



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS DEL
PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS DE UN
ANTIBIÓTICO DE ACCIÓN SISTÉMICA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

JANETTE HERNÁNDEZ GALEANA

TUTOR: Ma DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



CIUDAD DE MÉXICO AÑO-2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Maya Ruiz Georgina M**

VOCAL: **Profesor: Alpizar Ramos Ma. del Socorro**

SECRETARIO: **Profesor: Flores Marroquín Elsa**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Villanueva Martínez Angélica**

2° SUPLENTE: **Profesor: Jasso Martínez Carlos**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

ASESOR DEL TEMA: **PROFESOR MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

SUSTENTANTE: **JANETTE HERNÁNDEZ GALEANA**

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	3
2	OBJETIVO GENERAL	6
3	GENERALIDADES	7
3.1	VENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS	9
3.2	TIPOS DE RECUBRIMIENTO	12
3.2.1	Recubrimiento por compresión	13
3.2.2	Recubrimiento electrostático	14
3.2.3	Recubrimiento por fusión	15
3.2.4	Recubrimiento pelicular funcional	16
3.2.5	Recubrimiento pelicular no funcional	16
3.3	ESTUDIO DEL DISEÑO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO	17
3.3.1	Requerimientos de los núcleos para recubrir	18
3.3.2	El núcleo	20
3.3.3	La fuerza mecánica y la friabilidad	21
3.3.4	Capacidad de adhesión del recubrimiento a la tableta	22
3.4	FORMULACIÓN DEL RECUBRIMIENTO	24
3.4.1	CARACTERÍSTICAS DEL RECUBRIMIENTO PELICULAR	24
3.4.1.1	Viscosidad	24
3.4.1.2	Módulo elástico	25
3.4.1.3	Fuerza mecánica y grado de	25
3.5	POLÍMERO	26
3.6	PLASTIFICANTE	27
3.7	COLORANTES Y OPACIFICANTES	29
3.8	ANTIADHERENTES	30
3.9	SOLVENTES	31
3.10	EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO Y TECNOLOGÍA RECIENTE EN EL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS	32
3.11	TECNOLOGÍAS AVANZADAS EN EL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS	36
3.12	PARÁMETROS Y VARIABLES DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO	38

3.12.1	Parámetros del proceso de recubrimiento.	38
3.13	DESARROLLO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.	40
3.13.1	Carga del producto al bombo.	41
3.13.2	Selección de la velocidad del bombo adecuada.	41
3.13.3	Distribución del recubrimiento.	42
3.14	PUNTOS PARA TOMAR EN CUENTA PARA UN PROCESO DE RECUBRIMIENTO EXITOSO.	44
3.15	PROBLEMAS DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.	46
3.15.1	Rotura de las tabletas	46
3.15.2	Formación de gemelos (twinning).....	47
3.15.3	Erosión de la superficie del comprimido.....	48
3.15.4	Desgaste del borde del comprimido	49
3.15.5	Fisuras y pelado (peeling)	50
3.15.6	Resquebrajamiento de la película	51
3.15.7	Variaciones de color dentro del comprimido	52
3.15.8	Puenteo del logo	53
3.15.9	Secado por atomización/relleno del logotipo.....	54
3.15.10	Pegado y “Peeling”.	56
3.15.11	Piel de naranja.....	56
3.15.12	Variación de color entre los comprimidos	57
4.	DESARROLLO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.....	58
4.1	Materiales, materias primas y equipos	59
4.1.1	Materiales.....	59
4.1.2	Materias primas	59
4.1.3	Equipos y suministros	59
4.1.4	Especificación de los núcleos.....	59
5.	PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS DEL ANTIBIÓTICO	60
6	RESULTADOS OBTENIDOS	61
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	62
8	CONCLUSIÓN	64
9	BIBLIOGRAFÍA	65

1. INTRODUCCIÓN

La vía de administración oral es considerada la más utilizada para la administración de fármacos, principalmente por su comodidad, ya que no requiere ayuda de personal especializado para ser administrado y por ser de gran aceptación para el paciente.

El seguimiento de la calidad del diseño debe ser en la actualidad parte importante en la fabricación de las formas farmacéuticas sólidas, ya que su objetivo final es mejorar el control, el conocimiento y el desempeño continuo para entregar el fármaco en el lugar correcto, en el momento adecuado y en la concentración adecuada para que se logre el efecto terapéutico esperado.

Para que un producto farmacéutico cumpla con todos los atributos de calidad, es necesario tomar en consideración que durante la formulación de dicho producto se deben estudiar todas las variables que impactan su calidad, así como los parámetros que se consideren críticos en el proceso y las operaciones unitarias involucradas; en el caso particular de las tabletas, se debe considerar el proceso de granulación, mezclado, secado, tableteado y recubrimiento, por ejemplo.

La calidad de diseño es un esquema que demuestra que el proceso de fabricación desarrollado para el producto farmacéutico será el óptimo para que dicho producto cumpla con la necesidad del paciente, identificando primero el perfil del producto y después identificando los parámetros críticos medibles.[25]

Los excipientes y las diferentes etapas de la producción de un medicamento desempeñan un papel importante en la obtención de un producto farmacéutico que cumpla con sus atributos de calidad, ya que garantizará que el fármaco se libere en el lugar correcto, con la concentración adecuada y en el tiempo requerido.

Las formas farmacéuticas utilizadas en la vía de administración oral se subdividen en función de su estado físico, ya sean formas líquidas o sólidas, y ambas presentan ventajas e inconvenientes.

Entre las ventajas de las tabletas como formas farmacéuticas sólidas, se encuentran una mayor estabilidad química debido a la ausencia de humedad, evitan posibles problemas de incompatibilidad entre principios activos, enmascaran sabores desagradables y pueden regular la liberación de los principios activos.

Algunas de las desventajas de las tabletas son que pueden ser confundidas con dulces, no pueden ser administradas en pacientes que presenten problemas de deglución, o tengan síntomas como vómito o que se encuentren inconscientes. La formulación puede ser limitada en algunas ocasiones, pues grandes dosis no pueden ser formuladas en tabletas, además pueden existir problemas en la uniformidad de dosis para dosis bajas del fármaco, llevando a una baja biodisponibilidad de éste.

Garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos es un tema importante y ha obligado a la regulación farmacéutica en México a ser exigente y compleja, lo que implica que se cumpla con los estándares requeridos para tener la eficacia y el efecto terapéutico para el que fueron diseñados.

Alcanzar este nivel de calidad requiere que se cumplan con cada una de las etapas de fabricación de acuerdo con el diseño del producto, desde la fabricación hasta su comercialización, de tal manera que se obtengan medicamentos seguros, que estén disponibles en el momento en que se requieren y con la mínima variación entre lotes.

Entre las formas farmacéuticas sólidas orales destacan las tabletas que son recubiertas con una película polimérica, al que se le adicionan colorantes, ceras, opacificantes, plastificantes y que están dispersas en un vehículo, ya sea agua o algún solvente orgánico. Esta película polimérica no modifica su forma original y no incrementa considerablemente el peso de la tableta.

El proceso de recubrimiento de tabletas es considerado un proceso con nivel de criticidad alto, debido a que están implicadas diversas variables que se deben controlar, por lo que no se deslinda de la generación de defectos y fallas de calidad. Estos defectos pueden ser visuales o cosméticos para el caso de recubrimiento no funcional o bien defectos o fallas en la liberación del fármaco en el sitio blanco,

restándole el efecto terapéutico deseado para el caso del recubrimiento funcional, por lo que dichos efectos pueden mermar la aceptación por el paciente.

La mayoría de estos problemas pueden evitarse si se estudia exhaustivamente el diseño de la formulación del medicamento y el diseño del proceso de fabricación desde la etapa de granulación y tableteo de los núcleos.

El objetivo de tener un diseño efectivo del medicamento es investigar todos los aspectos de desarrollo del producto e identificar los atributos de calidad críticos y los parámetros centrales del proceso.

Los elementos clave del proceso de recubrimiento pelicular son, la formulación y el diseño del núcleo (al cual se aplica el recubrimiento), la formulación del recubrimiento y el proceso de recubrimiento, con todas las variables implicadas.

En el presente trabajo se describe el desarrollo del proceso de recubrimiento de tabletas de un antibiótico sistémico de acción sistémica, evaluando los parámetros críticos del proceso involucrados, además de realizar la capacitación del personal en el manejo y limpieza del equipo, de las pistolas y otros insumos.

2 OBJETIVO GENERAL

Establecer los parámetros críticos del proceso de recubrimiento pelicular en unas tabletas que contienen un antibiótico de acción sistémica.

3 GENERALIDADES

El proceso de recubrimiento en tabletas consiste en la aplicación de una película polimérica que se encuentra dispersa en una base acuosa u orgánica sobre una forma farmacéutica, ya sean pellets, tabletas, cápsulas de gelatina dura o microesferas. Esta aplicación de recubrimiento se realiza con el fin de formar una película delgada sobre el sustrato (pellets, tabletas, cápsulas de gelatina dura o microesferas) y que cumpla una función específica sobre éste mismo.[1]

Para el propósito de este trabajo, se describirá únicamente el proceso de recubrimiento de tabletas.

En el recubrimiento de tabletas, el material polimérico una vez disperso en agua o en algún solvente orgánico, es atomizado mediante una pistola hacia los núcleos previamente calientes (30°C-45°C), donde, a través de aire comprimido es aplicado en forma de gotas finas. En la medida que es aplicado el recubrimiento, las gotitas coalescen mediante capilaridad, formando una capa de polímero delgada. El proceso culmina con la evaporación del solvente y la consolidación de la película de recubrimiento. [4]

El recubrimiento de tabletas es un proceso complejo donde se deben controlar una serie de variables y parámetros críticos, por lo que es importante evaluarlos en el diseño de este para la obtención del producto terminado deseado.

Las tabletas se recubren por diversas razones, tales como, la mejora de la apariencia, permitir una fácil identificación, enmascaramiento de sabor u olor, protección del principio activo contra la humedad, el oxígeno o el entorno gástrico del estómago, separar sustancias incompatibles y controlar la liberación del fármaco, además de aumentar la fuerza mecánica de las tabletas.

La obtención de tabletas recubiertas que cumplen con las características de color, deslizamiento, brillo y adhesión permiten brindar una mayor seguridad al paciente en la administración de sus medicamentos, ya que las deficiencias en los

errores de medicación han ido en aumento en los últimos años y como consecuencia de ellos se tienen daños irreversibles.

Solo en los Estados Unidos de América, los errores de medicación provocan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año. Aunque se calcula que los países de ingresos bajos y medianos tienen índices de eventos adversos relacionados con la medicación parecidos a los de los países con ingresos altos, el número de años perdidos de vida saludable es aproximadamente el doble. Se calcula que el costo mundial asociado a los errores de medicación es de US\$ 42 000 millones al año, es decir, casi un 1% del gasto sanitario mundial.[3]

Los errores de medicación pueden producirse por alguna falla en la identificación del medicamento, y con el recubrimiento de tabletas se busca entre otras funciones, reducir estos errores de medicación.

3.1 VENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS.

El recubrimiento de tabletas les confiere numerosas ventajas y a pesar de que aumenta el tiempo y costo de los procesos, la manufactura se ve altamente favorecida por lo siguiente:

- a) Mejoran la apariencia estética del medicamento.
- b) Permiten la fácil identificación de los medicamentos para los profesionales del cuidado de la salud y para los pacientes, ya que existe una amplia gama de colores.
- c) Pueden mejorar la estabilidad química del fármaco, brindando una barrera física a las condiciones de almacenamiento (luz, oxígeno, agua).
- d) Se pueden enmascarar sabores y olores del fármaco.
- e) Con el recubrimiento se pueden modificar los sistemas de liberación, ya que los sistemas de liberación sostenida y retardada pueden ser mejorados con la selección de un adecuado material de recubrimiento.
- f) Se obtiene un producto elegante al seleccionar el color y forma de la tableta. El recubrimiento permite que el proceso de acondicionamiento primario del producto a granel se realice con mayor rapidez, ya que reduce la fricción, disminuyendo la friabilidad de las tabletas.
- g) Existe una disminución en el daño de las tabletas y comprimidos durante su manipulación.
- h) Se obtiene un producto elegante además de que imparte un propósito funcional como la modificación de la liberación del fármaco.
- i) Facilita la deglución, reduciendo la adherencia de la tableta al esófago.
- j) Reduce el riesgo de que los comprimidos se peguen en la garganta y provoquen irritación en la mucosa localizada.
- k) Mejora la eficiencia y la claridad de la impresión.
- l) Permite una mejor identificación del producto, distinguiéndolo de la competencia.
- m) Contribuye a la modificación en la liberación del principio activo de acuerdo con el sitio gastrointestinal deseado (según el pH), o al sitio de liberación deseado.
- n) Cambia la velocidad de liberación del principio activo, controlando la liberación en el transcurso del tiempo. [4,26]

Existen antecedentes del proceso de recubrimiento de tabletas que datan de cientos de años. En la literatura del romanticismo, por ejemplo, Shakespeare menciona a las píldoras doradas, o recubiertas de oro. En la década de 1950 los farmacéuticos en Inglaterra y en Estados Unidos fueron capacitados para recubrir píldoras con plata, hojas de oro o laca.

