir la liberación de principios activos medicamentosos en el organismo. Dos principales tipos de dispersión son descritos en detalle. La dispersión Eudragit E 30 D es empleada con los adyuvantes hidrosolubles y algunas veces con los pigmentos coloreados, para confeccionar las películas cubrientes que se degradan rápidamente o de revestimiento permeable que permite una liberación retardada del principio activo. La dispersión Eudragit L 30 D da los revestimientos gastroresistentes que se disuelven en el intestino delgado a un pH igual o superior a 6. Las dos disper--

siones pueden ser tratadas no solamente despues de los métodos de recubrimiento usuales en una turbina, sino también en los métodos modernos especiales (proceso de cama fluidificada, proceso de tubo de inversión, proceso Accela-Cota); La ausencia de los disolventes organicos y la ausencia casi total de la tendencia a pegarse - facilita la manipulación de éstos nuevos productos.

Dispersiones acuosas de resinas acrílicas para uso farmaceutico:

Las aplicaciones farmacéuticas - posibles y parcialmente -- ya realizables- de dispersión de material plástico se extiende a - los dominios siguientes: adhesivos para formar los apósitos o fi-- jarlos sobre la piel; pomada, o spray para oclusión de las heri-- das, algunas veces en asociación con principio activo, debe ser -- puesto en contacto diferido con la piel. Lociones acuosas no gra-- sosas para fricciones obtenidas por absorción del principio acti-- vo sobre partículas de latex con coagulación consecutiva, para ha-- cer posteriormente los productos retardados (suspensión, comprimi-- dos). Administración directa por vía oral o por vía parenteral de-- dispersiones acuosas de materia plástica las moléculas de princi-- pio activo siendo absorbido por las partículas de latex o estando-- químicamente ligadas.

La utilización sin duda la mas importante de las dispersio-- nes acuosas en la tecnología farmacéutica consiste en la prepara-- ción de formas farmacéuticas sólidas tales como: comprimidos, gra-- geas, capsulas, granulados, pildoras, polvos de principio activo,-

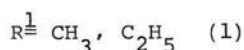
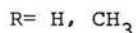
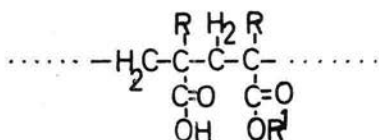
etc. para administración por vía oral. Esto trata también de cubrir éstas formas que tendrán las dispersiones de material plasticas con principios activos o aún de preparar éstos últimos en vista de su división, estabilización, granulación, pildorización, compresión -- etc. Cuando se le mezcla directamente con las dispersiones de materias plásticas, con el material finamente dividido o cuando éstas dispersiones están incorporadas en un todo; la coagulación interviene después de un tiempo mas o menos largo lo que puede presentar -- una ventaja para la compresión de granulados.

Las resinas acrílicas de éstos solventes orgánicos, especialmente puestos al punto para las aplicaciones farmacéuticas son conocidos despues de largos años como material de recubrimiento de -- formas farmacéuticas, ellos pueden tambien ser preparados como dispersión acuosa, se tiene una practica satisfactoria concerniente -- al recubrimiento de formas farmacéuticas con éstas dispersiones. -- El objetivo perseguido es obtener una película de barniz continua -- envolviendo la forma farmacéutica para protegerla contra las influencias del medio exterior. La película de barniz debe permitir liberar el principio activo en el organismo de manera segura y eficaz la posibilidad de medir ésta liberación con la ayuda de barnices -- acrílicos ha sido descrita recientemente con detalle. Un revesti--- miento con las características de solubilidad requeridas (principalmente en función del pH) es esencialmente un barniz gastroresistente y enterosoluble, es decir soluble mas o menos bajo pH 6 esto puede ser utilizado principalmente para recubrimiento de pastillas su-

blinguales, la saliva tiene los valores de pH superiores a 6.

