

3 00618

3
20



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA
Incorporada a la U. N. A. M.

**EVALUACION DE LA FACTIBILIDAD DE
CONVERSION DE RECUBRIMIENTOS PARA
MULTIVITAMINICOS EN FASE ORGANICA
A RECUBRIMIENTOS EN FASE ACUOSA**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A
CARLOS RAUL CARAZA MONROY

Director de Tesis: Q. F. B. Ma. Leticia Linares E.

MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EVALUACION DE LA FACTIBILIDAD DE CONVERSION DE
RECUBRIMIENTOS PARA MULTIVITAMINICOS EN FASE ORGANICA A
RECUBRIMIENTOS EN FASE ACUOSA**

A MIS PADRES:

Carlos Raúl y Ma. Magdalena

"Por su constante apoyo y cariño"

A MI HERMANA:

Ma. Magdalena

"Por su gran comprensión"

A MI ABUELO:

Mario Monroy

"Por su gran ayuda y cariño durante todos estos años"

A LA UNIVERSIDAD LA SALLE

Q.F.B. Ma. Leticia Linares E.

"Quien con su apoyo se elaboro esta tesis"

CAPITULO I. RECUBRIMIENTO DE TABLETAS

	pag.
<i>1.1 Perspectiva histórica</i>	1
<i>1.2 Principio de recubrimiento de tabletas</i>	1
<i>1.3 Propiedades de la tableta</i>	2
<i>1.4 Proceso de recubrimiento</i>	4
<i>1.5 Bombo de recubrimiento convencional</i>	5
<i>1.6 Procesos para cobertura de tabletas</i>	6
<i>1.7 Recubrimiento a base de película</i>	7
<i>1.8 Metodos con bombo de vaciado</i>	7
<i>1.9 Metodos con bombo de rocío</i>	8
<i>1.10 Variables de proceso</i>	8
<i>1.11 Variables de bombo</i>	9
<i>1.12 Variables de rocío</i>	10
<i>1.13 Variables de proceso de aire</i>	12
<i>1.14 Procesos de cama fluidizables</i>	12
<i>1.15 Desarrollo de formulaciones de coberturas filmicas</i>	14
<i>1.16 Materiales utilizados en el recubrimiento de tabletas</i>	16

CAPITULO II. POLIMEROS PARA RECUBRIR PREPARACIONES FARMACEUTICAS

<i>2.1 Polimetacrilatos para usos farmacéuticos</i>	19
<i>2.2 Agentes recubridores para preparaciones farmacéuticas</i>	20
<i>2.3 Características de las resinas acrílicas Eudragit</i>	22
<i>2.4 Eudragit E</i>	22
<i>2.5 Eudragit L y S</i>	24
<i>2.6 Eudragit RL y RS</i>	26
<i>2.7 Eudragit E 30 D</i>	28
<i>2.8 Eudragit L 30 D</i>	30
<i>2.9 Descripción del proceso de recubrimiento de multivitámicos</i>	32

CAP III. VISION COMPARATIVA ENTRE PROCESOS Y CONDICIONES PARA APLICAR COBERTURAS DE PELICULA EN SOLVENTE ORGANICO Y EN AGUA.

<i>3.1 Formulación de sistemas de recubrimiento</i>	35
<i>3.2 Seguridad</i>	38
<i>3.3 Contaminación</i>	39

CAPITULO IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL DE FORMULACIONES DE COBERTURA DE PELICULA EN AGUA UTILIZANDO UN EQUIPO CONVENCIONAL DENTRO DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

4.1 PROPUESTAS DE FORMULACIONES PARA APLICAR RECUBRIMIENTOS ACUOSOS, DEASRROLLO PRACTICO Y DOCUMENTACION.

4.1.1 Principios	41
4.1.2 Determinacion de la luca a ser aplicada	43
4.1.3 Presentación de formulaciones y conversión a tamaños de-seados de lote	45
4.1.4 Preparación de pigmentos en suspensión	48
4.1.5 Formulas para coberturas acuosas	49
4.1.6 Recomendaciones	50
4.1.7 Desarrollo experimental	51

4.2 CARACTERISTICAS Y ESTANDARES QUE DEBEN CUMPLIR LAS FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTOS ACUOSOS PARA NUCLEOS DE PRODUCTOS MULTIVITAMINICOS.

Eudragit RL 30 D

4.2.1 Descripción	64
4.2.2 Estructura química	64
4.2.3 Precauciones de almacenaje	65
4.2.4 Contenedores	65
4.2.5 Identificación	65
4.2.6 Índice de basicidad	66
4.2.7 Arsénico	66
4.2.8 Gravedad específica	69
4.2.9 Determinación de metales pesados	70
4.2.10 Identificación	73
4.2.11 Pérdida por secado	73
4.2.12 Residuo de ignición	74
4.2.13 Viscosidad	75
4.2.14 Contenido de cuagulos	75

4.2.15 Formación de película	76
4.3 Eudracolor rojo intenso	77
4.3.1 Descripción	79
4.3.2 Color	79
4.3.3 Contenido de sólidos	79
4.3.4 Porcentaje de color puro	79
4.3.5 Olor	79
4.3.6 Vida de granel	79
4.3.7 Condiciones de almacenamiento	
4.4 Eudracolor ocre	
4.4.1 Descripción	80
4.4.2 Color	82
4.4.3 Contenido de sólidos	82
4.4.4 Porcentaje de color puro	82
4.4.5 Olor	82
4.4.6 Vida de anaquel	82
4.4.7 Condiciones de almacenamiento	82
4.5 DESARROLLO PRACTICO Y DOCUMENTACION DE LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.	
4.5.1 Equipo de proceso	83
4.5.2 Bombos de recubrimiento	83
4.5.3 Tubos de inmersión	84
4.5.4 Sistemas de rocío	85
4.5.5 Sistemas de control	85
4.5.6 Aplicación de cobertura acuosa a 3 lotes de multivitamínicos utilizando un equipo convencional de recubrimiento.	85
CAPITULO V. CONCLUSIONES GENERALES	102

Figuras

<i>Fig. 1.- Bombo de recubrimiento convencional</i>	5
<i>Fig. 2.- Proceso de cama fluidizable</i>	13
<i>Fig. 3.- Estructura química Eudragit E</i>	22
<i>Fig. 4.- Estructura química Eudragit L y S</i>	24
<i>Fig. 5.- Espectro IR Eudragit E</i>	24
<i>Fig. 6.- Espectro IR Eudragit L</i>	24
<i>Fig. 7.- Espectro IR Eudragit S</i>	24
<i>Fig. 8.- Estructura química Eudragit RL y RS</i>	26
<i>Fig. 9.- Espectro IR Eudragit RL</i>	26
<i>Fig. 10.- Espectro IR Eudragit RS</i>	26
<i>Fig. 11.- Estructura química Eudragit E 30 D</i>	28
<i>Fig. 12.- Espectro IR Eudragit E 30 D</i>	28
<i>Fig. 13.- Estructura química Eudragit L 30 D</i>	30
<i>Fig. 14.- Espectro IR Eudragit L 30 D</i>	31
<i>Fig. 15.- Proceso de recubrimiento de multivitámicos</i>	34
<i>Fig. 16.- Bombo de recubrimiento convencional con conexiones de inyección y extracción de aire.</i>	34
<i>Fig. 17.- Prueba piloto de recubrimiento acuoso utilizando resina acrílica.</i>	34
<i>Fig. 18.- Desintegrador de tabletas</i>	56
<i>Fig. 19.- Estructura química Eudragit RL 30 D</i>	64
<i>Fig. 20.- Instrumental necesario para la determinación de arsénico.</i>	68
<i>Fig. 21.- Hoja técnica No. 1</i>	101
<i>Fig. 22.- Hoja técnica No. 2</i>	101
<i>Fig. 23.- Hoja técnica No. 3</i>	101