El recubrimiento de tabletas comenzó en el siglo XIX con el proceso de recubrimiento con azúcar, el cual ayudó a mejorar el sabor de las formas farmacéuticas sólidas. A pesar de que este proceso daba a las tabletas un acabado elegante, su principal desventaja fue el tiempo de proceso, ya que requería de 5 días para llevarse a cabo, además de que el peso de las tabletas se incrementaba de forma drástica, y únicamente podía realizar el proceso personal altamente capacitado quienes, debido a la complejidad de su labor, eran celosos de que otras personas adquirieran esos mismos conocimientos.[14]

3.1.1 Recubrimiento con azúcar. [4,8]

Actualmente el recubrimiento con azúcar permanece vigente a pesar de las desventajas ya mencionadas y de que la industria farmacéutica se enfoca principalmente en el proceso de recubrimiento pelicular. Hoy en día este proceso es poco usado a pesar de las siguientes características:

- Utilizar materias primas de bajo costo ampliamente aceptados en la regulación farmacéutica.
- Se requiere básicamente de un equipo convencional (bombo).
- El proceso no requiere del control de diversas variables que impacten en la calidad del producto.
- Ofrece más estabilidad al producto en condiciones altas de humedad.
- Permite que el acabado final de las tabletas sea más estético, por lo que tiene una mayor aceptación por parte de los pacientes.

Este método consiste en una serie de etapas:

Sellado, el cual tiene como objetivo proteger a los núcleos sensibles a la luz, la humedad o la oxidación, además de brindar resistencia mecánica. Provee un

ambiente de barrera a la superficie con el fin de minimizar los defectos de tabletas desgastadas. Los materiales comunes en este proceso son shellac, zinc, acetato ftalato de celulosa, polivinil acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa, entre otros.

Pre-recubrimiento, etapa en la cual existe un aumento en el peso de 30% a 50% con respecto al peso original del núcleo debido a la aplicación de materiales como gelatina o acacia, con el fin de darle a los núcleos una forma más redonda y evitar en la medida de lo posible tabletas sin bordes.

Esta etapa es seguida del *engrosado*, que tiene como objetivo dar grosor a los núcleos gracias a la aplicación de jarabe de sucrosa o dextrina. Por último, se realizan las etapas de *alisado y coloreado*, que es una de las etapas críticas en el recubrimiento con azúcar, ya que está implicada la aplicación de jarabe al 60%-70% de sólidos en la tableta para dar finalmente el *pulido* para proporcionar la elegancia final a la tableta.

La introducción del recubrimiento pelicular a la tecnología farmacéutica redujo sustancialmente el tiempo de proceso de recubrimiento. Los primeros reportes acerca de un proceso de recubrimiento pelicular de tabletas se registran desde 1930, pero la primera tableta recubierta que llegó al mercado fue fabricada en 1954 por Abbott Laboratories.

El recubrimiento pelicular cambió rápidamente la tecnología en este proceso, esta transformación fue posible debido a la diversidad de polímeros disponibles capaces de formar una película de recubrimiento, además del diseño de equipos para recubrir tabletas con las tecnologías más eficientes.

El estudio sistemático del diseño del proceso permitió que actualmente el recubrimiento por película sea un proceso flexible, ya que puede ser aplicado a una amplia gama de formas farmacéuticas sólidas y en una diversidad de equipos automatizados, favoreciendo el control en proceso y mejorando la uniformidad de dosis de la forma farmacéutica entre una serie de lotes, aumentando el volumen de producción.

3.2 TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

Actualmente el proceso de recubrimiento pelicular de tabletas es conocido como recubrimiento convencional, el cual se puede dividir en recubrimiento funcional y no funcional.

El proceso de recubrimiento convencional implica la aplicación de la suspensión de recubrimiento que es formulado con una mezcla de excipientes que es principalmente: el polímero, el plastificante y el colorante, los cuales son suspendidos en el solvente que puede ser de carácter orgánico o acuoso.

Aunque el uso de solventes hace generalmente más rápido el proceso de recubrimiento debido a su volatilidad, la industria farmacéutica prefiere el uso de sistemas acuosos debido a la ausencia de toxicidad, al incremento en la seguridad del personal operario y a que el proceso se torna amigable con el ambiente.

Con el uso de solventes orgánicos se tiene un riesgo en la seguridad del paciente y del medio ambiente, ya que son inflamables y tóxicos, por lo que la regulación OSHAS ha establecido límites a la generación y exposición de estos solventes, enfatizando además la preferencia del agua como solvente en la industria farmacéutica. [4, 15,23]

A pesar de que los sistemas acuosos sean de mejor elección, existen muchos casos en los cuales el agua como vehículo presenta complicaciones durante el proceso de recubrimiento, dado que el agua es más difícil de evaporarse durante la etapa de secado del recubrimiento, presenta un calor latente de vaporización de 539.4 cal/g, razón por la cual se requerirá una transferencia de calor mayor en el proceso de recubrimiento para que ésta se evapore y ocurra el proceso de secado de las tabletas y a su vez el fenómeno de coalescencia de la película de recubrimiento.[14]

La formulación de la suspensión es un punto clave para que se lleve a cabo adecuadamente el proceso de recubrimiento de tabletas, ya que la elección del solvente impactará en la elección de las variables del proceso y los parámetros críticos del mismo (flujo, presión de nebulización, temperatura y cantidad de inyección del aire,

entre otras) debido a las propiedades fisicoquímicas de los solventes o vehículos empleados.

Dentro de la industria farmacéutica, existen otras alternativas del proceso de recubrimiento con el fin de reducir al máximo el uso de agua y de algunos solventes orgánicos que pueden ser tóxicos. La eliminación del uso del solvente dentro de la formulación de recubrimiento ha permitido el desarrollo de los tipos de recubrimiento que se describen a continuación:

3.2.1 Recubrimiento por compresión

3.2.2 Recubrimiento electrostático

3.2.3 Recubrimiento por fusión.

3.2.1 Recubrimiento por compresión. [7,10]

El recubrimiento por compresión, también conocido como recubrimiento en seco o recubrimiento por presión fue una de las primeras técnicas libre de solvente.

De forma general con esta técnica se obtiene una tableta revestida con el recubrimiento en seco en su exterior. El núcleo interno es completamente rodeado por la mezcla de los excipientes que conforman el recubrimiento (polímeros derivados de celulosa tales como la etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, complejos de quitosan-alginato, alginato de sodio y diferentes grados de polietilenglicol), por lo que la selección de éstos para la formación de la capa de recubrimiento contribuirá principalmente al buen desempeño de la tableta, mejorando sus propiedades de fuerza mecánica, liberación del fármaco y estabilidad, entre otras.

El recubrimiento por compresión implica la compresión del núcleo en conjunto con la compresión de la mezcla de recubrimiento alrededor de éste. Se coloca el recubrimiento en las cavidades o matrices en la tableteadora y posteriormente se coloca el núcleo sobre la cavidad ya con el material de recubrimiento, donde es comprimido el polvo de recubrimiento, formando una capa exterior que reviste al núcleo.

El proceso de recubrimiento por compresión involucra la compresión del núcleo, para posteriormente realizar la compresión de la capa de recubrimiento sobre el mismo para formar una película uniforme.

La matriz que conforma la tableteadora es la zona donde se lleva a cabo el proceso, donde se llena con el material que formará la capa de recubrimiento. Se coloca posteriormente el núcleo en la zona central donde se encuentra el recubrimiento a comprimir y es rodeada en toda el área del núcleo, para después comprimirse, quedando el núcleo en el interior de la capa de recubrimiento.

Esta técnica presenta inconvenientes, pues durante el proceso se generan diversas variables que se transforman en variables no medibles, pues se debe tener una zona específica para la colocación de los núcleos en la matriz, además de la alimentación homogénea del recubrimiento en todas las cavidades ya que puede existir variación en el grosor de la película.

3.2.2 Recubrimiento electrostático. [7,10]

El recubrimiento electrostático es ampliamente usado en la industria automotriz, eléctrica, y en la industria de las pinturas. En general, el polvo de recubrimiento con tamaño de partícula entre $10\mu\text{m}$ - 80μ es cargado con un alto voltaje de alrededor de $100\text{kV}/200\mu\text{A}$. El recubrimiento, que pasa a través de una pistola electrostática es aplicado hacia los núcleos previamente cargados electrostáticamente por medio de aire comprimido. El polvo cargado electrostáticamente impacta en los núcleos adhiriéndose y formando la película de recubrimiento sobre ellos.

Para llevar a cabo de manera eficaz este proceso, el material de recubrimiento y los núcleos a recubrir deben presentar ciertas propiedades de conductividad que son adquiridas por diversos procedimientos. La resistividad de los núcleos debe estar en $10^9\Omega\text{m}$ para permitir que el recubrimiento previamente cargado eléctricamente pueda adherirse y formar una película de recubrimiento uniforme.

Los materiales de recubrimiento usados pueden ser los materiales termoplásticos, como, por ejemplo, polivinilbutiral, celulosa acetato butirato y nylon.

3.2.3 Recubrimiento por fusión.

El recubrimiento de fusión en caliente consiste en 4 pasos:

1. Precalentamiento del equipo.
2. Precalentamiento del sustrato o del núcleo.
3. Fusión y atomización de la suspensión del recubrimiento.
4. Enfriamiento y congelación del recubrimiento.

Como su nombre lo indica el proceso considera la aplicación de recubrimiento en su estado fundido sobre los núcleos y después es solidificado al exponer el producto final a enfriamiento.

Este tipo de recubrimiento ha sido utilizado para mejorar la estabilidad, enmascarar sabores y mejorar los perfiles de liberación de los principios activos.

Para que este tipo de recubrimiento se lleve a cabo, el recubrimiento debe ser física y químicamente estable a temperaturas arriba de 140°C-150°C, tener un punto de fusión inferior a 85°C con el fin de que el recubrimiento se mantenga a una temperatura entre 40°C-60°C arriba de su punto de fusión antes de la aplicación hacia los núcleos.

Los materiales más comúnmente usados son el aceite parcialmente hidrogenado de algodón con aceite de soya (51-55°C), aceite de palma parcialmente hidrogenado (58-63°C), parafina (55°C), cera de carnauba (84°C), aceite parcialmente hidrogenado de ricino (85°C-88°C), polietilenglicol 3350 (54-58°C) y gelucires.[10,27]

Durante los últimos 75 años se han innovado muchas técnicas de recubrimiento, con el fin de reducir el uso de solventes dentro de la formulación, además de reducir el tiempo de proceso. Sin embargo, los procesos descritos anteriormente tienen sus propias limitaciones. El uso del recubrimiento pelicular ha permanecido como el tipo de recubrimiento por elección, debido a la ausencia de materiales tóxicos en su formulación, ser un proceso seguro y de bajo costo.

3.2.4 Recubrimiento pelicular funcional

El recubrimiento pelicular se divide con base en su funcionalidad, siendo estos funcionales y no funcionales.