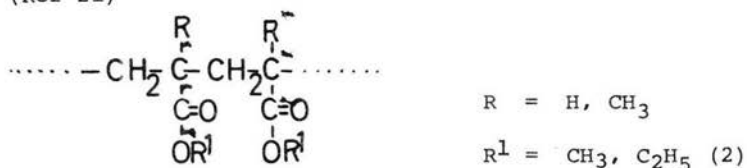
Nosotros hemos elaborado a éste efecto una dispersión correspondiendo a Eudragit L, con nombre comercial de Eudragit L 30 D. En la nueva nomenclatura de productos Eudragit, la cifra indica la dosis de sustancia seca y la letra D indica la forma de aplicación -- "dispersión".

La dispersión Eudragit L 30 D contiene 30% de sustancia seca y más 3% de triacetina como plastificante. Las partículas de latex se componen de poli-meta-crilatos de estructura fundamental: -- (Ref 21).



Los grupos carboxilo que ellos contienen aseguran, gracias a la formación de sales, la solubilidad del barniz en el medio neutro ó debilmente básico del intestino delgado, es decir a un pH -- igual o superior a 6. En el estómago se encuentran los valores de pH comprendidos entre 2 y 5. La mayor parte de los medicamentos -- deben a éste nivel disgregarse lo mas rapidamente posible y liberar sin retardo el principio activo, ésto da que la administración por vía oral, el tiempo de estancia del medicamento en la cavidad bucal es generalmente inferior a un minuto, todas las cubiertas hidrosolubles o hidrífilas pueden ser utilizadas. La protección debe cubrir sobre todo el periodo de fabricación, embase y almacenamiento. Bajo el nombre de Eudragit E 30 D nosotros hemos visto que pa-

ra tales recubrimientos definitivos una dispersión con caracterfsti-
cas de desintegración no específicas en cuanto a la utilización del
Eudragit E bien conocido. (Dispersión Eudragit E 30 D, preparación-
de sales 2837). Mientras que la dispersión L 30 D corresponde en lo
que concierne a su estructura Química a Eudragit L bien conocida --
la dispersión de Eudragit E 30 D está desprovista de los grupos bá-
sicos del barniz Eudragit E soluble en el jugo gástrico. Este bar-
niz se encuentra en el comercio bajo la forma de solución 12.5% en-
isopropanol 1/acetona (Eudragit E 12.5) y bajo forma de granulado -
(Eudragit E 100). La dispersión de Eudragit E 30 D tiene sin embar-
go la misma estructura fundamental característica de los polimeta--
acrilatos y contiene como monómero los esteres neutros bien conoci--
dos .(2) (Ref 21)



El barniz obtenido a partir de la dispersión de Eudragit E-
30 D no se disuelve en el estómago por formación de sales, si se -
quiere obtener disgregación de la cubierta en éste órgano es nece-
sario añadir al barniz los aditivos hidrosolubles o hidrófilos ta-
les como: Lactosa, azúcar, poliwax, almidón, polivinilpirrolidona,-
etc. Sin añadir ésto el barniz no presenta una débil permeabilidad
al agua, incluso una tendencia reducida a la desintegración con --
ésto, de suerte se obtiene los recubrimientos de retardo.

Se puede sacar provecho de manera sistemática para preparar

los productos retardados. En particular la adición de sustancias-hidrófilas generadoras de películas, tales como el alcohol polivinílico, el poli-wax, la polivinilpirrolidona da los recubrimientos-elásticos que se hinchan por lo cual se puede regular la permeabilidad para la dosis en polímeros hidrófilos.

La buena tolerancia biológica de las resinas acrílicas teniendo la composición indicada mas arriba es conocida despues de - largo tiempo, estos estudios toxicológicos suplementarios lo han-- confirmado en lo que consierne a las dispersiones en cuestión. Los barnices Eudragit no son absorbidos por el organismo, ellos atraviesan el tracto digestivo y son eliminados sin ser modificados, - su estabilidad es tal que la luz, el aire, el agua, la segregación - gastrica y las agresiones microbiológicas aseguran buena parte de la conservación de sus propiedades durante el almacenamiento de -- productos envasados y por otra parte la constancia en los tiempos- de liberación del principio activo en cuanto a la administración - terapeutica.

Ejemplos de utilización de dispersión acuosa de materias -- plásticas.-

Dispersión Eudargit E 30 D para comprimidos cubiertos a --- degradación rápida:

Formula base (cantidad para 10 Kg. de comprimidos).- (Ref.-

21)

Eudragit E 30 D	500 g.
suspensión colorida	1000 g.