Tablas

<i>Tabla No. 1.- Aplicaciones farmacéuticas para los polimetacrilatos.</i>	19
<i>Tabla No. 2.- Ventajas y desventajas de las dispersiones acuosas y solventes orgánicos.</i>	40
<i>Tabla No. 3.- Tabla resumen.</i>	94

Formulas

<i>Formula No. 1.- Determinación del area en una tableta</i>	43
<i>Formula No. 2.- Determinación del area en una tableta oblonga.</i>	44
<i>Formula No. 3.- Determinación del area en una tableta esférica.</i>	44
<i>Formula No. 4.- Determinación de la cantidad de laca a ser aplicada.</i>	44
<i>Formula No. 5.- Conversión de formulaciones actuales a tamaños deseados de lote.</i>	45

I-RECUBRIMIENTO DE TABLETAS.

1.1.-PERSPECTIVA HISTORICA.

Una de las referencias más antiguas de dosis sólidas recubiertas aparece en la literatura islámica de drogas, donde las píldoras recubiertas fueron mencionadas por Rhazes (850-923). El recubrimiento por medio de azúcar fue desarrollado hasta un considerable alcance por los franceses en 1800 en adelante y patentes utilizadas en los años 1837 y 1840 utilizaban azúcar para píldoras de bálsamo. Subsecuentemente hubo una rápida aceptación de píldoras recubiertas con azúcar como la dosis preferida sólida tanto para las prescripciones como para las medicinas patentadas en Europa y en los Estados Unidos. Pronto se reconoció que la calidad del recubrimiento por medio de azúcar en una escala de producción mayor podría ser alcanzada por medio de la utilización de bombos diseñados para ese propósito.

Excepto por la sustitución de tabletas comprimidas por píldoras, el equipo para recubrir con azúcar y el proceso en si permanecieron sin cambios por los siguientes 75 años, en 1953 un cambio dramático fue hecho en el recubrimiento de tabletas cuando los laboratorios Abbott comercializaron la primera tableta recubierta por medio de una película o a base de diversas capas.

1.2.-PRINCIPIOS DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS.

La aplicación de coberturas a tabletas que es una etapa adicional en el proceso de manufactura incrementa el costo del producto, por lo tanto la decisión de recubrir una

tableta depende de uno o más de los siguientes objetivos:

- 1.- Enmascarar el sabor, olor o color del fármaco.*
- 2.- Proveer protección física y química al fármaco.*
- 3.- Controlar la liberación del fármaco dentro del organismo.*
- 4.- Proteger el fármaco del medio estomacal gástrico con una cobertura entérica.*
- 5.- Para incorporar alguna droga conjuntamente con la cobertura para prevenir incompatibilidades químicas o para proveer una liberación secuencial del fármaco.*
- 6.- Para mejorar la elegancia farmacéutica por medio del uso de colores especiales e impresiones constantes.*
(Mercadotecnia).

El proceso de recubrimiento puede ser mejor descrito discutiendo en primer lugar los tres componentes primarios dentro del recubrimiento. Los tres componentes primarios dentro del recubrimiento de tabletas son:

- 1.- Propiedades de la tableta.*
- 2.- Proceso de recubrimiento.*
- 3.- Desarrollo de formulaciones de coberturas filmicas.*

1.3.- PROPIEDADES DE LA TABLETA.

Las tabletas que son recubiertas deben tener características físicas apropiadas. En el proceso de recubrimiento, las tabletas se deslizan dentro de un bombo de recubrimiento bajo

una corriente de aire que contiene una cobertura en suspensión. Para tolerar el intenso desgaste de las tabletas provocado por el roce con las demás tabletas y con el equipo de recubrimiento. Las tabletas que son quebradizas y que se suavizan en presencia de calor, o que son afectadas por la composición de la cobertura tienden a convertirse duras en la fase inicial del proceso de recubrimiento y son inaceptables para la aplicación de coberturas a base de películas. las coberturas de película se adhieren a toda la superficie expuesta, es por eso que cualquier imperfección en la superficie es recubierta y no se puede eliminar. La calidad de aplicación de coberturas en películas delgadas a tabletas comprimidas depende muchas veces más de la calidad de la tableta al tiempo en el cual son aplicadas las coberturas. Las coberturas de azúcar con su alto contenido de sólidos, se secan más despacio y pueden llenar muchas de las imperfecciones menores de la superficie de la tableta que pueden formarse en la etapa inicial del proceso de recubrimiento.

En adición a la superficie suave la forma física de la tableta es importante. Cuando una cobertura es aplicada a un conjunto grande de tabletas en un bombo de recubrimiento, las superficies de las tabletas son cubiertas por una película de polímeros pegajosa, antes de que la superficie de la tableta se seque, la cobertura aplicada cambia de un líquido pegajoso a un semisólido adherido y eventualmente a una superficie seca no pegajosa. Las tabletas deben estar en un movimiento constante durante la primera fase de secado o una aglomeración puede ocurrir. La forma ideal de una tableta para que sea recubierta es en forma de esfera que permite que las tabletas rueden libremente en el bombo de recubrimiento con un mínimo contacto tableta-tableta. La peor forma para una tableta es que esta sea cuadrada y lisa de ambas superficies, eso provocaría que al ser recubiertas la cobertura se engomaría las tabletas y las juntaría formando una masa no uniforme. Es por esta razón que las tabletas que son recubiertas tienen una superficie redonda, mientras más convexa sea la superficie de una tableta menos problemas presentará a la hora de ser recubierta.

Una formulación para comprimir tabletas incluye muchos ingredientes aparte del fármaco que provee una dosis para una desintegración rápida. Las propiedades de la superficie de una tableta determinada dependen de la naturaleza química de los ingredientes utilizados en la formulación. Para que la cobertura se pueda adherir a la tableta, la composición de la cobertura debe mojar la superficie. Tabletillas con superficies hidrofílicas son difíciles de recubrir con coberturas a base de agua que no mojan la superficie. La composición de la cobertura puede ser ajustada mediante la adición de apropiados surfactantes para reducir la tensión superficial y mejorar la adhesión de la cobertura.