El recubrimiento funcional es aquel que se aplica para modificar la liberación del principio activo, proteger el medicamento del ambiente ácido o básico del tracto gastrointestinal, o protegerlo de la humedad. Entre los polímeros que confieren esta función se encuentran los copolímeros de metacrilato, el acetato ftalato de celulosa, acetato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato, ftalato de polivinilo, y ejemplos de ellos se pueden citar el Acryl- EZE, Sureteric, Opadry Entérico y Nutrateric para recubrimiento entérico y para recubrimientos de liberación prolongada están el Surrealse y el Ethocel. Para la protección a la humedad existen los recubrimientos de la serie de Opadry [29]

3.2.5 Recubrimiento pelicular no funcional

Es aquel que únicamente se emplea para mejorar la apariencia en la tableta, proporcionando además un enmascaramiento de mal sabor u olor. Entre los ejemplos de estos excipientes se encuentran los éteres de celulosa tales como la metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxietilcelulosa, además de alcohol polivinílico y copolímeros vinílicos.[13]

3.3 ESTUDIO DEL DISEÑO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

Un estudio correcto del diseño de recubrimiento de tabletas llevará a obtener tabletas recubiertas con la calidad requerida, cumpliendo con los requisitos para las que fueron fabricadas. El diseño del proceso de recubrimiento de tabletas exige tres puntos clave para la obtención exitosa de un proceso reproducible:

1. Los núcleos
2. La formulación del recubrimiento
3. El proceso y los equipos.

Las tabletas recubiertas son susceptibles a la aparición de fallas de calidad al no estudiar y controlar los tres puntos anteriormente citados.

La calidad de los núcleos es muy importante en un proceso de recubrimiento, debido a que estos deben preservar las características que adquieren en el proceso de tableteo para no dañarse con la fricción generada entre los núcleos y la pared del bombo durante el proceso de recubrimiento.

De igual manera, es imprescindible el desarrollo de la formulación del recubrimiento que está compuesta de diferentes componentes que cumplen una función específica. El componente principal es el polímero el cual, debe cumplir con la formación de la capa de recubrimiento que revestirá a las tabletas. Establecer el porcentaje de los componentes permitirá que la capa de recubrimiento sea uniforme, y que durante el proceso de recubrimiento no se presenten defectos como tabletas rugosas, defectos por el grosor de la película o de algún cambio de tonalidad o coloración final en las tabletas.

El proceso de recubrimiento comprende de diversas variables que afectan la calidad de las tabletas recubiertas. El enfoque de la calidad por diseño es esencial desde el desarrollo del producto farmacéutico para que dicho proceso sea reproducible en todos los lotes productivos. A partir del estudio de las variables del proceso van surgiendo los parámetros críticos del proceso, que permitirá medir dichas variables para tener un control más estricto durante esta etapa de fabricación.

Los equipos de recubrimiento deben contar con la tecnología que permita un proceso de recubrimiento flexible, esto es, que el diseño de éste admita el movimiento libre de los núcleos, además que, todos sus aditamentos instalados dentro del bombo como los baffles de recubrimiento no desgasten las superficies de las tabletas. Para este fin se utilizan baffles o pailas sin bordes afilados, y que no estén sujetos con tornillos, sino que estos estén provistos dentro del mismo bombo. El equipo de recubrimiento debe contar con un diseño para la adecuada colocación o montaje de las pistolas de acuerdo con la configuración de la cantidad de pistolas a usar en el proceso.

El bombo debe contar con un sistema de inyección y extracción de aire que permita su suministro. Existen bombos de recubrimiento perforados en toda la superficie interior del bombo para dicho fin.

El proceso de recubrimiento de tabletas ha evolucionado consistentemente debido a las nuevas tecnologías en los sistemas de recubrimiento.

3.3.1 Requerimientos de los núcleos para recubrir.

La palabra “núcleo” es el nombre de las tabletas listas para ser recubiertas. Durante el proceso de tableteado, el proceso de compresión va acompañado de un fenómeno fisicoquímico asociado a una descompresión del polvo o granulado.

Cuando es aplicada una fuerza sobre el granulado con propiedades elásticas, se genera un estrés en el interior, dado que las partículas que lo constituyen tienden a recuperar su forma original, cuando el polvo o granulado con alta recuperación elástica es tableteado, hay altas probabilidades de que la energía mecánica se libere hacia el exterior, formando defectos en las tabletas, como tabletas laminadas, tabletas quebradizas o desgastadas.

Para evitar en lo posible este fenómeno en los núcleos, se deben estudiar los excipientes que lo componen. Estos deben ser seleccionados de acuerdo con sus propiedades de deformación elástica, ya que existen muchos de ellos que son quebradizos, elásticos, plásticos o viscoelásticos.

La deformación elástica es una propiedad de los materiales de recuperar su forma original. Al aplicar una fuerza externa sobre los materiales elásticos como en el proceso de tableteado, se genera un estrés interno generado por todas las interacciones entre las partículas. La liberación del estrés genera una expansión de los materiales causando fracturas internas y a su vez problemas de laminado a los núcleos.

Para eliminar estos problemas, se requiere que los excipientes presenten una propiedad de deformación plástica, evitando que los materiales no regresen a su forma original. Para ello se puede agregar a la formulación materiales con recuperación plástica, como la celulosa microcristalina o la adición de algún aglutinante como la polivinilpirrolidona.

La relajación de las tabletas también puede ser dependiente del tamaño de las partículas que la componen. Un tamaño grande de partícula puede presentar menos elasticidad que pequeñas partículas, debido a que presenta más uniformidad en el tamaño y las fuerzas interpartícula pueden ser menores.

La humedad del granulado es también un factor importante en la relajación del estrés, sobre todo cuando es aplicado un aglutinante, dado que éstos son materiales que facilitan la deformación plástica.

Los núcleos que contienen materiales higroscópicos pueden aumentar el estrés entre las fuerzas de tensión, ya que esto puede causar que los núcleos tengan la susceptibilidad de hincharse. [11]

El control en las condiciones del proceso de tableteado favorece la obtención de núcleos adecuados para el recubrimiento. Los parámetros críticos del proceso de compresión son, la cantidad de granulado en la tolva, la velocidad de tableteado, la fuerza de compresión, la forma, dimensión y calidad de los punzones ya que determinan la calidad de los núcleos.

La recuperación elástica se incrementa cuando aumenta la fuerza de compresión, ya que los núcleos tableteados a una fuerza de compresión mayor presentan un comportamiento elástico más notorio.[15]

3.3.2 El núcleo.

El diseño de los núcleos debe cumplir con todos los criterios de su diseño, para garantizar un producto robusto capaz de resistir el estrés mecánico generado durante el proceso de recubrimiento.

El diseño del producto que será recubierto toma en cuenta aquellos parámetros y especificaciones que se establecen en el proceso de tableteo para la obtención de los núcleos.

El proceso de tableteo de la mezcla de excipientes y el principio activo dará lugar a los núcleos que estarán listos para recubrir. Los núcleos deberán cumplir con unas características físicas tales como, el peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración definidos, además de cumplir con la forma y tamaño establecidos en el diseño del producto.

Las características físicas antes mencionadas son propiedades inherentes a los núcleos que se deben garantizar durante la etapa de tableteo con el fin de asegurar la calidad del producto para ser capaces de resistir la manipulación de estos, ya sea en la etapa de acondicionamiento o el recubrimiento.

Las formas más usuales de los núcleos se presentan a continuación:

- Plana
- Cóncava poco profunda
- Cóncava estándar
- Cóncava profunda
- Esférica

La forma cóncava estándar es la forma de los núcleos que se prefiere en el recubrimiento de las tabletas debido a que estas presentan menos erosión durante el proceso, evitando en gran medida que se hagan quebradizas o desgastadas de las orillas. Además, presentan una película final de recubrimiento uniforme en toda su superficie. [15,16].

Los núcleos con forma cóncava estándar son aquellos que no presentan una diversidad de problemas durante el recubrimiento, sin embargo, ésta forma de núcleos no es la única que se puede recubrir. En la actualidad y gracias a los equipos de recubrimiento y sus periféricos, se pueden recubrir una diversidad de tabletas de diferentes formas y tamaños y para ello se debe considerar el estudio de todas las variables del proceso que se encuentran involucradas para eliminar los posibles defectos que se van presentando durante el proceso—por ejemplo,—resistir el estrés mecánico y la fricción entre sí mismos y entre las paredes del interior del bombo. Además, la forma de los núcleos debe permitir una adhesión uniforme de la película de recubrimiento en su superficie, principalmente cuando existen logotipos impresos en ellos. [13]

Una vez determinada la forma y peso de los núcleos, es muy importante definir la dureza y la friabilidad de los comprimidos para poder mantener la capacidad de resistencia que presentan estos, cuando se exponen a un ambiente de estrés mecánico que se genera en el interior del bombo.

La fabricación y adquisición adecuada de los punzones y el herramental para el proceso de tableteado es un aspecto importante que se debe considerar en la fabricación de tabletas con algún logotipo debido a que se deben minimizar los problemas de erosión y los problemas de “puenteo” que se pueden presentar alrededor de la impresión en las tabletas. Los punzones se deben diseñar y fabricar con una alta precisión, pues todos los bordes que componen el grabado en los punzones deben tener la misma altura de profundidad del punzón.

3.3.3 La fuerza mecánica y la friabilidad.

Los núcleos al ser sometidos a un proceso de recubrimiento experimentan un fenómeno de estrés mecánico dentro del bombo.

Uno de los aspectos a controlar durante el proceso de tableteado es la resistencia mecánica conocida como prueba de friabilidad, que es un control físico en el proceso que consiste en someter una cantidad de tabletas en un friabilizador e inducir un estrés mecánico por un tiempo determinado. La resistencia mecánica es medida con base en la cantidad de tabletas que son erosionadas, evaluando el peso

final de las tabletas con respecto a su peso inicial, además de evaluar visiblemente si la tableta sufrió algún desgaste o erosión. La prueba permite determinar si las tabletas podrán resistir la manipulación al ser acondicionadas o bien, si los núcleos están en óptimas condiciones para resistir el proceso de recubrimiento.

Para que las tabletas puedan ser recubiertas sin que éstas sufran un daño por erosión o desgaste, se debe considerar un valor de friabilidad de 0.1% a 0.3%. [4]

3.3.4 Capacidad de adhesión del recubrimiento a la tableta.

Una buena adhesión entre la película del recubrimiento y el núcleo es un requisito fundamental para garantizar la uniformidad y homogeneidad del recubrimiento y la superficie del núcleo durante el proceso de recubrimiento, además, para que la película polimérica pueda cumplir su función.

Idealmente, para que se lleve a cabo una adecuada adhesión de la película polimérica, las gotitas de recubrimiento generadas por la velocidad de aplicación y la presión de nebulización del recubrimiento deben ser aplicadas sobre la superficie de los núcleos y, en cierto grado, estas deben penetrar en dicho sustrato, para que ocurra la coalescencia.

Sin embargo, los lubricantes, que son excipientes utilizados en la etapa de granulación del núcleo y que son añadidos al granulado con el fin de minimizar la fricción entre el polvo y la máquina tableteadora, así como el pegado entre los punzones, pueden empeorar o disminuir la adhesión entre el polímero y la superficie de los núcleos

Dentro de los excipientes seleccionados como lubricantes en la formulación de tabletas, se encuentran el estearato de magnesio y el almidón 1500 y si bien el estearato de magnesio es un excelente excipiente para tabletas y recubrimiento, también puede ser un lubricante que impida la adhesión adecuada del recubrimiento a su sustrato. [4,15]

El diseño adecuado del proceso de recubrimiento dependerá de los excipientes seleccionados para la formulación de los núcleos y deben ser óptimos para el proceso de recubrimiento. La selección inadecuada de estos excipientes puede afectar las propiedades físicas, mecánicas, adhesivas, propiedades de liberación y la estabilidad de las tabletas recubiertas.

3.4 FORMULACIÓN DEL RECUBRIMIENTO.

La formulación del recubrimiento comprende 4 componentes principales, que son: el polímero, el plastificante, colorantes (pigmentos y opacificantes) y el solvente. Dicha preparación obedece a ciertas propiedades fisicoquímicas que ejercerán un efecto en cada una de las etapas de recubrimiento las cuales se verán afectadas si existe una modificación en las proporciones de cada uno de sus componentes.

La formación del polímero se lleva a cabo a partir de la aplicación del recubrimiento por medio de un sistema de pistolas de atomización, formando gotas que impactan en la superficie de los núcleos, cuando el bombo gira haciendo un efecto cascada, y las gotas de recubrimiento se impactan en la superficie de estos, las veces que sea necesario hasta formar una película polimérica uniforme, mediante el fenómeno llamado coalescencia, que es el fenómeno mediante el cual las gotas se unen entre sí por medio de capilaridad. Posterior a que la película polimérica se adhiera a la superficie del núcleo inicia la evaporación del solvente. Durante esta etapa la película polimérica se consolida, formando una capa de polímero flexible de dimensiones entre los 20 μ m y 100 μ m, y capaz de resistir la recuperación elástica. [17]

3.4.1 CARACTERÍSTICAS DEL RECUBRIMIENTO PELICULAR.

3.4.1.1. Viscosidad.

Una viscosidad adecuada se garantizará con la preparación de un recubrimiento con alto contenido de sólidos, la menor cantidad de solvente y un polímero de bajo peso molecular. Esto permitirá una fácil atomización durante el proceso de recubrimiento, además de un aspecto de recubrimiento liso y una reducción en el tiempo de secado y del proceso de recubrimiento.