Lactosa.....	200 g.
Agua	<u>300 g.</u>
	2000 g.

La suspensión del colorante cuya composición será indicada-
mas adelante es finamente dispersada con la lactosa y el agua, se-
tritadura con el mortero (Ultra-Turrax, etc.) al día siguiente ésta-
mezcla es rápidamente vertida con agitación rápida al Eudragit E -
30 D; de éste modo queda listo para su empleo y por lo tanto debe-
ser utilizada al mismo día.

La adición de lactosa está destinada a asegurar una permea-
bilidad suficiente de la capa de barniz del mismo modo una desinte-
gración rápida de los comprimidos. En presencia de núcleos que se-
desintegran difícilmente se puede doblar la cantidad de lactosa. -
La proporción de la suspensión del colorante puede ser también au-
mentada para mejorar el color, pudiendo aumentar así el poder cu-
briente.

Las suspensiones de colorantes tales como las que han sido -
recomendadas para el recubrimiento por el barniz Eudragit E en los-
solventes orgánicos, pueden igualmente ser utilizados cuando se --
emplea el agua. Las cantidades de talco, bioxido de titanio y el--
colorante pigmentado (barniz cloreado) pueden ser variados según -
el poder cubriente y la intensidad del color deseado.

Suspensión de pigmento colorido:

Talco	150 g.
Bioxido de titanio + Pigmento	100 g.
Colorido	

Polywax 5-6000	15 g.
Tween 80	10 g.
Agua	$\frac{725 \text{ g.}}{1000 \text{ g.}}$

Para disminuir la formación de espuma añadir algunas gotas de una emulsión de silicones (por ejemplo: emulsión anti-espuma de los silicones ASE2, Wacker-Chemie, Munich).

La emulsión tween 80 mejora la compatibilidad entre la suspensión del colorante en la dispersión de suerte que en condiciones normales la estabilidad es suficiente; en caso, de existencias particularmente elevadas el Tween 80 puede ser reemplazado como estabilizador por la carboximetilcelulosa (por ejemplo: Tylose C 10, -- 20 g.). Previa disolución por agitación de los productos en una parte de la cantidad de agua prescrita (200 g. mas o menos)

1.- Procedimiento en tubo de inmersión:

El modo operatorio de éste procedimiento sin aislamiento previo de los núcleos, es un ejemplo de su utilización por 80 Kg. de núcleos de comprimidos en una turbina, son expuestos en el primer artículo del mismo fascículo.

2.- Procedimiento sobre cama fluidificada: (Glatt WSLD 5)

Para 5 Kg. de comprimidos, tomar 1000 g. de suspensión de barniz colorido descrito arriba, precalentar los comprimidos durante 7 min. mas o menos a la temperatura de 70°C. el aire en rotación a baja velocidad (válcula de salida de aire 0.1) y aplicar en seguida la dispersión del barniz colorido con una sobre presión de 1.5 --

atm a una velocidad de atomización de 30 ml/min. (bomba cuyo so-
plete, 5 t/min, valvula de salida de aire en posición 2). Después-
 de 35 min. mas o menos la aplicación del barniz para terminado. Pa-
 ra el pulimiento pulverizar en seguida 200 g. de una solución acuo
 sa al 10% de poliwax 600, secar durante 5 min. mas o menos, el ---
 calentamiento se detiene hasta que la temperatura del aire caliente
 desciende a 35°C mas o menos. Hacer secar los comprimidos recubier
 tos en estufa a 40-60°C durante la noche.

3.- Pulverización de comprimidos en una turbina (10Kg.)