1.4.- PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

Los principios de recubrimiento de tabletas son relativamente simples. El recubrimiento de tabletas es la aplicación de una cobertura a una cama de tabletas en movimiento con el uso concurrente de aire caliente para facilitar la evaporación del solvente. La distribución de la cobertura es llevada a cabo utilizando un hombro de recubrimiento que mantiene las tabletas en movimiento.

1.4.1.- EQUIPO.

La mayoría de los procesos para recubrir tabletas utilizan uno de los siguientes equipos:

Bombo de recubrimiento convencional.

Cama recubridora fluidizable (suspensión de aire).

1.5.-BOMBO DE RECUBRIMIENTO CONVENCIONAL.

El bombo de recubrimiento convencional consiste en un bombo circular de metal (preferentemente acero inoxidable 316) montado en posición angular sobre una base específica. El bombo es de 8 a 60 pulgadas en diámetro y es rotado en su eje horizontal por un motor, el aire caliente es dirigido hacia el bombo u la superficie de la cama de tabletas y es puistrado en frente del bombo, las coberturas son aplicadas a las tabletas rociando el material a la cama de tabletas que se encuentran en rotación. El uso de sistemas atomizantes para rociar la cobertura a las tabletas produce una rápida y efectiva distribución de la solución o suspensión. El rociar significa reducir tiempo de secado entre las soluciones a aplicarse en procesos de cobertura a base de azúcar y permite una continua aplicación de la solución en recubrimiento a base de película.

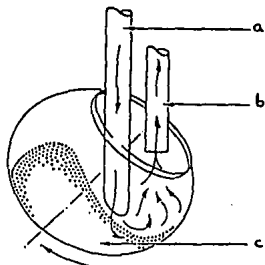


Fig.1.- Bombo de recubrimiento convencional. (3)

- a.- Inyección de aire al sistema
- b.- Extracción de aire del sistema
- c.- Cama de tabletas

Los sistemas de rocío que se pueden usar para aplicar coberturas en bombos convencionales son básicamente dos:

Los de alta presión sin aire y los de baja presión con utilización de aire. La principal diferencia entre estos dos tipos es la manera en la que la atomización es llevada a cabo.

En el sistema de rocío sin aire, el líquido es bombeado a una alta presión (2500 a 3000 libras por pie cuadrado (psig)) a través de un orificio pequeño (.009 pulgadas a .020 pulgadas) que resulta en un rocío finamente dividido. El grado de atomización y el rango de rocío son controlados por la presión del fluido, el tamaño del orificio, y la viscosidad del líquido. Debido al pequeño tamaño del orificio, sólidos suspendidos en la composición de la cobertura deben ser finamente filtrados para prevenir un bloqueo del orificio.

En el sistema de baja presión con utilización de aire el líquido es bombeado a través de un orificio largo (.020 pulgadas a .060 pulgadas) a una presión relativamente baja (5 a 50 psig), aire a baja presión (10 a 100 psig) hace contacto con la corriente del líquido en la punta del atomizador, y un fino rocío es producido. El grado de atomización es controlado por la presión del fluido, viscosidad del líquido, presión del aire y el diseño del casquete de aire. Ambos sistemas de atomización pueden ser utilizados efectivamente.

1.6.- PROCESOS PARA COBERTURA DE TABLETAS.

En la mayoría de los casos los procesos de recubrimiento son el último paso crítico en

ciclo de producción de una tableta. La aplicación exitosa de la fórmula de solución recubridora provee características visuales para el producto; por lo tanto la calidad del producto puede ser juzgada en este último paso del proceso. El tipo de proceso escogido depende del tipo de recubrimiento que va a ser aplicado, de la durabilidad del núcleo de la tableta y de lo económico que se requiera hacer el proceso. Debido al incremento constante de energía y mano de obra, del costo de solventes orgánicos y de los impedimentos a nivel de medio ambiente, lo económico del proceso tiene un alto impacto.

1.7.-RECUBRIMIENTO A BASE DE PELICULA.

Debido a que el recubrimiento a base de película fue originado por la intervención del recubrimiento con azúcar en bombos diseñados para ese propósito, no es de sorprender que los procesos de recubrimiento a base de película contienen todavía características del proceso que están asociadas con el proceso anterior.

1.8.-METODOS CON BOMBO DE VACIADO.

Los métodos de bombo con vaciado han sido utilizados por muchos años para el recubrimiento a base de películas pero han sido reemplazados por nuevas técnicas de recubrimiento que son más productivas y efectivas. Las composiciones del recubrimiento utilizadas en los primeros bombos con vaciado eran usualmente muy viscosas para ser rociadas efectivamente. Las coberturas de película acuosas no son apropiadas para este método de aplicación debido a la inherente sobre-humidificación localizada que provoca numerosos problemas que van desde la erosión de la superficie de la tableta hasta la inestabilidad del producto debida a un alto contenido de humedad latente en los núcleos de la tableta.

1.9.-METODOS CON BOMBO DE ROCIO.

La introducción del equipo con rocío fue la siguiente evolución para mejorar la eficiencia de los procesos de recubrimiento. El rocío proporciona versatilidad al proceso y permite el control automatizado de la aplicación del líquido.

1.10.-VARIABLES DE PROCESO.

Sea que el proceso de recubrimiento este en un bombo convencional o en un bombo perforado ciertos elementos del proceso necesitan ser controlados para asegurar una consistente calidad del producto. El proceso es tan importante como lo es la formalicen de la solución recubridora ; como consecuencia el desarrollo de un bien definido y controlado proceso debe ser un factor de vital importancia para el encargado de desarrollar la fórmula.

Las variables a ser controladas en un proceso de bombo con rocío son:

1.- Variables del bombo.

- diseño del bombo.*
- velocidad.*
- carga del bombo.*

2.- Variables de rocío.

- rango de rocío*
- grado de atomización.*
- patrones de rocío.*
- distancia de la boquilla a la cuma.*

3.- Procesos de aire.

-calidad del aire.

-temperatura.

-rango de atomización.

Debido que cada variable listada es importante para el éxito de un recubrimiento, una discusión de cada una de ellas es oportuna.

L.II.-VARIABLES DE BOMBO.

La forma del bombo, rotación, velocidad y carga afectan el mezclado de la masa de tabletas. El mezclado uniforme es esencial para depositar la misma cantidad de película en cada tableta. El recubrimiento de una tableta incrementa el peso en solo 2 a 5 % en cada una de ellas. La uniformidad inaceptable de color o integridad entérica de película son causa de un pobre movimiento del bombo de recubrimiento.

La forma de la tableta también puede afectar el mezclado. Algunas tabletas por su forma pueden mezclarse libremente mientras que otras necesitan un arreglo específico de rotación para asegurar un correcto mezclado.

La velocidad del bombo afecta no solamente al mezclado sino también a la velocidad en que las tabletas pasan por el rocío de cobertura. Velocidades que son muy lentas pueden provocar sobre-humedecimiento localizado lo cual provoca que las tabletas se peguen unas a otras o en el mismo bombo. Velocidades que son muy altas no permiten suficiente tiempo para el secado antes de que las tabletas vuelvan a ser introducidas debajo del rocío de cobertura, por lo tanto esto resulta también en una apariencia no apropiada de las tabletas.