La viscosidad en la formulación del recubrimiento tiene los siguientes efectos sobre la apariencia final de las tabletas: con un incremento en la viscosidad de la suspensión de recubrimiento se obtendrán tabletas con una capa pelicular con aspecto rugoso y si existe una disminución de la viscosidad, se obtendrá una capa de recubrimiento débil susceptible a desprenderse del núcleo, formando tabletas desgastadas y quebradizas.

3.4.1.2 Módulo elástico.

Durante la formación del polímero se va generando el fenómeno de estrés entre el núcleo y la película del recubrimiento; dicho estrés va disipando energía debido a la deformación elástica de la estructura polimérica.

El polímero debe tener la capacidad de resistir el estrés interno con el fin de obtener una película polimérica funcional para que no existan daños en el logo para el caso de tabletas con logotipo o bien que no exista una rotura del recubrimiento debido a la tensión. [17]

3.4.1.3 Fuerza mecánica y grado de adherencia.

Esta fuerza mecánica alta o fuerza tensil proporcionará un recubrimiento fuerte, brindando una buena protección del núcleo, resistente al desgaste. Por otra parte, una fuerte adhesión de la película al núcleo es esencial, ya que se pueden evitar daños en el logotipo además de los problemas como “picking” o “peeling”.

3.4.1.4 Módulo elástico y grado de opacidad.

Con un incremento en el peso molecular del polímero, la película se torna más rígida y por lo tanto el módulo elástico se incrementa. El fenómeno de estrés dentro de la película es directamente proporcional, al módulo elástico del polímero.

Tener un alto grado de opacidad, permite una buena uniformidad de color entre los comprimidos y una mejor estabilización de los fármacos sensibles a la luz. [14,22]

3.5 POLÍMERO.

Los polímeros son grandes moléculas que están formadas por la unión de muchas unidades repetitivas, en las que se involucran uniones covalentes entre los átomos de carbono que constituyen dichas moléculas, formando las cadenas poliméricas. [11,13]

El término polímero incluye a los polímeros naturales y a los sintéticos, siendo estos últimos orgánicos o inorgánicos. Se utilizan en un gran número de aplicaciones dada su habilidad para fabricar materiales para satisfacer necesidades específicas, en la industria farmacéutica se fabrican polímeros que funcionan como recubrimientos, adhesivos y aglutinantes. [17]

El polímero seleccionado en el diseño de proceso de recubrimiento depende del propósito para lo que está diseñado el producto, pues debe cumplir con una función específica, ya sea para una mejor identificación del producto (color) protección al producto, o cumplir con la liberación del principio activo en un tiempo determinado.

Los polímeros usados ampliamente en la industria farmacéutica son los polímeros derivados de celulosa y como ejemplos se tienen a la hipromelosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa y etilcelulosa. Existen otros polímeros con grupos vinilo, como la polivinilpirrolidona, polivinil acetato, y polivinil alcohol.[14]

En la formulación del recubrimiento se debe tomar en cuenta la propiedad de solubilidad en agua, polímeros como hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil alcohol, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, vinil acetato copolímero, polivinil alcohol y polietilenglicol copolímero son solubles en agua, los cuales no son funcionales para sistemas de recubrimiento de liberación modificada.

Los polímeros insolubles en agua son usados para mejorar o modificar la liberación de fármacos en un periodo de tiempo. Ejemplos de estos polímeros se incluyen la etilcelulosa, copolímero de metacrilato, y polivinil acetato.

3.6 PLASTIFICANTE.

La mayoría de los polímeros usados en el proceso de recubrimiento son conocidos por ser quebradizos, por lo que se requiere de la inclusión de una materia prima en la formulación del recubrimiento para disminuir los efectos que presenta un polímero con estas características, dichos aditivos son los plastificantes que ayudan a incrementar la flexibilidad de la película polimérica resultante.

Los plastificantes son materiales de bajo peso molecular que tienen la capacidad de modificar las propiedades físicas de los polímeros permitiendo mejorar sus funciones como película polimérica. El efecto que brinda el plastificante es hacer el polímero más flexible.

A nivel molecular, los plastificantes debilitan las atracciones intermoleculares entre las cadenas del polímero, y facilitan la coalescencia del polímero durante el proceso de recubrimiento. Los tipos de interacciones entre el polímero y el plastificante son dipolo-dipolo, dipolo-inducido y puentes de hidrógeno.

Para la selección de un plastificante adecuado en la formulación del recubrimiento es de es importante la determinación de una propiedad llamada temperatura de transición vítrea (T_g), temperatura a la cual el polímero tiene la propiedad de cambiar de un estado quebradizo a un estado de polímero más flexible. [17,18]

A una baja temperatura, por debajo de la temperatura de transición vítrea, el polímero se comporta de forma rígida, y las fuerzas de tensión y el módulo elástico del polímero se ven en aumento; conforme la temperatura está en aumento, el polímero se comporta de forma más flexible.

Al llegar a la transición vítrea, un polímero experimenta importantes cambios en sus propiedades, mismos que implican un comportamiento especial en el proceso de recubrimiento. La temperatura de transición vítrea influye sobre las propiedades físicas del polímero, tales como la adhesión, elasticidad, viscosidad y permeabilidad. [18]

Entre los plastificantes más comúnmente usados se encuentran la glicerina, el propilenglicol y el polietilenglicol. También se encuentran los ésteres de ftalato, dibutil sebacato, ésteres de citrato, triacetina, monoglicéridos acetilados y aceite de coco fraccionado.

3.7 COLORANTES Y OPACIFICANTES.

Son materias primas que contribuyen a mejorar la apariencia de las tabletas, y la identificación del producto, facilitando la administración para los pacientes que toman otros medicamentos, además, ayuda a disminuir la falsificación de estos.

Existen 3 tipos de colorantes, entre los que se destacan los colorantes orgánicos como la tartrazina y eritrosina, inorgánicos como el dióxido de titanio y los colorantes naturales como la riboflavina, carmina y las antocianinas.

Los pigmentos pueden afectar significativamente las propiedades mecánicas y la permeabilidad de la película polimérica, pues existe una relación inversa entre el tamaño de las partículas que componen estos pigmentos y las interacciones con el polímero. Un tamaño grande de partícula interrumpe las uniones interfaciales entre el polímero y la superficie de la tableta en mayor grado, comparado con el tamaño de partícula pequeño de dichos pigmentos. Asimismo, la forma del tamaño de partícula y las interacciones entre las partículas del pigmento y el polímero influyen en el módulo elástico de la película. [13,19]

En general, la presencia de los pigmentos reducirá la fuerza tensil de la película, e incrementarán el módulo elástico.

3.8 ANTIADHERENTES.

Los antiadherentes previenen la aglomeración de los núcleos durante el proceso de recubrimiento y su posterior almacenamiento, los más comunes son el talco y el gliceril monoestearato.

La adhesión es un concepto que describe la propiedad de la materia por la cual se unen y plasman dos superficies de sustancias iguales o diferentes cuando entran en contacto y se mantienen juntas por fuerzas intermoleculares.

Debido a que la adhesión forma parte de las etapas del recubrimiento convencional, es importante abordar el efecto que tiene la adhesión sobre las tabletas, si se presenta una adhesión excesiva durante el proceso de recubrimiento, las tabletas que se encuentran en proceso de recubrimiento pueden pegarse entre ellas además de formar tabletas recubiertas rugosas.

La propiedad de adhesión de la película de recubrimiento se puede ver alterada con la adición o inclusión de excipientes que son utilizados en la formulación del recubrimiento. Dicho efecto se puede observar al formular el recubrimiento con diferentes tipos de excipientes a diferentes concentraciones además de modificar la concentración del polímero. [4,7]

Cuando en la formulación de recubrimiento se tiene una alta concentración del polímero, además de una alta concentración de colorantes o pigmentos con tamaño de partícula pequeño, se reduce el efecto de adhesión. Mientras tanto, en una formulación si a una baja concentración del polímero se le agrega talco mostrará una mejor efectividad en la disminución del efecto de adhesión.[17]

3.9 SOLVENTES.

El solvente es el vehículo que provee el medio de transporte de recubrimiento hacia la superficie del núcleo. Los principales tipos de solvente son el agua, el alcohol (alcohol isopropílico) y la acetona.

En la industria farmacéutica el agua es el vehículo principal en el proceso de recubrimiento de tabletas.

El papel del solvente en la formulación de la suspensión del recubrimiento es importante, pues la interacción de éste con los componentes permitirá que las propiedades de adhesión y de fuerza tensil del polímero sean los óptimos para la formación de la película. [4]

3.10 EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO Y TECNOLOGÍA RECIENTE EN EL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS.

Existen tres equipos principales de recubrimiento que son ampliamente usados para el proceso en la actualidad.

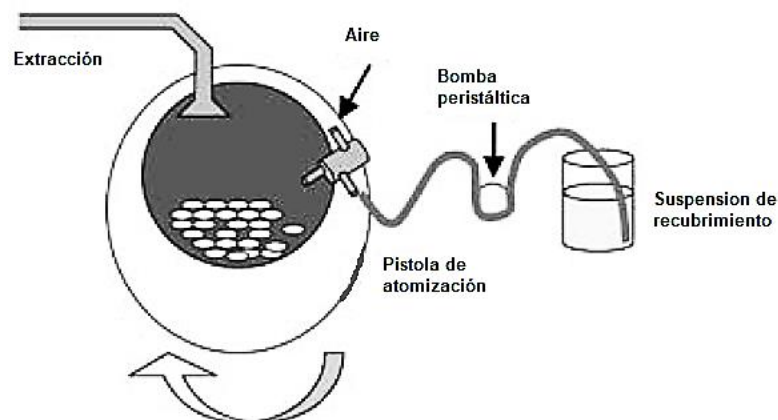
- Bombo convencional.
- Bombos semi y perforados.
- Lecho fluidizado.

Las principales diferencias entre estos equipos se incluyen el movimiento del lote de los núcleos a ser recubiertos a través de la zona de atomización, y de la eficiencia de evaporación del solvente.

Bombo convencional y bombo semiperforado.

El bombo convencional consiste en un tambor circular que gira en un ángulo determinado sobre un eje y que está conformado de baffles o pailas en su interior; el movimiento rotacional del tambor causa que la cama de las tabletas o núcleos rueden formando una cascada mientras éstas pasan a través de la zona de atomización. Este proceso se repite las veces necesarias hasta que se finaliza la aplicación del recubrimiento por medio de la atomización de las pistolas obteniendo tabletas recubiertas lisas y con color homogéneo.

Figura 1. Esquema de proceso de recubrimiento convencional

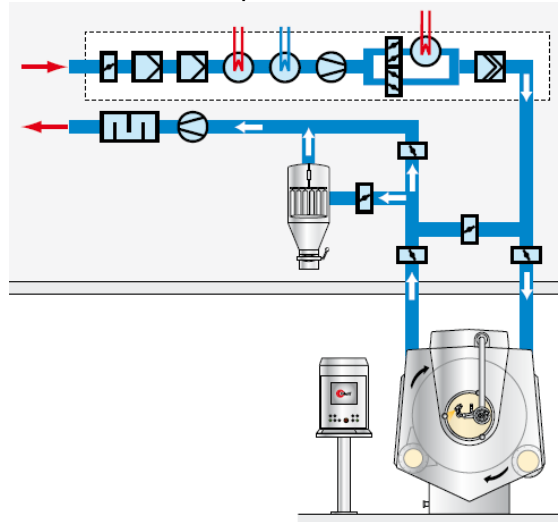


Fuente: [8]

El sistema de recubrimiento con un bombo convencional está provisto de un ducto de aire de inyección y otro de aire de extracción que son colocados desde el exterior del bombo y que el personal operario coloca con base en su experiencia en el proceso. Este aire de inyección y extracción permite mantener a los núcleos durante el proceso de recubrimiento a cierta temperatura para la consolidación de la película de recubrimiento y a su vez secando el solvente remanente de la formulación de recubrimiento.