Proceder en principio al aislamiento de los núcleos sensi--
 bles al agua y vertir 100 g. de Eudragit E 12.5 (solución en 12.5%
 de isopropanol/acetona) y precalentarlos a 30°C mas o menos. Pul--
 verizar en seguida durante 10 - 15 seg. 50 - 100 ml de dispersión-
 del barniz colorante secar durante 90 - 120 seg. con el aire ca--
 liente a 70 - 90°C. La llevada del aire caliente puede no ser dete
 nida durante la pulverización si no interfiere con el tipo de dis-
 persión; si se le puede pulverizar continuamente, disponer la ----
 llevada de aire de tal manera que el tiro de la dispersión lleve -
 a los comprimidos al estado suficientemente húmedo y que no haya---
 desecación de la dispersión del barniz colorido durante la pulveri
 zación (se observa en éste caso una abración mas fuerte de la capa
 del barniz) hacia el fin de la operación el aporte del barniz pue-
 de ser aumentado. Para la igualación y el pulimiento detener tem--
 poralmente el aire de secado, y dejar a los nucleos volver durante
 algún tiempo al estado húmedo. En fin insuflar de aire caliente --

por 15 min. y dejar a 40 - 60°C durante la noche.

RECUBRIMIENTO PERMIABLE DE ACCION RETARDADA:

No es posible dar una fórmula general detallada para la confección de formas farmacéuticas en liberación retardada del principio activo; los detalles de la liberación y las características de solubilidad requeridos son muy variables, una fuerte dosis de colorante en lactosa, en almidón, en celulosa y en otros coadyuvantes similares por el efecto de estilización de la película en el agua. Por el contrario la adición de polímero soluble en agua generadores de película tales como: alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, el poli-wax, etc. en asociación con la dispersión de Eudragit E 30 - D, dan las cubiertas elásticas. La permeabilidad de la cubierta --- puede estar influenciada por la cantidad y la naturaleza de sus adyuvantes. Los principios activos son entonces liberados con efecto retardado, es decir, que el agua difusa en principio en el núcleo - que contiene los principios activos, disuelven estos en el interior de la envoltura de barniz lo que les permite en definitiva difundir hacia el exterior. El mecanismo de liberación presupone una cierta solubilidad de los principios activos en el agua. En principio las mismas reglas son aplicables a las cubiertas hechas a partir de la dispersión acuosa de materias plásticas. En general se obtienen añadiendo a la dispersión Eudragit E 30 D sustancias hidrófilas generadoras de película a razón de 20-50% (en término de sustancia seca del barniz) de las envolturas suficientemente permeables de comprimidos o granulados por otro lados es posible adaptar los detalles -

de liberación a los valores requeridos variando en espesor de la capa.

Para 10 Kg. de comprimido, granulados de principio activo, -- etc. se utilizará: (Ref. 21)

Eudragit E 30 D	500 g.
Subs. hidrófilas generadoras de película (sol. acuosa al 10-25%).	500 g.
	<hr/> 1000 g.

Vertir rápidamente agitando la solución acuosa de la sustancia hidrófila generadora de película en dispersión y aplicar después los procedimientos descritos antes, sobre las formas farmacéuticas -- a recubrir. Las capas coloridas a éste efecto son obtenidas mezclando la suspensión del colorante (dicho mas arriba) se puede así aplicar en principio una película de barniz retardado incoloro, luego -- el revestimiento colorido.

Es conveniente mencionar igualmente las posibilidades de granulación a la ayuda de la dispersión Eudragit E 30 D o impresión de granulados para la compresión de comprimidos de una capa plastica. -- Se puede tambien aplicar sobre éstas últimas capas a efecto de retardar y mejorar las características de liberación a retardo.

DISPERCION EUDRAGIT L 30 D PARA CUBIERTAS DE EFECTO RETARDADO
GASTRORESISTENTES Y ENTEROSOLUBLES:

Diluir con el agua a razón 1:1 la dispersión Eudragit L 30 D que contiene 30% de sustancia seca del barniz y 3% de triacetina -- como plastificante. Se puede usar generalmente sin otra adición, -- pudiendo obtener cubiertas incoloras.

1.- Recubrimiento de comprimidos en una turbina (10 Kg.).- Proceder al aislamiento previo de los núcleos sensibles al agua para una doble impregnación de 100 ml. de Eudragit L 12.5 P (sol. en isopropanol 12.5% de substancia seca del barnix y 1.5% de dibutilftalato como plastificante) para 10 Kg. de comprimidos para -- secar intercalar aire caliente. Precalentar en seguida los núcleos a 30°C mas o menos aplicando el aire caliente a 70° - 90°C y -- vertir mas o menos 2000 ml. de dispersión aciosa diluida con agua (a 15-20%) en porciones de 50 - 100 ml. en frio a los comprimidos en rotación despues de haber dejado la dispersión repartirse durante 10 - 30 seg. secar y luego repetir la operación; hacia el -- final de la operación las porciones pueden ser aumentadas. En el -- final aplicar el aire caliente durante 10 min. mas o menos y -- terminar secando en una estufa a 40-5-°C.