Las velocidades del bombo que van de 10 a 15 rpm son comúnmente usadas en bombos grandes de recubrimiento con soluciones de película no acuosas. Velocidades mas bajas (3 a 10 rpm) son usadas para recubrimiento acuoso primordialmente para acomodar rangos de aplicaciones y secados menores del líquido de recubrimiento. La selección de las condiciones de operación del bombo dependen de la disponibilidad de equipo, tipos de tabletas a ser recubiertas y las características de la solución que se va a utilizar para recubrir.

1.12.-VARIABLES DE ROCÍO.

Las variables de rocío a ser controladas son el rango de aplicación de líquido, el patrón de rocío y el grado de atomización. Estas tres variables son independientes. en el sistema de alta presión sin aire estas tres variables son directamente afectadas por la presión del fluido y el diseño de la boquilla. En los sistemas de baja presión con atomización de aire el rango de flujo de líquido es directamente afectado por la presión del líquido y el tamaño del orificio del líquido. El grado de atomización y patrones de rocío son directamente afectados por la presión del aire atomizado, volumen de aire, y de la forma y diseño de las pistolas de rocío en relación con la corriente del fluido. El rango apropiado al cual la solución recubridora debe ser aplicada depende de la eficiencia de mezclado y secado del sistema en adición a la fórmula de recubrimiento y las características del núcleo. Existe un rango en el cual la proporción de cobertura debe operar para alcanzar una calidad de producto adecuada y un tiempo de proceso conveniente. La sobre-humidificación y falta de humidificación deben ser evitadas en todos los procesos de recubrimiento.

Una banda de rocío debe ser rociada aun sobre la masa de tabletas. En bombos grandes, más boquillas deben ser añadidas para cubrir la camu de tabletas en todo su ancho. Un patrón de rocío que es muy ancho puede resultar en la aplicación del recubrimiento directamente en la superficie del bombo, produciendo una eficiencia mas baja de

recubrimiento y material desperdiciado. Si el patrón de rocío es muy angosto una sobre-humidificación localizada puede ser ocasionada y la uniformidad de recubrimiento puede ser muy pobre. Por lo tanto las tabletas necesitan pasar muchas más veces a través del área de rocío para que sean recubiertas adecuadamente, durante la operación de recubrimiento el ancho del rocío puede ser ajustado moviendo las boquillas mas cerca o mas lejos de la cama de tabletas. En los sistemas de baja presión con aire atomizado, el ajustar la presión del aire y la dirección resulta en un efecto similar. La distancia en la cual se encuentra la boquilla de la cama de tabletas afecta no solamente el ancho de rocío sino también la cantidad de cobertura aplicada a tabletas individuales cuando pasan debajo del rocío.

La atomización es el proceso en el cual la corriente del líquido es dividida finamente en gotas. El grado de atomización y el tamaño de distribución de las gotas- obtenida de la boquilla de rocío no es un parámetro tan fácilmente controlable. Las relaciones entre el tamaño del orificio, configuración de la boquilla, presión del fluido, presión de atomización del aire, volumen de aire y viscosidad del fluido varían con cada formulación de cobertura.

El grado de atomización, en el presente, puede ser únicamente controlado empíricamente. Ajustes tanto de la presión del fluido en los sistemas de alta presión sin aire o los sistemas atomizantes de presión de aire y volumen de aire en los sistemas de baja presión pueden cambiar el grado de atomización. Altas presiones provocan atomizaciones mayores. La atomización que es muy fina causa que algunas gotas se sequen antes de alcanzar la superficie de la tableta. Este "rocío seco" puede ser detectado por la aspereza en la superficie de las tabletas especialmente cuando existe suciedad en el bombo. Atomización insuficiente puede resultar en gotas muy largas que cuando alcanzan la superficie de las tabletas provocan una sobre-humidificación localizada que ocasiona un aglomeramiento de las mismas.

1.13.-VARIABLES DE PROCESO DE AIRE.

La temperatura, volumen, rango, calidad y balance son parámetros del proceso de aire que deben ser controlados para obtener un medio apropiado de secado para un proceso particular de recubrimiento. La sensibilidad de formación de la película y el núcleo del producto a calentarse durante un periodo largo determina la temperatura máxima a la cual el proceso de recubrimiento es adecuado. En general temperaturas altas de la cama de tabletas y cámara de recubrimiento conducen a una evaporación del solvente rápida, y consecuentemente a un rango de recubrimiento más rápido. Los límites del rango y del volumen de aire dependen en el diseño del sistema de retención de aire y en el equipo de recubrimiento. El rango superior final del sistema es el más utilizado. Lo más eficiente que el diseño de equipo sea, el volumen de aire será el menor utilizado para el secado.

Aire suplementario tendrá un rango de des-humidificación adicional. Fluctuaciones estacionales en el contenido de humedad pueden alterar las condiciones de recubrimiento y secado y posiblemente pueden tener efectos adversos en la calidad de recubrimiento.

El balance entre el suministro y flujo de aire excesivo debe ser tal que el polvo y el solvente estén contenidos dentro de todo el sistema de recubrimiento.

1.14.-Procesos de cama fluidizables.

Los sistemas de cama fluidizables han sido exitosamente utilizados para el rápido recubrimiento de tabletas, granulados y cápsulas. Las fórmulas de soluciones recubridoras utilizadas en estos procesos son similares a aquellas utilizadas en los procesos de bombo. Debido a que el aire es utilizado para mover las tabletas en los procesos de recubrimiento, existen unos controles de proceso específicos únicos para recubridores de suspensión de aire.

El diseño de la cámara, conjuntamente con el proceso de aire, controlan los patrones de fluidización. La forma de la tableta, tamaño, densidad y cantidad de la carga afectan la habilidad de la masa de tabletas para fluidizarse.

La adecuada fluidización y secado dependen en el volumen y rango del proceso de aire. el control del proceso es alcanzado mediante el ajuste de una variable de velocidad del soplador o por la utilización de apagadores para mantener la masa de tabletas en un constante movimiento de fluido dentro de la cámara. Un flujo de aire muy alto resulta en un roce excesivo de tabletas. Si el flujo de aire es muy bajo, la masa no se mueve lo suficientemente rápido a través de la región de roceo y una sobre-humidificación puede ser provocada.

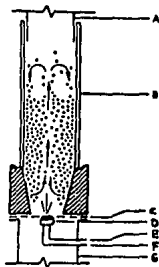


Fig. 2.- Proceso de cama fluidizable (3)

- a.- Ducto de extracción de aire
- b.- Cámara de recubrimiento
- c.- Malla de soporte
- d.- Orificio para atomización de aire
- e.- Alimentación del fluido

f.- Suministro del aire de atomización

g.- Suministro del aire fluidizante

1.15.-DESARROLLO DE FORMULACIONES DE COBERTURAS FILMICAS.