El bombo de recubrimiento convencional fue mejorando en su tecnología, pues la creación de bombos perforados en su interior y alrededor de los baffles permitió que el proceso aumentara la eficiencia de la formación de la película polimérica, pues las perforaciones fueron diseñados para suministrar el aire de inyección a través de la cama de las tabletas y no sobre el lecho de tabletas, tal y como se efectúa en un bombo convencional, disminuyendo la cantidad de energía que se utiliza para mantener los núcleos a cierta temperatura y mantener todos los núcleos a la misma temperatura mientras se aplica la atomización del recubrimiento a todo el lecho de las tabletas.

Figura 2. Diagrama de un bombo perforado con su tratamiento de aire.



Fuente: Glatt GC Smart

El sistema de recubrimiento de los bombos convencionales, perforados y semiperforados tiene una cantidad de pistolas de atomización para que el proceso de recubrimiento sea eficiente, por lo que la cantidad de pistolas dependerá del tamaño del lote. Los bombos de marca Manesty Accelacota, Glatt y Pellegrini, son ejemplos de bombos perforados.

La posición y distancia de las pistolas en un bombo convencional es determinado por el personal operativo que tiene experiencia en el proceso, sin embargo, en un bombo más automatizado como en el caso de Glatt, Accelacota y Bohle dichas pistolas no son independientes del sistema de recubrimiento, pues en estos equipos se encuentra un soporte para la colocación de las pistolas de atomización con una configuración de coordenadas que se puede modificar de acuerdo con el proceso de recubrimiento.

El tamaño de dichos equipos dependerá en gran parte del tamaño de lote a procesar, además de la densidad de dicho producto y del tamaño y forma de los núcleos, pues se debe proveer el libre rodamiento de las tabletas a través del bombo.

Durante todo el proceso de atomización del recubrimiento de tabletas, la temperatura adecuada para soportar el proceso de recubrimiento se debe mantener y para el monitoreo de la temperatura se utiliza un termómetro digital, el cual dará una estimación de la temperatura en toda la cama de las tabletas.

Lecho fluidizado

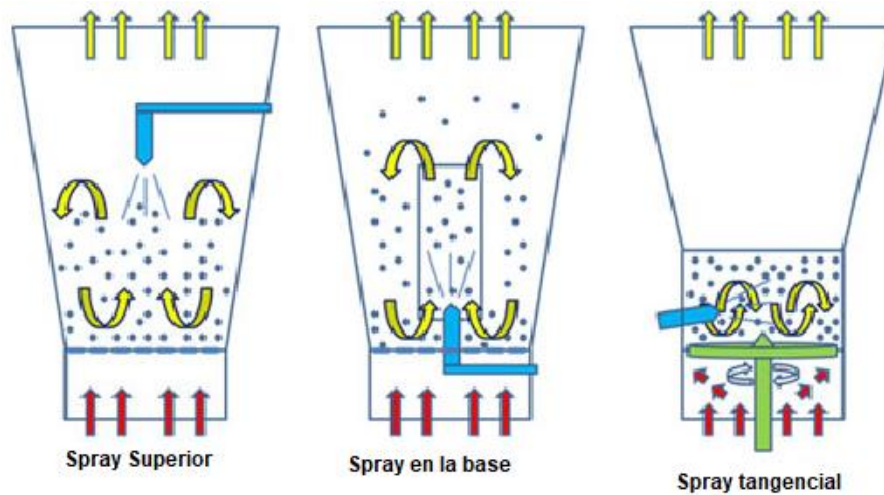
En contraste con los bombos convencionales y sus modificaciones, existen los equipos de lecho fluidizado, provistos de una columna cilíndrica donde se coloca el lote de los núcleos y mediante una cantidad de aire a una velocidad adecuada, dichos núcleos son levantados desde la base de la columna hacia la parte superior donde se encuentra la zona de atomización con el fin de que los núcleos sean atomizados con la preparación de recubrimiento mediante las pistolas de atomización. El proceso se repite hasta que todos los núcleos son recubiertos.

El flujo de aire que pasa a través de los núcleos hace el proceso más eficiente en comparación con los bombos convencionales. Las pistolas de atomización son

instaladas en una distancia superior al de la cama que forma las tabletas, permitiendo la atomización, mientras éstas últimas permanecen en movimiento gracias a la cantidad de aire que es suministrado en el interior del equipo.

Estos tres sistemas de recubrimiento como se dijo anteriormente requieren la atomización de la suspensión de recubrimiento usando pistolas de atomización además de un método para transferir dicho recubrimiento a las pistolas de atomización, siendo una bomba peristáltica un sistema ideal para la dispersión de las gotas de la suspensión. [13.22]

Figura 3. Recubrimiento de tabletas en Lecho Fluidizado



Fuente: Escuela de Colorcon.

3.11 TECNOLOGÍAS AVANZADAS EN EL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS.

Actualmente la industria farmacéutica busca optimizar los procesos con el fin de minimizar gastos y costos de producción. En la optimización del proceso de recubrimiento de tabletas se busca reducir la eficiencia de los recursos suministrados durante el proceso, optimizando aquellos que son necesarios para llevar a cabo el proceso tales como: el aire de inyección caliente previamente tratado para el calentamiento de los núcleos y posterior secado de las tabletas, la optimización de la aplicación del recubrimiento con el fin de que el recubrimiento no se pierda en el ambiente y las gotas de éste puedan llegar a la mayoría de todos los núcleos con el máximo aprovechamiento de éste y así poder reducir la energía suministrada.

En los bombos convencionales como se puede observar en la figura 1 se tiene un suministro de energía en un sistema abierto, donde pasa el aire de inyección a través de un ducto que es orientado hacia la cama de las tabletas para su calentamiento y posterior secado, sin embargo la cantidad de aire caliente total que pasa a través del ducto no está dirigido a los núcleos en su totalidad, pues parte de esa energía se pierde en el transcurso hacia los núcleos, evitando que los núcleos se calienten homogéneamente. Adicionalmente, el aire de inyección atraviesa la zona de las pistolas de atomización, permitiendo que parte de esa suspensión de recubrimiento atomizada en las pistolas se seque antes de poder llegar a la cama de los núcleos, evitando la formación de la película de recubrimiento sobre éstos por lo que no se aprovecha al máximo dicha suspensión.

En un bombo de recubrimiento de alta eficiencia, como lo es en el caso de un bombo cilíndrico totalmente perforado, el aire de inyección pasa a través de la cama de las tabletas por medio de las perforaciones interiores de dicho cilindro, permitiendo una temperatura homogénea en toda la cama de las tabletas y una menor temperatura en la zona de las pistolas de atomización, permitiendo un menor suministro de energía para mantener el sistema a la temperatura requerida, incrementando la cantidad de recubrimiento atomizado y reduciendo el tiempo de proceso.

La geometría del bombo cilíndrico permitirá una mayor área de aplicación en el lecho de tabletas, pues el lote de núcleos puede ser extendido a través de este cilindro

perforado permitiendo un mejor rodamiento de éstos en comparación con un bombo convencional, ya que la geometría de éste último mantendrá los núcleos en el fondo del mismo haciendo difícil su rodamiento, lo que provocará que aquellos núcleos que se encuentren en el fondo tengan poco contacto con la atomización del recubrimiento, siendo necesario el aumento de la velocidad de dicho bombo para que exista una atomización homogénea, y no existan fallas de calidad como diferencia de tonalidad, tabletas rugosas, o tabletas con la capa de recubrimiento débil.

En el diseño del bombo cilíndrico totalmente perforado se considera también una serie de baffles o pailas en forma de espiral, que contribuyen al óptimo rodamiento de éstas con el fin además de mantener la aplicación de recubrimiento en toda la cama de los núcleos, además de facilitar la carga y descarga de todo el lote.

Con un bombo de esta tecnología avanzada se obtienen las siguientes ventajas, que resultarán en una homogénea distribución de la ganancia en peso de las tabletas:

1. Un óptimo movimiento o rodamiento de todo el lecho de los núcleos
2. Mejor y cuidadosa manipulación de las tabletas en la fácil carga y descarga
3. Ajuste sencillo de la distancia y ángulo de las pistolas de atomización
4. Optimización de la cantidad del flujo de aire de atomización evitando pérdida y desperdicio de recubrimiento en las paredes del bombo
5. Fácil procedimiento de limpieza del equipo y de las pistolas
6. Permite un proceso seguro para el producto y el operador. [23,24]

3.12 PARÁMETROS Y VARIABLES DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

3.12.1 Parámetros del proceso de recubrimiento.

Para llevar a cabo un proceso de recubrimiento robusto, capaz de efectuarse de principio a fin con una mínima necesidad de cambios de parámetros sin intervenciones innecesarias del personal operativo se deben estudiar y comprender los parámetros y variables involucrados en el proceso.

Todos los parámetros del proceso deben ser optimizados y establecer cada uno de estos depende de las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica en cuestión (si es termo sensible, higroscópico, si funde a temperaturas menores, etc.).

El diseño del proceso de recubrimiento se basa, además, en la determinación de todos los parámetros críticos del proceso que tendrán un impacto sobre los atributos de calidad de las tabletas y que estos puedan ser aceptables para los pacientes.

Los parámetros que se controlan en el proceso de recubrimiento son los siguientes:

- a) *Volumen de aire de entrada*: Es la cantidad de volumen de aire necesario para el calentamiento homogéneo de los núcleos durante el proceso, además para el adecuado secado de las tabletas.
- b) *Temperatura de aire de entrada*: Es la transferencia de calor que se suministra a los núcleos durante el proceso de recubrimiento, el cual debe ser regulado en las distintas etapas del proceso.
- c) *Volumen de aire de salida*: Cantidad de volumen de aire de extracción el cual permite la salida de recubrimiento remanente en el interior del bombo, llevando estas partículas secas a un colector de polvos con el fin de erradicar la contaminación al ambiente.
- d) *Caudal o velocidad de atomización*: Es la velocidad que ejerce la bomba peristáltica sobre las líneas o mangueras por donde se transporta la suspensión de recubrimiento, dirigiéndose hacia las pistolas neumáticas de aspersión y dicho recubrimiento pueda ser aplicado.

- e) *Presión de aire de atomización*: Presión de aire comprimido necesaria para regular la aplicación de la suspensión de recubrimiento y asegurar la formación de gotas que serán impactadas en los núcleos durante el proceso.
 - f) *Temperatura de los núcleos*: Temperatura que los núcleos deben alcanzar para que durante el proceso se lleve a cabo la etapa de adherencia de la capa de recubrimiento a la superficie de éstos. Una capa de recubrimiento débil se puede deber a la falta o disminución de temperatura de los núcleos, además de que se pueden presentar tabletas sobre humectadas al no contar con una adecuada temperatura de núcleos.
 - g) *Velocidad del equipo de recubrimiento (bombo)*: Velocidad óptima en el que existe un adecuado rodamiento o movimiento de los núcleos y en el que existe una óptima aplicación del recubrimiento de forma homogénea para todo el lote.
- [23,28]