2.- Pulverización en una turbina.- (10 Kg.)

Despues de aislar previamente los nucleos; pulverizar durante 10-20 segundos 50-100 ml. de dispersión acuosa diluida (a -- 15% más o menos) sobre los núcleos precalentados a 30°C mas o -- menos luego secar con aire caliente. Despues de haber utilizado mas -- o menos 1/3 de la cantidad total, pulverizar de una manera mas -- denza y dejar repartirse durante 10-20 seg. cada vez. Para termi -- nar, secar como se hace habitualmente.

3.- Procedimiento sobre lecho de fluidificación (Glatt WS-LD 5).- 5 Kg. de comprimidos son precalentados a una temperatura -- con el aire caliente de 60-70°C. La mezcla es pulverizada. (Ref.- -- 21).

Dispersión Eudragit L 30 D	600 g.
Talco	30 g.
Agua	<u>870 g.</u>
	1500 g.

Velocidad de pulverización mas o menos 100 ml./min. con una sobre presión de 1.5 atm. durante 15 min. mas o menos. La adición de talco mejora la estabilidad del recubrimiento por el fuerte manejo mecánico, de la cama fluidificada; si ha pesar de ésto los --- comprimidos se rompen sobre los bordes, volviendose así insuficientemente resistentes al jugo gástrico, aumentar la cantidad utilizada y atenuar el efecto de rotación de la turbina disminuyendo el orificio de entrada de aire sobre todo el fin de la operación. El secado sobre cama fluidificada no debe durar mas de 5 min. mas o menos; la rotación de la turbina será mas debil (valvula de salida de aire 1-2); secar al aire o en estufa a 40-50°C.

RECUBRIMIENTOS COLORIDOS GASTRO-RESISTENTES.-

Es igualmente posible de utilizar los colorantes con la dispersión Eudragit L 30 D. Esta presenta gran interes para las cubiertas definitivas que deben resistir al jugo gastrico, así como para las pastillas para chupar y para las envolturas resistentes al clima tropical, para lo cual la acción protectora de otras sustancias generadoras de película no es suficiente. La dispersión Eudragit L 30 D presenta en principio una estabilidad un poco menor que la dispersión Eudragit E 30 D en presencia de cloroantes. La adición de estabilizadores y las fases de preparación se deben res

petar rigurosamente. Se pueden emplear como estabilizantes notoriamente: la polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25), la bentonita (por ejemplo: Veegun F) y Tween 80. He aquí una fórmula que conviene para los procesos descritos mas arriba: (Ref. 21)

Dispersión de barniz colorido:

Eudragit L 30 D	500 g.
Suspensión de color	<u>1500 g.</u>
	2000 g.

Suspensión de color (a 25%).-

Talco	160 g.
Bioxido de titanio+pigmento colorido ...	150 g.
Kollidon 25	10 g.
Tween 80.....	50 g.
Agua	<u>1130 g.</u>
	2500 g.

En lugar de Kolidon 25 y de Tween 80 se puede también utilizar 30 g. de Veegun F y de Poliwax 6000. La suspensión del colorante es finamente dispersada un día anterior antes de usarse si es -- posible (moler triturar) y verter rápidamente a la dispersión de Eudragit L 30 D. No utilizar agitadores de rotación rápida. Emplear la mezcla el mismo día.

CONCLUSIONES

Basándome en los datos obtenidos por la bibliografía consultada puedo concluir que: La aplicación de metacrilatos en el recubrimiento de grages es provechoso por la selectividad de disolución a cambios del pH en el sitio de absorción, ésto hace que el principio activo no sea alterado antes de su absorción por los cambios ovios que ocurren en su recorrido por el tracto gastrointestinal como son: Temperatura, pH, ect. y hace que el principio activo sea liberado en el sitio preciso de absorción sin ninguna degradación anterior.