La decisión para recubrir una tableta es usualmente la más simple en la secuencia que convierte una tableta comprimida a una tableta recubierta. Las siguientes preguntas deben ser contestadas concurrentemente con la decisión de recubrir.

1.- ¿Cuál es el propósito de recubrir?, es necesario enmascarar sabor, color, olor, o es necesario controlar la liberación de la droga?.

2.- ¿Qué tamaño de tableta, forma, o color contrastantes deben ser puestos en el desarrollo del proceso?.

En la industria farmacéutica, el color, forma y tamaño de la tableta recubierta es importante para el mercadeo, y estas propiedades tienen una influencia significativa en las decisiones. El aseguramiento de calidad es otra función que ejerce control en la apariencia del producto. El personal de control de calidad evalúa las propiedades del nuevo producto contra las características de los productos existentes. En general las compañías evaden el mercadeo diferentes productos con la misma apariencia. Existen un número relativamente limitado de colores disponibles para la formulación.

Un formulador experimentado que busca un mejor sistema de recubrimiento necesita empezar desde una posición más básica y esencialmente construye su composición de recubrimiento a partir de una forma primaria. El efecto de la adición de plastificantes, opacantes, colorantes y el sistema de solvente pueden ser por lo tanto individual o colectivamente impuestos.

Las formulaciones de película pueden ser vistas pictóricamente mediante el roció preliminar. A través de la preparación de una serie de películas con cambios ligeros en los ingredientes de la fórmula es posible eliminar las obvias incompatibilidades físicas y combinaciones de película pobres muy rápido. Uno debe reconocer que es únicamente un estudio pictórico. Formación de películas y películas rociadas pueden tener diferentes características, de hecho algunas composiciones recubridoras provocan formación de películas pobres que afectan el recubrimiento de tabletas.

La formación de películas pueden ser preparadas mediante el vaciado de la composición recubridora en un vidrio de teflón o en una superficie de teflón.

Películas rociadas pueden ser obtenidas montando una superficie recubierta de plástico en un bombo de recubrimiento. Se debe tener cuidado al rociar la película para obtener una película uniforme representativa del recubrimiento de tabletas.

La apariencia física de estas películas puede proveer evidencia del colorante potencial. La falta de uniformidad de color en la película sugiere que los aditivos insolubles no han sido suspendidos apropiadamente o que alguna interacción ha ocurrido entre los ingredientes. En adición las películas pueden ser enfocadas a las siguientes pruebas:

- permeabilidad al vapor de agua.*
- dureza extensible de la película.*
- evaluación de la tableta recubierta.*
- optimización de la fórmula recubridora.*

1.16.-MATERIALES UTILIZADOS EN EL RECUBRIMIENTO DE TABLETAS.

Los materiales de recubrimiento pueden ser un testimonio físico del material en el sustrato de la tableta, o pueden formar una película continua con una amplia variedad de propiedades dependiendo en la composición de la formulación de la solución recubridora. Ejemplos de testimonio físicos de los materiales recubridores son las técnicas de recubrimiento de azúcar, laca y cera. Durante los últimos 40 años una amplia variedad de polímeros han sido evaluados y han sido utilizados comercialmente para el recubrimiento de tabletas.

Un material de recubrimiento de película deberá tener las siguientes características:

- 1.-Solubilidad en el solvente escogido para la preparación de la cobertura.*
- 2.-Solubilidad requerida para el uso específico.*
- 3.-Capacidad para producir un producto de buena apariencia.*
- 4.-Estabilidad en la presencia de calor, luz, humedad y aire. Las propiedades de la película no deben cambiar con el paso de los años.*
- 5.-Esencialmente sin color, sabor u olor.*
- 6.-Compatibilidad con soluciones aditivas recubridoras comunes.*

7.-No deben ser tóxicos y de fácil aplicación a las tabletas.

8.-Fácilmente imprimibles con equipos de alta velocidad.

II.-POLIMEROS PARA RECUBRIR PREPARACIONES FARMACEUTICAS.

Hasta alrededor del año 1950 el azúcar se mantuvo como agente primordial de recubrimiento para preparaciones farmacéuticas, y mucho tiempo y esfuerzo ha sido consumido en perfeccionar técnicas de recubrimiento con azúcar. En adición a esto la sustancia "shellac" tomo parte en un papel secundario en aislamiento de capas y en núcleos entéricamente recubiertos. La sustancia "zein" fue también utilizada, pero en una menor proporción.

Un decisivo avance fue hecho con la introducción de derivados de celulosa semi-sintéticos tales como metilcelulosa y celulosa acetato-ftalato y toda la gama de esteres polimetacrílicos sintéticos que fueron disponibles a partir del año de 1955, con características específicas de solubilidad adaptadas a condiciones de pH en el tracto digestivo humano. Subsecuentemente la estabilidad del grupo carboxil que contiene los derivados de celulosa fue mejorado mediante la variación de la esterificación, y la introducción de esteres de celulosa de bajo peso molecular trajo con ello un nuevo rango de coberturas solubles a base de agua. El rango de los esteres polimetacrílicos fue suplementado por coberturas de película entéricas y encubridoras de sabor y por diversos tipos de coberturas a base de película permeables para preparaciones retardadas. Estos polimetacrílicos químicamente modificados para usos farmacéuticos han llegado a ser conocidos con el nombre comercial de "Eudragit". Algunas de sus propiedades favorables son derivadas del polimetil metacrilato sintético (plexiglas) del cual son derivados.

Las propiedades sobresalientes del plexiglas es su clara estructura asociada con alta estabilidad mecánica, bajo peso molecular, gravedad específica 1.1, y relativa buena dureza. La buena estabilidad de plexiglas por la cual puede resistir efectos del aire, luz y agua por

un periodo de décadas es también una garantía de su estabilidad de almacenaje para aquellos productos con dosis determinadas del fármaco. Estas propiedades pueden ser explicadas por la estructura del esqueleto del polímero que es caracterizado por una cadena continua de átomos de carbono y grupos metílicos adyacentes por lo que logra que el polímero sea mucho más rígido. Son estos grupos metílicos que determinan la dureza de los polimetacrilatos en comparación con los poliácrilatos los cuales son muy suaves. Los grupos carboxil-ésteres cuando son integrados a la estructura del polímero son extremadamente resistentes a la hidrólisis.

2.1.-POLIMETACRILATOS PARA USOS FARMACEUTICOS.

Paralelamente a los productos "Eudragit", algunas aplicaciones farmacéuticas han sido desarrolladas para los polimetacrilatos, haciendo modificaciones en su estructura básica. Algunos ejemplos de tales productos son listados en la tabla 1.

Los ésteres polimetacrílicos ácidos neutros son farmacológicamente inactivos. La buena tolerancia sobre dermis y mucosas de los polimetacrilatos ha abierto su uso a "sprays" para heridas y como base para ungüentos. Copolimerizados con enlucos cruzados basados en ácidos metacrílicos han sido usados como intercambiadores de iones para la absorción de sustancias inactivas para preparaciones de liberación prolongada en la forma de grageas y suspensiones. Los fármacos pueden ser liberados en polímeros insolubles en agua, como ejemplo, tableteando conjuntamente con polvos a base de polímeros o por extrusión a la temperatura de suavización de los polímeros en un rango de 120 a 200 °C.