3.12.2 Variables del proceso de recubrimiento

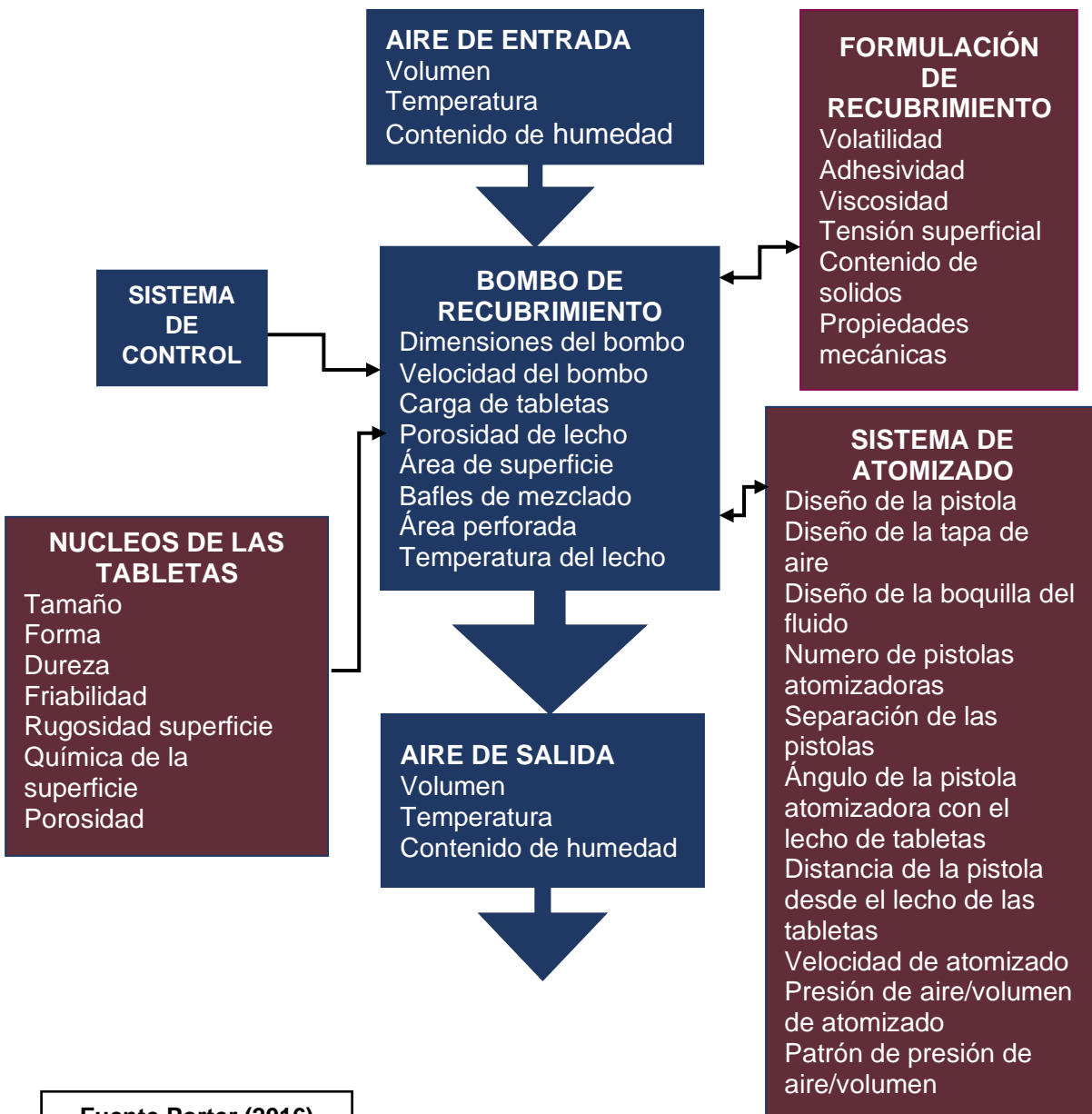
Las variables del proceso de recubrimiento son aquellas que no presentan alguna unidad de medición como, por ejemplo, la cantidad de núcleos colocados dentro del bombo, la cantidad de pistolas a utilizar (la cantidad de pistolas se determina con base en la cantidad del lote a recubrir), la distancia de las pistolas (que es determinada de acuerdo con la cantidad del lote dentro del bombo y a la densidad de los núcleos) y el personal operario.

La etapa de atomización del recubrimiento es una de las variables más críticas para la formación de la película de polímero en las tabletas. Es por esta razón que se debe tener el conocimiento, capacitación y experiencia del personal operativo en el proceso y cuidado de las pistolas de atomización, pues el uso adecuado y conservación de cada una de las piezas que lo componen son clave para llevar a cabo un óptimo proceso de recubrimiento. La formación de la capa de recubrimiento dependerá de la uniformidad de la distribución de la atomización del recubrimiento.

3.13 DESARROLLO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

Para desarrollar un proceso de recubrimiento se necesitan evaluar los parámetros críticos del proceso para ser optimizados y así controlar mejor el proceso de los lotes productivos. Primero es necesario determinar los parámetros críticos del proceso que tendrán un efecto al inicio, durante y en el fin del proceso y se producirán tabletas farmacéuticamente aceptables.[28]

Figura 4. Factores que influyen en el resultado de un proceso típico de recubrimiento pelicular en bombo.



El control del proceso se basa en la ejecución de parámetros de calidad, que establecen el diseño del proceso y sirven para asegurar la aplicación adecuada del recubrimiento, que no existan defectos de calidad debido a fallas en el proceso, sirve para establecer un proceso robusto y lograr una buena calidad del producto.

En el diseño del proceso de recubrimiento se deben evaluar todos los elementos que influyen sobre su optimización y estandarización para lograr tabletas recubiertas con la calidad deseada. Estos elementos son los siguientes y se describirá a cada uno detalladamente.

3.13.1 Carga del producto al bombo.

La carga del producto dentro del bombo de recubrimiento debe corresponder con la capacidad del equipo.

Para un bombo perforado, el producto debe cubrir totalmente la cámara de aire de ventilación, y los deflectores (baffles) que ayudan a mejorar el rodamiento de los núcleos, deben estar totalmente cubiertos dentro de la zona de atomización.

Si la cantidad de núcleos a recubrir en el equipo de recubrimiento es inadecuada puede existir poca eficacia en el proceso, se pueden dar problemas de color entre las tabletas, problemas de pegado por un inadecuado rodamiento de éstas dentro del equipo, o bien poca uniformidad en la formación de la película. El equipo debe tener una carga de núcleos correcta, cubriendo en gran parte los deflectores o baffles, además de cubrir casi en su totalidad el “plenum” de la inyección de aire de envío. [23]

La formación de la cascada de las tabletas no debe ser intermitente, lo que significa que la caída del lecho de las tabletas debe ser uniforme a través de la zona de atomización.

3.13.2 Selección de la velocidad del bombo adecuada.

La velocidad del bombo está en función del tamaño, forma y propiedades físicas del núcleo (friabilidad y capacidad de deslizamiento de los núcleos), eficacia de los

deflectores o baffles, capacidad del bombo, cantidad de aire de inyección, aire de extracción y la capacidad de secado del equipo de recubrimiento. En términos generales, se debe seleccionar la velocidad del bombo tal que permita una cascada de comprimidos uniforme a través de la zona de atomización.

3.13.3 Distribución del recubrimiento.

La distribución de recubrimiento es uno de los elementos más importantes que se debe controlar durante el proceso. Las principales causas de los problemas con el recubrimiento se pueden deber a la distribución no uniforme de la atomización en la cama o lecho de las tabletas. Estas causas pueden ser debidas a lo siguiente:

- ❖ Diseño de las pistolas de atomización.
- ❖ Número insuficiente de pistolas.
- ❖ Configuración de las pistolas.
- ❖ Diseño del sistema de aire comprimido.
- ❖ Presión de atomización y del aire del patrón de atomización.
- ❖ Carga/velocidad del bombo.
- ❖ Distancia entre las pistolas de atomización y la elevación de la cama de las tabletas. [13,24]

La uniformidad de la distribución del recubrimiento se logra estableciendo los parámetros del volumen de aspersion o atomización (caudal de aplicación), el tamaño de las gotas de atomización, la presión de nebulización, la distancia que debe existir entre la cama de las tabletas y las pistolas y la dirección en la cual las pistolas se encuentran aplicando el recubrimiento.

Se necesitan tantas pistolas como sea necesario para poder cubrir la aplicación de recubrimiento en toda la extensión de la cama de las tabletas, y las pistolas deben mantener la uniformidad de la aplicación según el ancho del abanico seleccionado. Para mantener la aplicación del recubrimiento uniforme durante todo el proceso, se deben evaluar los siguientes parámetros:

- ❖ Diseño de las pistolas.
- ❖ Número de pistolas.
- ❖ Separación entre pistolas.
- ❖ Distancia entre la pistola y el lecho de las tabletas.
- ❖ Anchura del abanico de atomización.
- ❖ Patrón de atomización.
- ❖ Control del caudal de la suspensión del recubrimiento.

3.14 PUNTOS PARA TOMAR EN CUENTA PARA UN PROCESO DE RECUBRIMIENTO EXITOSO. ⁽¹⁹⁾

En resumen, para lograr un proceso de recubrimiento controlado y reproducible, se debe tomar en cuenta lo siguiente:

1. Verificar que el bombo, las pistolas y las líneas de atomización estén limpios.
2. Calibrar la cantidad de recubrimiento necesaria para mantener un caudal uniforme de la suspensión en la cantidad de pistolas a utilizar en el proceso.
3. Ajustar las distancias entre las pistolas y el ancho del abanico a la distancia prevista entre la pistola y el lecho.
4. Cargar los comprimidos y verificar la cobertura de:
 - a) Pleno de salida o zona de descarga
 - b) Deflectores dentro de la zona de atomización.
5. Ajustar las pistolas de atomización, hacer funcionar brevemente el bombo:
 - a) Verificar la distancia entre la pistola y el lecho
 - b) Ajustar el ángulo entre la pistola de atomización y la cascada de comprimidos a un ángulo de aplicación adecuado.
6. Iniciar la rotación del tambor y ajustar la velocidad a la mínima requerida para una cascada uniforme a través de la zona de atomización.
7. Precalentar los comprimidos hasta la temperatura requerida para el lecho.
8. Iniciar el recubrimiento.
9. Una vez iniciado el recubrimiento, durante el proceso volver a verificar el patrón de atomización con la tarjeta de atomización.
10. Seleccionar la presión mínima que proporciona una distribución pareja y un buen tamaño de gota.

11. Verificar el hueco del tambor. Equilibrar los caudales de entrada y de salida para generar una ligera presión negativa.
12. Verificar la temperatura del lecho/de salida. Ajustar la temperatura y el caudal del aire de secado, el caudal de la suspensión del recubrimiento
13. Verificar periódicamente la cascada a través de la zona de atomización. Ajustar la velocidad del tambor si es preciso.

3.15 PROBLEMAS DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

El proceso de recubrimiento es complejo debido a las variables y parámetros que se encuentran involucrados, interactuando entre ellas mismas.

Para lograr un recubrimiento pelicular óptimo que cumpla con todos los requerimientos de calidad, el proceso debe estar optimizado en sus 3 componentes críticos que son: el núcleo del comprimido, la formulación del recubrimiento y el proceso, aunado a estos componentes se incluye también la habilidad y capacitación del personal operativo. Si estos elementos no se mantienen en equilibrio durante el proceso de recubrimiento existirán defectos de calidad en los lotes productivos. A continuación, se describen algunos problemas con el recubrimiento, especificando las causas y sus posibles soluciones:

3.15.1 Rotura de las tabletas

El quiebre de los comprimidos es un defecto de calidad dado principalmente por los factores relacionados con la forma y propiedades fisicoquímicas de los núcleos. A continuación, se describen las posibles causas y soluciones.

Cuadro 1. Causas y soluciones de la rotura de las tabletas.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Comprimidos demasiado blandos	● Cambiar la formulación del núcleo.
● Comprimidos demasiado frágiles	● Cambiar los parámetros de compresión del núcleo.
● Corona/laminado de comprimidos	● Cambiar la forma del comprimido
● Excesiva velocidad del recubrimiento	● Reducir la velocidad del bombo
● Diseño deficiente del deflector	● Modificar el diseño del deflector.

● Núcleo del comprimido ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.2 Formación de gemelos (twinning)

La formación de gemelos se puede deber entre otras causas a la forma inapropiada del comprimido.

Como se señaló anteriormente, la forma de tableta es un factor importante para un proceso de recubrimiento exitoso. Si las tabletas presentan caras planas en su forma, es posible que se peguen entre ellas. Se necesita una forma de la tableta cóncava-poco profunda para eliminar estos problemas.

Cuadro 2. Causas y soluciones de la formación de gemelos.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Forma inapropiada del comprimido	● Seleccionar un diseño que elimine áreas planas.
● Velocidad del bombo lenta	● Aumentar la velocidad del bombo.
● Gotas del espray demasiado grandes	● Aumentar la presión del aire de atomización
● Tasa de atomización demasiado elevada	● Reducir la tasa de atomización
● Secado insuficiente	● Elevar la temperatura del aire de entrada
● Diseño deficiente del deflector	● Aumentar el caudal de aire de secado.

● Núcleo del comprimido ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.3 Erosión de la superficie del comprimido

Este defecto puede deberse a una diversidad de causas, ya que puede ser por núcleos friables, con baja dureza o bajo peso, o bien por una velocidad excesiva del bombo.

Cuadro 3. Causas y soluciones del efecto de la erosión de comprimidos.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Núcleo higroscópico	● Reducir los materiales higroscópicos del núcleo.
● Núcleo friable	● Investigar mejoras para el núcleo.
● Diseño del punzón	● Usar punzones con diferentes curvaturas o forma de radios compuestos
● Desgaste del punzón	● Verificar estado de los punzones
● Ubicación o diseño del logotipo	● Modificar el diseño y la ubicación del logotipo
● Poca resistencia del recubrimiento	● Elegir otro sistema de recubrimiento pelicular
● Tasa de aplicación demasiado baja/elevada	● Seleccionar la tasa de aplicación apropiada
● Excesiva velocidad del bombo	● Reducir la velocidad del bombo

● Núcleo del comprimido ● Formulación del recubrimiento ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon.