La cubierta tiene por lo tanto un importante papel protector hacia el fármaco y el paciente, por ser dicha cubierta eliminada sin sufrir ningún cambio durante su recorrido por el tracto gastrointestinal.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1.- The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
Lachman, L. Ph D. and Co.
Lea & Febiger
U.S.A. (1970)
- 2.- The Pharmaceutics of Costing Tablets by Compression
Windheuser, J. and Cooper, J.
Journal of the American Pharmaceutical Association
45, (8), 542-45, 1956
- 3.- The art of compounding
Jenkins, G.L.; Francke, Don E.; Brecht, A.E.; Sperandio
J.G.
Ninth Edition
Mc Graw- Hill Boob Company, Inc.
U.S.A. (1957)
- 4.- New approach to development and manufacture of enteric-
compression coating
Journal of Pharmaceutical Sciences
55(3); 335-340; 1966.
- 5.- Problemas de la industria farmaceutica con investiga--
ción propia.
Jack Cooper
U.S.A 1969
- 6.- Influence of sunscreening agents on color stability of

- tablets coated
with certified dyes I
Hajratwala, B. R.
Journal of Pharmaceutial Sciences
63(1); 129-132; 1974.
- 7.- Variables Involved in a automated tabled- coating sys--
tem.
Allen. H.
Journal of Pharmaceutical Sciences
62(5); 818-820; 1973.
- 8.- Formula Modificantios in a solvent- free tablet film---
coat.
Tuerck, P.A. and Mc. Veau D.E.
Journal of Pharmaceutical Socience
62(9); 1534-1537; 1973
- 9.- Polimeric Pharmaceutical Coating Materials II
Lappas, L.C. and Mc. Keehan, W.
Journal of Pharmaceutical Sciences
53(7); 818-821; 1967
- 10.- Dicotyl Sodium sulfosuccinate tablet coating
Schalker, W.L. and Vincent, M.C.
Journal of Pharmaceutical Sciences
53(7); 818-821; 1964.
- 11.- Coating
Swann, M. H.; Adams, M.L. and Esposito, G.G.
Analytical Chemistry

- 45(5); 39-43; 1973
- 12.- Present of Pill coated
Lehmann, K.
Labo- Pharma-Probl. Tech
21(219); 59-66; 1973
- 13.- Polymer coating of tablets versatile technique
Lehman, K.
Mfg. Chem Aerosol News
45(5); 48-50; 1974.
- 14.- Use of aqueous plastic dispersion for coating
Lehmann, L.
Labo- Pharma- Probl- Tech.
22 (228); 57-62,65; 1974.
- 15.- Eudragit
Lacas para grageas
Romh & Haas Pharma GmbH
61 Darmstadt, Alemania.
- 16.- Formulation fo organic coatings.
Gaynes, N. I.; Danziger, G. N.; and Kinsler, F. C.
D. Van nostrand company, inc.
U.S.A (1967).
- 17.- Hot Organic Coatings
Seymour, R.B.
Reinhold Publishing Coporation
U.S.A (1959).

- 18.- Cellulosics
Paist, W. D.
Reinhold Publishing Copration.
U.S.A. (1958).
- 19.- Emploi de dispersions aqueuses de matieres plasti-
ques pour
l'enrobage des formes pharceutiques
Lehmann K. et Dreher, D.
Labo- Pharma (problems et Techniques)
22 (228); 57-62,&65; 1974 Paris.
- 20.- Les presentations de comprimés enrobes de pellicules
de resiones acryliques en vue d'une libération diri-
gée des principes actifs - Procédes divers de reve-
tement.
Lehmann, K.
LaboPharma (probles et techniques)
21 (219); 59-66; 1973 Paris.
- 21.- Polymer coating of tablets a versatile technique
Lehmann, K. (Rohn G. M. B. H. Darmstadt, Ger,)
Manufacturing Chemist and Aerosol News.
45(5); 48-50; 1974, London.
- 22.- Mathematical Model for Enteric Film Coating of tablets.

Dincer, s. and ozdumus, s.

Journal of Pharmaceutical Sciences

66(8); 1070-2; 1977, U.S.A.