TABLA 1

USO	POLIMERO	EJ. DE PRODUCTOS	LITERATURA
<u>CUTANEO</u>			
UNGUENTOS GELS	COPOLIMEROS ACIDOS METACRILICOS Y ACIDOS ACRILICOS	CARBOPOL, EUDISPRT (GOODRICH, ROHM PHARMA)	VÖLKER (1961)
UNGUENTOS ADHESIVOS MUCOSOS SPRAYS PARA HERIDAS	COPOLIMEROS METACRILICOS ACIDOS COPOLIMEROS METIL METACRILATOS ETOXETIL METACRILATOS	EUDISPRT FLIWT, BOBECUTAM	BREMECKER (1982)
ADHESIVOS PARA HERIDAS PREP. TRANSDERAMTICAS	CIAMOTIL METACRILATO COPOLIMEROS METIL METACRILATOS	EUDAGRIT	STRICKER (1980)
<u>ORAL</u>			
RESINAS PARA INTERCAMBIO DE IONES.	COPOLIMEROS METACRILICOS ACIDOS	AMBERLITE (RÖHM & HAAS)	CHAURRY (1956)
TABLETAS PARA MATRIZ	COPOLIMEROS METIL METACRILATOS	GRADUMET (ABBOTT)	FARHADIEH (1971)
POLIMEROS DE BURBUJA	COPOLIMEROS METIL METACRILATOS		SPEISER (1964)
FARMAS MOLDADAS DE EXTRUSION E INYECCION	COPOLIMEROS METIL METACRILATOS		SPEISER (1964)
CO-PRECIPITADORES	COPOLIMEROS METACRILICOS ACIDOS	RHODES (1970)	
<u>PELICULAS RECUBRIDORAS</u>			
SOLUBLES EN JUGO GASTRICO	COPOLIMEROS AMINDALQUIL METACRILATOS	EUDAGRIT	FALCK (1960)
RESISTENTES EN JUGO GASTRICO.	COPOLIMEROS METACRILICOS ACIDOS	EUDAGRIT	TROMMSDORFF (1952)
SOLUBLES EN JUGO INTESTINAL.			
PERMEABLES	COPOLIMEROS METIL METACRILATOS	EUDAGRIT	LEHMANN (1967)
CAPSULAS FARMACEUTICAS	COPOLIMEROS METIL METACRILATOS	EUDAGRIT	LEHMANN (1971)
<u>MATERNALES</u>			
INDUCTORES DE INTERFERON	ACIDO POLIACRILICO ACIDO POLIMETACRILICO		DE SOMER (1968)
EXPANDORES DE PLASMA	COPOLIMERO ALQUILAMIDO METACRILICO ACIDO.		KOPECEK (1973)
VACUNAS	POLIMETIL METACRILATO.	NANOKAPSEL	SPEISER (1973)
INSULINA DE POLIMEROS	ACIDO POLIMETACRILICO (ANHIDRO)		KRÄMER (1972)

Probablemente la más importante aplicación de los polimeracrilatos en la industria farmacéutica es como excipientes especiales en formulaciones galénicas, en este sector son principalmente utilizados para recubrir dosis orales y para regular la liberación de una droga.

Tabletas, grageas, cápsulas, granulados, perlas, cristales y fármacos similares que contienen núcleos son recubiertas para asegurar estabilidad física y química de los ingredientes activos, pero también para mejorar la tolerancia y actividad terapéutica. La efectividad de un medicamento depende no solamente de los fármacos que contiene sino también de la naturaleza de su preparación, por ejemplo la formulación y proceso para producir una dosis.

2.2.-AGENTES RECUBRIDORES PARA PREPARACIONES FARMACEUTICAS.

El recubrimiento de drogas viene de tiempos muy antiguos. Los derivados de celulosa requieren para su uso en solventes orgánicos hidrocarburos clorados los cuales son altamente dañinos al medio ambiente tales como el cloruro de metileno y el cloroformo. La celulosa acetato ftalato (cap) produce coberturas entéricas, mientras que la metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa pueden ser utilizados en soluciones acuosas.

Las propiedades de solubilidad de las resinas acrílicas "Eudragit" han sido adaptadas a las condiciones del tracto digestivo. Las características más importantes de calidad son una alta estabilidad en contra de los factores del medio ambiente durante el almacenaje y una alta biocompatibilidad. La cantidad de resinas acrílicas ingeridas con fármacos es muy pequeña, únicamente unos cuantos miligramos en el caso de las tabletas recubiertas y que alcanzan un nivel de aproximadamente 150 miligramos por dosis en el caso de productos de liberación prolongada. Debido a que las resinas acrílicas son sustancias de pesos

moleculares altos, no son absorbidas por el organismo y son inmediatamente excretadas conjuntamente con los componentes de la comida que no son digeribles.

Como la tecnología de recubrimiento ha sido transformada por las dispersiones acuosas, el desarrollo de estas dispersiones facilitó las técnicas de proceso y abrió nuevos campos para su aplicación.

La manufactura de estas dispersiones está basada en la polimerización por emulsión. En este proceso el polímero es obtenido por la precipitación de los monómeros emulsificados de agua en la forma de partículas submicroscópicas insolubles de laca. El diámetro de estas partículas va de 0.01 a 1 μ m. El polímero disperso resultante tiene un alto contenido de sólidos que va de un 30 a un 40 %, muy baja viscosidad y es fácilmente procesable. Cuando el agua se evapora las partículas de laca inicialmente forman un arreglo compacto esférico. Las altas fuerzas capilares que surgen durante la evaporación del agua causan que se junten, lo que ocasiona que arriba de una determinada temperatura mínima de formación de película una densa y continua capa recubridora es producida. Las temperaturas mínimas de formación de película para las dispersiones acuosas son abajo de 25° o a 25°C, de manera tal que a condiciones técnicas normales, una formación entera de película es asegurada. Este mecanismo de formación de película permite una única oportunidad de producir una película resistente al agua a partir de un polímero insoluble en agua usando esta como agente dispersante, pero que no es resistente a medios ácidos como el jugo gástrico.

Después de que la primera capa de película se ha secado en la superficie de la preparación farmacéutica, solamente toma unos cuantos segundos para que esta película afle a la droga de los efectos posteriores del agua durante el subsecuente proceso de recubrimiento. Como resultado aun los núcleos conteniendo fármacos relativamente sensibles al agua pueden ser recubiertos sin la necesidad de un aislamiento previo.

Debido a la baja viscosidad de las dispersiones de polímeros, formulaciones con contenidos de sustancias secas de hasta un 40% pueden ser procesadas en combinación con pigmentos. Como resultado, la energía requerida para los procesos de recubrimiento es incrementada en un bajo porcentaje, a pesar del alto calor de evaporación del agua comparado con el de los solventes orgánicos. Todos los problemas relativos al riesgo por fuego, toxicidad y contaminación asociado con los solventes orgánicos puede ser eliminado mediante el cambio de uso a las dispersiones acuosas.