3.15.4 Desgaste del borde del comprimido

Cuadro 4. Causas y soluciones del efecto de desgaste del borde del comprimido.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Punzón gastado	● Reemplazar el punzón.
● Gran desgaste del núcleo	● Aumentar el nivel de sólidos en la suspensión.
● Bajo contenido de sólidos en la suspensión del recubrimiento.	● Seleccionar una nueva formulación de recubrimiento
● Poca resistencia de la película del recubrimiento	● Seleccionar la correcta tasa de aplicación
● Baja tasa de aplicación del spray	● Seleccionar la correcta velocidad del bombo
● Alta velocidad del bombo El bombo no contiene la mínima cantidad de comprimidos.	● Llenar el bombo hasta el volumen apropiado.

● Núcleo del comprimido ● Formulación del recubrimiento ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.5 Fisuras y pelado (peeling)

Cuadro 5. Causas y soluciones del efecto de fisuras y pelado (peeling).

CAUSAS	SOLUCIONES
<ul style="list-style-type: none"> ● Erosión del núcleo del comprimido 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejorar el núcleo del comprimido. <ul style="list-style-type: none"> • Reducir los ingredientes higroscópicos. • Reducir la friabilidad • Elegir una forma de núcleo más adecuada
<ul style="list-style-type: none"> ● Formulación deficiente del recubrimiento <ul style="list-style-type: none"> • Baja resistencia mecánica de la película • Deficiente adherencia al núcleo • Película deficientemente plastificada 	<ul style="list-style-type: none"> ● Elegir un mejor sistema de recubrimiento <ul style="list-style-type: none"> • Resistencia de la película • Adherencia • Plastificación
<ul style="list-style-type: none"> ● Comprimido con núcleo recalentado 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducir la temperatura de precalentamiento.

● Núcleo del comprimido ● Formulación del recubrimiento ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.6 Resquebrajamiento de la película

Cuadro 6: Causas y soluciones del resquebrajamiento de la película.

CAUSAS	SOLUCIONES
<ul style="list-style-type: none"> ● El núcleo y el recubrimiento tienen diferentes propiedades de expansión térmica. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Evitar los rellenos de tipo mineral <ul style="list-style-type: none"> • Carbonato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de magnesio.
<ul style="list-style-type: none"> ● Falta de tiempo de relajación entre la compresión del comprimido y la aplicación del recubrimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prolongar el tiempo entre la fabricación de las tabletas y la aplicación del recubrimiento
<ul style="list-style-type: none"> ● Inadecuada formulación del recubrimiento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Seleccionar la fórmula de recubrimiento que tenga las propiedades mecánicas correctas.
<ul style="list-style-type: none"> ● Expansión del núcleo debido al calentamiento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Evitar las elevadas temperaturas del lecho de comprimidos.

● Núcleo del comprimido ● Formulación del recubrimiento ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.7 Variaciones de color dentro del comprimido

Las variaciones de color del comprimido pueden deberse a aspectos que tienen que ver con la velocidad del bombo para un adecuado rodamiento de las tabletas, además de un mal diseño en la cantidad de pistolas de aspersión dentro del sistema de recubrimiento, o por una variación en la cantidad de recubrimiento a aplicar.

Aspectos como una inadecuada calibración de las pistolas, el traslape de abanicos al tener una distancia entre pistolas son causas que también podrían llevar a variaciones de color en los comprimidos.

Cuadro 7. Causas y soluciones del efecto de resquebrajamiento de las tabletas.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Los pigmentos están mal dispersos	● Aumentar la velocidad del bombo.
● Los ingredientes del núcleo interactúan con el recubrimiento y producen inestabilidad del color.	● Cambiar la formulación del recubrimiento (pigmentos)
● Migración del plastificante líquido	● Elegir un sistema plastificante sólido
● Sistema de recubrimiento de baja opacidad	● Elegir un recubrimiento de gran opacidad.
● El núcleo se humedece demasiado durante el recubrimiento.	● Aumentar la temperatura del lecho de comprimidos.

● Formulación del recubrimiento ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.8 Puenteo del logo

El puenteo del logotipo en tabletas que contengan algún tipo de grabado ocasiona que las tabletas “pierdan” la legibilidad del grabado que se forma en la compresión de los núcleos. El puenteo del logo puede ser un efecto generado por una mala calidad en el diseño de los punzones además de un mal diseño en el sitio del comprimido a grabar, ya que se debe estudiar a fondo el ángulo y profundidad de corte del grabado, para que el recubrimiento se pueda depositar en la cavidad del grabado.

Cuadro 8. Causas y soluciones del puenteo del logo.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Poca adhesión de los ingredientes del núcleo	● Usar materiales para el núcleo con mayor adherencia
● Sistema de recubrimiento escasamente plastificado	● Usar recubrimientos peliculares con plastificación óptima.
● Sistema de recubrimiento de baja adherencia	● Usar recubrimientos muy adherentes
● Tasa de atomización demasiado elevada.	● Reducir la tasa de atomización
● Temperatura del producto demasiado baja.	● Aumentar la temperatura de la cama de comprimidos.

● Núcleo del comprimido ● Formulación del recubrimiento ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcón

3.15.9 Secado por atomización/relleno del logotipo

Cuadro 9. Causas y soluciones del secado por atomización y relleno del logotipo.

CAUSAS	SOLUCIONES
<ul style="list-style-type: none"> ● Alto contenido de sólidos en la suspensión del recubrimiento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducir el nivel de sólidos
<ul style="list-style-type: none"> ● Elevada presión del aire de atomización 	<ul style="list-style-type: none"> ● Usar una menor presión de atomización.
<ul style="list-style-type: none"> ● Elevada temperatura del aire de secado 	<ul style="list-style-type: none"> ● Bajar la temperatura de aire de secado
<ul style="list-style-type: none"> ● Demasiada distancia entre la pistola y el lecho 	<ul style="list-style-type: none"> ● Optimizar la distancia entre la pistola y el lecho
<ul style="list-style-type: none"> ● Deficiente diseño o mantenimiento de las pistolas de pulverización (boquillas del aire) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reemplazar o hacer mantenimiento a la pistola (boquilla de aire)
<ul style="list-style-type: none"> ● Aireación de la suspensión de recubrimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Minimizar el hueco del tambor. ● Optimizar la preparación de la suspensión para evitar la aireación.

Formulación del recubrimiento
 Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.10 Pegado y “Peeling”.

Cuadro 10. Causas y soluciones del efecto de pegado y despegado de tabletas.

CAUSAS	SOLUCIONES
● Núcleo con baja adherencia	● Usar excipientes para el núcleo con mayor grado de adherencia
● Recubrimiento con baja adherencia	● Reducir la cantidad de aire de extracción o bien, aumentar la temperatura de inyección de aire.
● Velocidad de aplicación demasiado elevada	● Disminuir el caudal de aplicación de recubrimiento.
● Temperatura del aire de secado demasiado baja	● Aumentar la presión del aire de atomización
● Velocidad del bombo demasiado lenta	● Aumentar el número de pistolas de atomización, el ancho del abanico o la distancia entre la pistola y la cama de tabletas.
● Baja presión de atomización	● Optimizar la carga del bombo
● Deficiente uniformidad del aerosol.	

● Núcleo del comprimido
● Formulación del recubrimiento
● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon.

3.15.11 Piel de naranja

Cuadro 11. Causas y soluciones del efecto de piel de naranja.

CAUSAS	SOLUCIONES
<ul style="list-style-type: none"> ● Viscosidad del recubrimiento demasiado alta 	<ul style="list-style-type: none"> ● Usar un sistema de recubrimiento pelicular de baja viscosidad.
<ul style="list-style-type: none"> ● Presión del aire de atomización demasiado baja. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducir el contenido de sólidos en la suspensión de recubrimiento.
<ul style="list-style-type: none"> ● Alta tasa de aplicación 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumentar la presión del aire de atomización
<ul style="list-style-type: none"> ● Deficiente rendimiento de la pistola de atomización. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminuir la tasa de aplicación ● Usar una pistola de atomización de mejor calidad ● Hacer el servicio técnico de la pistola de atomización existente.

Formulación del recubrimiento
 Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

3.15.12 Variación de color entre los comprimidos

Cuadro 12. Causas y soluciones del efecto de color entre los comprimidos.

CAUSAS	SOLUCIONES
<ul style="list-style-type: none"> ● Alto contenido de sólidos en la suspensión del recubrimiento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducir el nivel de sólidos
<ul style="list-style-type: none"> ● Deficiente diseño o mantenimiento de las pistolas de pulverización (boquillas del aire) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Optimizar la distancia entre la pistola y el lecho
<ul style="list-style-type: none"> ● Flujo de aire turbulento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reemplazar o hacer mantenimiento a la pistola (boquilla de aire) por posible generación de costras.
<ul style="list-style-type: none"> ● Aireación de la suspensión de recubrimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Minimizar el hueco del tambor. ● Optimizar la preparación de la suspensión para evitar la aireación.

● Formulación del recubrimiento
 ● Proceso/Equipos

Fuente: Escuela de Colorcon

4 DESARROLLO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

En una empresa farmacéutica se implementó un proyecto del recubrimiento de tabletas de un antibiótico del grupo de la 2-oxazolidona, indicado en el tratamiento de las infecciones bacterianas graves, principalmente las infecciones nosocomiales.

Esta forma farmacéutica oral se diseñó de tal manera que tuviera un recubrimiento estético. Dicho recubrimiento se llevó a cabo en un bombo convencional, de 9 kg de capacidad.

Realizar la capacitación del personal de este proceso de recubrimiento pelicular, ya que es la primera vez que realizan este tipo de proceso dentro de la planta farmacéutica.

1. Capacitación de la técnica del recubrimiento pelicular al personal. Se capacitó al personal en el manejo del equipo y de sus aditamentos, tales como la bomba peristáltica y 2 pistolas de atomización. Se dio a conocer al personal operativo los procedimientos normalizados de operación de operación y limpieza del área y de los equipos y accesorios involucrados y se realizó una evaluación de dichos procedimientos.
2. Limpieza del área y equipos
3. Revisión y aprobación de limpieza
4. Suministrar insumos, núcleos y accesorios al área destinada para llevar a cabo el proceso
5. Ejecutar el proceso, lo que implica cargar el bombo con los núcleos, encender el aire de inyección y extracción para el calentamiento de los núcleos, preparar la suspensión de recubrimiento, configuración de pistolas e iniciar la aplicación de recubrimiento hasta el término de la preparación. El proceso validado permitió saber la cantidad adecuada de recubrimiento hasta llegar a una ganancia en peso del 3%.
6. Evaluación de los parámetros.
7. Lluvia de ideas con el personal operativo y con el personal del departamento involucrado para optimizar el proceso

4.1 Materiales, materias primas y equipos

4.1.1 Materiales

- Contenedor de acero inoxidable de 2 litros de capacidad.
- Cucharón de acero inoxidable

4.1.2 Materias primas

- Vivacoat PA-1P-000 (Sistema de recubrimiento a base de HPMC).....0.118 kg
- Agua Purificada0.680 kg