2.3.-CARACTERISTICAS DE LAS RESINAS ACRILICAS EUDRAGIT.

2.4.-Eudragit E.

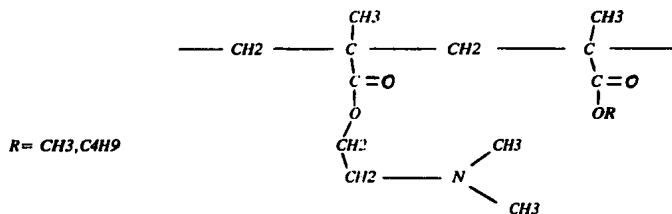


Fig. 3.- Estructura química Eudragit E

Son lacas de resinas acrílicas que se utilizan preferentemente disueltas en solventes orgánicos. La designación "E" indica que el empleo principal de estos recubrimientos es el de recubrimientos finales para medicamentos por vía oral, en especial comprimidos y grageas.

El "Eudragit E" un copolímero de carácter catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoerilo y de ésteres neutros del ácido metacrílico. El peso molecular medio es de 150000. No contiene plastificantes, que no son necesarios ni recomendables para su elaboración.

El "Eudragit E" se suministra en forma de una solución al 12.5% p/v en isopropanol/acetona, como sustancia sólida eventa de disolventes. Como recubrimiento final, el "Eudragit E" ofrece las siguientes propiedades:

- La laca "Eudragit E" es soluble en el jugo gástrico, lo que significa una rápida liberación de sustancia activa después de su ingestión.
- Los recubrimientos con "Eudragit E" resisten a la saliva lo que significa el seguro enmascaramiento de cualquier gusto desagradable durante su ingestión.
- Las películas de "Eudragit E" forman unos recubrimientos incoloros, transparentes, brillantes que pueden llegar incluso a ser volucientes, lo que significa comprimidos visualmente atractivos, sin polvo y fácilmente manipulables al tiempo que se conservan las muescas divisorias y los estampados. También es posible grabar las grageas ya terminadas.
- Los comprimidos recubiertos con "Eudragit E" se pueden envasar sin problemas en maquinas rápidas. Las capas de laca "Eudragit E" se pueden teñir con pigmentos, obteniéndose unos recubrimientos delgados de color homogéneo, aunque opacos. Gracias a los cortos tiempos de preparación y a su mejor estabilidad de almacenamiento, esta cualidad constituye una alternativa moderna para los sistemas de grageado con azúcar.
- Las películas de "Eudragit E" se disuelven en el jugo gástrico ácido, así como en una solución buffer debilmente ácida hasta ph 5 en sales poliméricas. La velocidad de disolución de las lacas aumenta con la acidez.
- Por encima de ph 5, una zona que oscila entre aproximadamente neutra y debilmente alcalina, se produce un hinchamiento de la laca, simultáneamente el aumento de la permeabilidad al agua. El agua que penetra en el núcleo del comprimido ocasiona un hinchamiento del medio expansivo del comprimido y da lugar a una desintegración acelerada de la gragea.

- Dado que en la boca con la saliva se da un valor pH debilmente alcalino de 6-7, las películas de "Eudragit E" enmascaran el sabor durante unos 30 a 60 segundos después de la ingestión. después se produce la difusión de agua y sustancia activa.

2.5.-Eudragit "L" y "S"

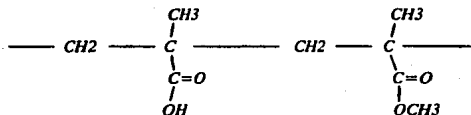


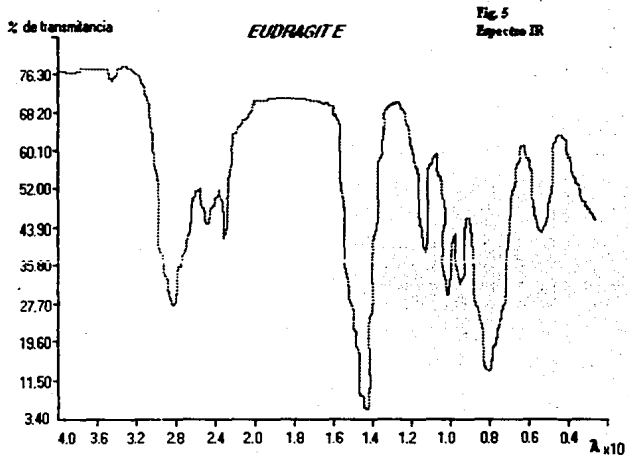
Fig. 4.- Estructura química Eudragit L y S

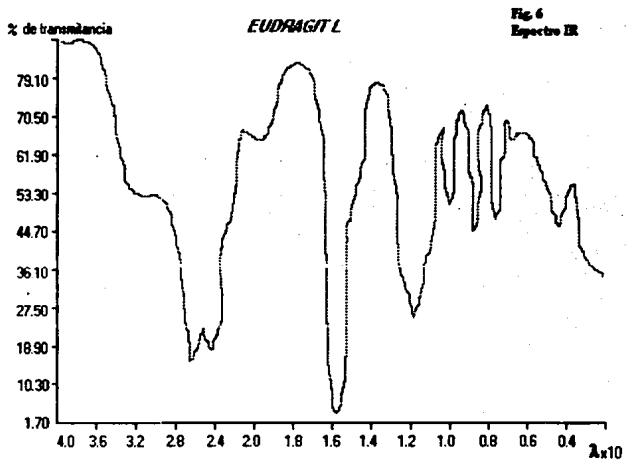
Son barnices a base de resinas acrílicas que se utilizan preferentemente disueltas en disolventes orgánicos. Se emplean principalmente como recubrimientos resistentes a los jugos gástricos y solubles en el jugo intestinal para medicamentos administrados por vía oral y, en especial, para comprimidos, grageas y cápsulas. Las designaciones "L" (fácilmente soluble) y "S" (dificilmente soluble) se refieren a las propiedades de solubilidad de estos recubrimientos en el intestino.

Eudragit "L" y Eudragit "S" son copolímeros de carácter aniónico, a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

La relación entre los grupos de carboxilo libre y los ésteres, es aproximadamente de 1:1 en el "Eudragit L" y de 1:2 en el "Eudragit S".

El peso molecular medio es de 135000. Para mejorar las propiedades de la película es

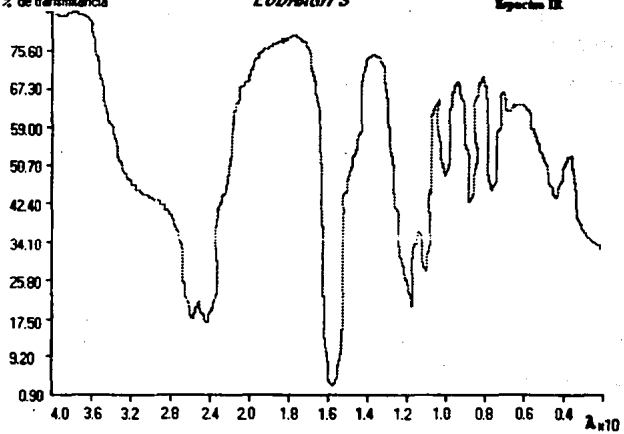




% de transmitancia

EUDRAGITS

Fig. 7
Espectro IR.



recomendable la adición de un plastificante.