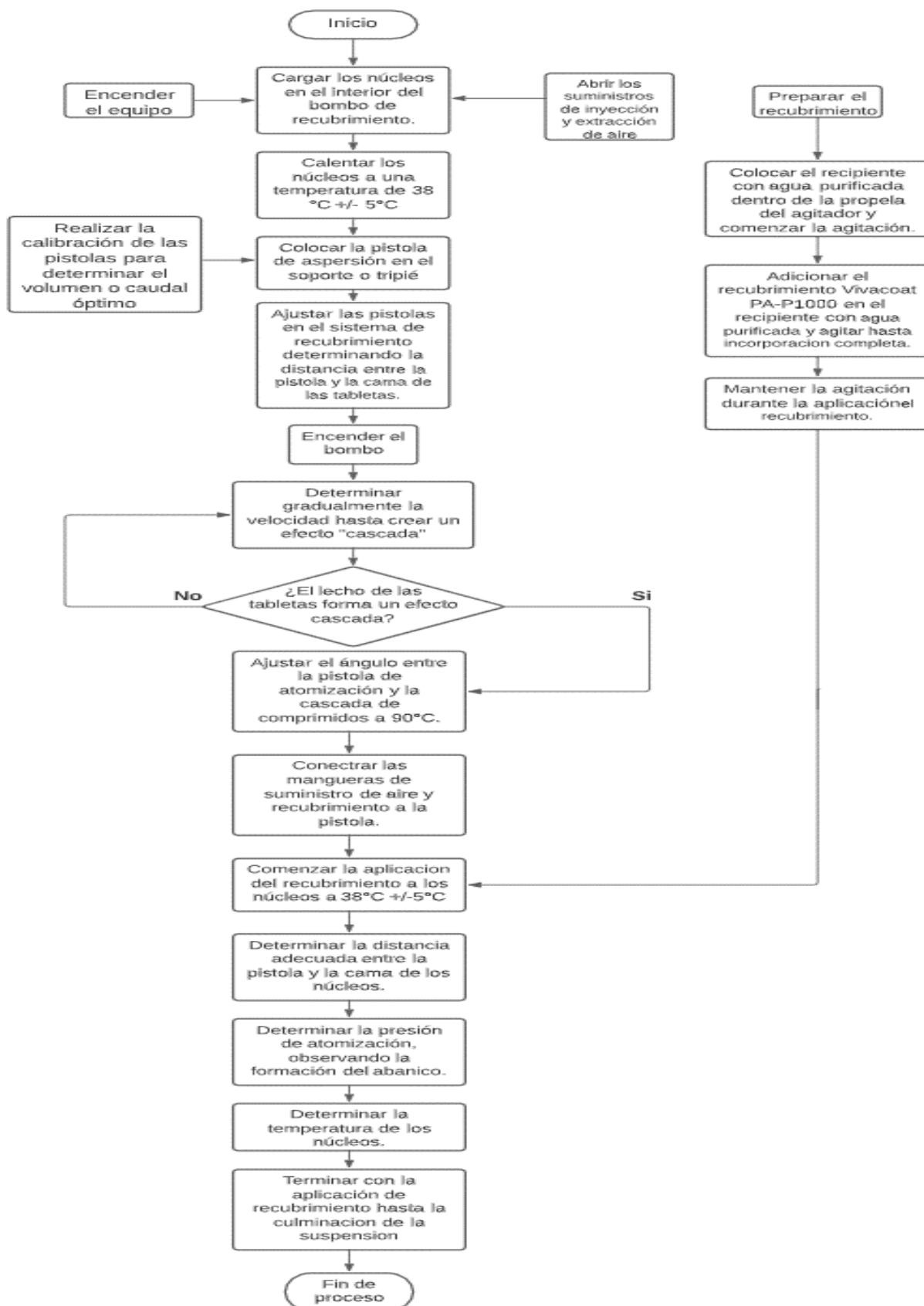
4.1.3 Equipos y suministros

- Agitador marca Ika con propela dentada
- Bombo convencional de recubrimiento de 9 kg de capacidad
- Bomba peristáltica
- Termómetro IR digital
- Mangueras de silicón grado farmacéutico con 0.5 mm de diámetro interno
- Pistolas de aspersion.
- Aire comprimido.
- Aire de inyección y extracción previamente tratado.
- Bolsas de plástico para descargar el producto

4.1.4 Especificación de los núcleos

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Tabletas oblongas blancas
Peso promedio	860 mg
Variación de peso $\pm 5\%$	817.0 mg – 903 mg
Dureza	5 – 10 Kp
Friabilidad	No más del 1.0%
Desintegración	No más de 2 minutos

5. PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS DEL ANTIBIÓTICO.



6 RESULTADOS OBTENIDOS

El proceso de recubrimiento de tabletas del medicamento antibiótico en cuestión fue satisfactorio siguiendo los siguientes parámetros:

PARÁMETRO	CONDICIÓN
Distancia de atomización	20 cm
Presión de aspersión	2 kg - 3 kg
Velocidad del bombo	8 - 20 rpm
Velocidad de la bomba	2mL/s- 3mL/s
Temperatura del aire de inyección	40°C - 80°C
Temperatura de los núcleos	38°C ± 5°C
Velocidad de aire de inyección	50 ft ³ /min

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Antes de realizar el proceso, se realizó la capacitación del personal, dando a conocer los procedimientos normalizados de operación en la operación y limpieza del bombo, así como también de los periféricos como son las pistolas de atomización, la bomba peristáltica y el agitador.

Se consideró importante el uso de equipo de protección personal, así como mascarilla contra polvos y lentes de seguridad, para proteger al personal del polvo generado durante el proceso de recubrimiento.

El proyecto de recubrimiento pelicular se realizó con 3 lotes de tabletas de antibiótico de acción sistémica. Al término del primer proceso se obtuvieron tabletas de color blanco.

El control en proceso llevado a cabo fue la variación del peso, que se encontró dentro del rango de 875mg-892.8mg.

Se realizó el proceso de recubrimiento con 2 lotes más para poder optimizar el proceso. Los resultados obtenidos fueron similares al primer lote, y se optimizó el proceso reduciendo el tiempo de aplicación de 4h a 2.5h, debido a que el personal operario adquirió la capacitación y el conocimiento para el uso de los equipos periféricos, calibrar las pistolas de atomización y determinar los parámetros que se mantuvieron sin modificarse durante el proceso de recubrimiento.

En el curso del recubrimiento se cambiaron los parámetros críticos del proceso, dado que conforme los núcleos se están recubriendo, estos adquirieron humedad, por lo que pueden ser susceptibles a una sobre humectación y aparición de defectos en las tabletas. Estos parámetros fueron, cambio en la velocidad del bombo, para evitar erosión o desgaste en las tabletas, cambio en la cantidad de recubrimiento aplicado en las pistolas y en la cantidad de aire de envío para evitar una sobre humectación, la cantidad de aire de inyección y extracción de aire para un secado de las tabletas adecuado.

Posterior a la aplicación de recubrimiento en los 3 procesos fue necesario realizarles una limpieza a las pistolas para evitar la formación de costras y retirar el exceso de recubrimiento en la boquilla y tobera de las pistolas.

Se realizó una lluvia de ideas con el personal operativo y departamento de producción para optimizar el proceso y se decidió modificar la cantidad de aire de envío utilizado en la pistola de aspersión, debido a que en el área se formó una nube de polvo generado por el exceso de éste ajustado en la pistola.

8 CONCLUSIÓN

Debido al establecimiento de los parámetros críticos del proceso, el recubrimiento de tabletas de un antibiótico fue consistente durante la fabricación de los tres lotes, los adecuados suministros de aire comprimido y de aire de inyección y extracción permitieron un proceso reproducible, tomando en consideración la limpieza y conservación de la pistola de atomización para garantizar la calidad del proceso de recubrimiento.

La variable de proceso difícil de controlar es el personal operario, es por eso importante la capacitación en el conocimiento del proceso, dar a conocer el manejo del equipo y todos los accesorios que componen el sistema de recubrimiento. Se dieron a conocer los procedimientos normalizados de operación de operación y limpieza del bombo convencional, de las 2 pistolas de atomización y de la bomba peristáltica. Como se puede ver en la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de Fabricación de Medicamentos, el elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos es el personal, por lo que se debe tener evidencia suficiente de la calificación de éste en los procesos de fabricación, específicamente del proceso de recubrimiento y ser continuamente capacitado para dicha actividad.

La limpieza del área donde se realizó el recubrimiento de las tabletas es una de las generalidades establecidas para asegurar las buenas prácticas de fabricación. Se debe cumplir con la limpieza del área para garantizar que no exista alguna contaminación cruzada durante el proceso. El área donde se recubrieron las tabletas del antibiótico se definió como un área dedicada, por lo que no debería existir alguna contaminación cruzada, pues esta área cumple con la clasificación de áreas (ISO 8), además de que esta área presenta barreras para evitar esta contaminación.

Como parte de la seguridad e higiene que se provee al personal, fue importante que todo el personal involucrado en este tipo de procesos utilice el equipo de protección personal para asegurar su salud e integridad física, debido a la exposición con los polvos que genera el proceso que puedan comprometer su estado de salud.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Stuart C. Porter, L. F. (2010). Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. *Drug development and industrial pharmacy* 36:2, 128-142.
2. Adeline, S. (2016). Exploracion del potencial de recubrimiento continuo. *Pharmaceutical Technology en español* 13:6, 60-62.
3. Maricel. (2018, febrero 5). OPS/OMS Argentina - La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir los errores relacionados con la medicación. Recuperado el 15 de abril de 2021:
https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=10204:la-oms-lanza-una-iniciativa-mundial-para-reducir-los-errores-relacionados-con-la-medicacion&Itemid=283
4. Graham Cole, J. H. (2002). *Pharmaceutical Coating Technology*. London: Taylor & Francis.
5. Shama Parveen, M.-P. K. (2017). Recent advancement in tablet coating technology. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6:4, 2189-2204.
6. Rhodes C, P. S. (1998). Coatings for controlled release drug delivery systems. *Drug development and industrial pharmacy* 24:2, 1134-1154.
7. Sagarika Bose, R. H. (2007). Solventless Pharmaceutical Coating Processes: A review. *Pharmaceutical Development and technology* 12:2, 115-131.
8. Carolina Tovar Saavedra, M. T. F. (2014). Validación de proceso de recubrimiento de comprimidos. *enFarma*, 15(5), 22–28.
9. OM Bagade, R. P. (2014). Tablet coating and its Outcome with complementary sprouting technology. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 298-315.
10. Sauer, D., Cerea, M., DiNunzio, J., & McGinity, J. (2013). Dry powder coating of pharmaceuticals: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(2), 488-502.
11. Felton, L., & Porter, S. (2013). An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. *Expert Opinion On Drug Delivery*, 10(4), 421-435.
12. Himaja V, S. K. (2016). A Comprehensive Review on Tablet. *Austin Pharmacol Pharm.*, 1(1): 1001.

13. Colorcon. (2016). Coating School . *Escuela de Colorcon*. Ciudad de México: Colorcon.
14. Cahyadi, C., Chan, L., & Heng, P. (2011). The reality of in-line tablet coating. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(1), 2-16.
15. Marina Levina, C. R. (2005). The effect of core design and formulation on the Quality of film coated tablets. *Pharmaceutical Technology Europe* 17(4), 29.37.
16. Kirk E. Wilson, E. C. (1997). The influence of tablet shape and Pan Speed on intratable Film Coating Uniformity. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 23:12, 1239-1243.
17. Linda A Felton, J. M. (2002). Influence of insoluble excipients on film coating systems. *Drug development and industrial pharmacy* 28:3, 225-243.
18. Basel Qussi, W. G. (2006). The influence of different plasticizers and polymers on the mechanical and thermal properties, porosity and drug permeability of free shellac films. *Drug development and industrial pharmacy*, 403-412.
19. Beer, S. (2017). *Operación y Ajustes del equipo recubridor de tabletas BTC Ex WIP, LB Bohle Serie 1629779001*. Ciudad de México: Bicolor Technologies S.A deC.V.
20. Valdomero Pereira, R. L. (2010). Statistical Evaluation of tablet coating processes: influence of pan design and solvent type. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 46:4 , 657-664.
21. B.K. Nayak, P. E. (2017). A quality by design approach for coating process parameter optimization. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 79:3, 345-352.
22. Hack, M. (2012). Las tecnologías avanzadas de recubrimiento de tabletas ayudan a la eficiencia en la manufactura. *Pharmaceutical Technology en español* 10:4.
23. Porter, S. (2016). Prevención de los problemas del recubrimiento pelicular a través del diseño. *Pharmaceutical Technology en español* 14:2, 36-39.
24. Susanne Tobiska, P. K. (2003). Coating Uniformity: Influence of Atomizing Air Pressure. *Pharmaceutical Development and Technology* 8:1, 39-46.
25. García Aponte, O. F., Vallejo Díaz, B. M., & Mora Huertas, C. E. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios gerenciales*, 31(134), 68–78.

26. Cunningham, C., Hansell, J., Nuneviller, F., 3rd, & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2010). Evaluation of recent advances in continuous film coating processes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(2), 227–233.
27. Luo, Y., Zhu, J., Ma, Y., & Zhang, H. (2008). Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 358(1–2), 16–22.
28. Porter, S. C., & Felton, L. A. (2010). Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(2), 128–142.
29. Rhodes, C. T., & Porter, S. C. (1998). Coatings for controlled-release drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(12), 1139–1154.