El "Eudragit L" y el "Eudragit S" se suministran en forma de soluciones en isopropanol y como sustancias sólidas exentas de disolvente.

Como recubrimientos, los barnices "Eudragit L/S" presentan las siguientes propiedades:

- Los recubrimientos de "Eudragit L/S" son insolubles en el jugo gástrico y ampliamente impermeables.
- Los revestimientos de "Eudragit L/S" se disuelven entre la parte neutra y ligeramente alcalina de los jugos gástricos, lo cual significa una cesión programada de sustancia activa en el intestino y la protección del estomago de las sustancias activas agresivas, o la protección de estas del jugo gástrico.
- Los revestimientos de "Eudragit L/S" son solubles en la saliva, lo que significa un lento desprendimiento de sustancia activa en la boca, en el caso de comprimidos desleibles en la boca.
- El objetivo de las películas de "Eudragit L/S" es formar recubrimientos incoloros, transparentes y brillantes que se pueden pulir hasta que alcanzan un brillo muy elevado, lo cual significa comprimidos que resisten la fricción y que están exentos de polvo, manteniendo las ranuras que facilitan su división y el troquelado, además es posible imprimir las grageas, una vez terminadas.
- Los comprimidos revestidos de "Eudragit L/S" se pueden envasar sin problemas en máquinas rápidas.
- Las capas de laca de "Eudragit L/S", se pueden teñir con pigmentos, formándose revestimientos finos, aunque no transparentes, y de un color homogéneo. Gracias a su buena estabilidad durante el almacenamiento - incluso en climas tropicales - y a los cortos periodos de transformación, constituye una verdadera variante moderna para el aislamiento del núcleo, en combinación con el procedimiento de grageado con azúcar.

- Las películas de "Eudragit L" se disuelven por encima de pH 6 y las "Eudragit S" por encima de pH 7, formando sales poliméricas. Por debajo de estos valores de pH, son insolubles y prácticamente impermeables. Mezclando los tipos "L" y "S" se puede graduar la solubilidad para alcanzar valores intermedios. Aumentando la proporción de "Eudragit S", el límite de pH 6 para la solubilidad se desvía paulatinamente hacia pH 7.

- Por lo general, el medio ligeramente alcalino de la boca tiene un pH 6-7. Por este motivo, los recubrimientos de "Eudragit L" también se pueden emplear para fabricar comprimidos desleíbles en la boca, con una envoltura de laca de lenta disolución.

2.6.-Eudragit RL y RS

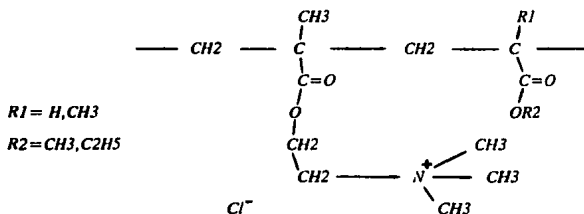
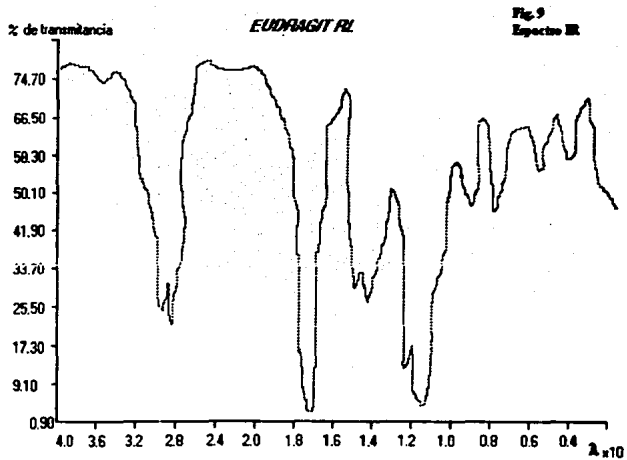
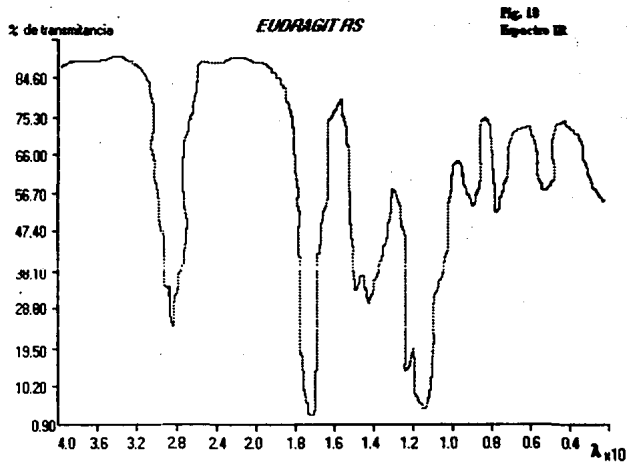


Fig. 8.- Estructura química Eudragit RL y RS.

Son lacas a base de resinas acrílicas que se utilizan preferentemente disueltas en solventes orgánicos. Las tipificaciones "RL" (fácilmente permeable) y "RS" (dificilmente permeable) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos recubrimientos a lo largo del aparato digestivo. Se utilizan principalmente en la preparación de medicamentos administrados por vía oral con cesión retardada de la sustancia activa, denominadas formas "depot" o "retard", en especial para comprimidos, grageas, pellets y gránulos.

Eudragit "RL" y "RS" son copolimerizados a base de acrilatos y metacrilatos con un contenido bajo en grupos amonio cuaternario.





La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos - acrilatos neutros, es para el "Eudragit RL" de 1:20 y para el "Eudragit RS" de 1:40.

El peso molecular medio es de 150000, para mejorar las propiedades filmógenas, se recomienda la adición de plastificantes.

El Eudragit "RL" y "RS" se suministran como soluciones al 12.5% p/v de laca seca, así como en forma sólida en agua.

Como recubrimientos, las lacas "Eudragit RL/RS" presentan las siguientes propiedades:

- Las lacas "Eudragit RL/RS" son insolubles en agua y en los jugos gástricos, aunque son hinchables y permeables; esto significa que las sustancias activas se liberan por difusión.

- La permeabilidad de los recubrimientos de "Eudragit RL/RS" es independiente del pH; esto significa que la cesión de la sustancia activa es totalmente independiente de las variaciones de las condiciones del medio del tracto digestivo de cada individuo.

- Las lacas "Eudragit RL/RS" se pueden mezclar entre sí en cualquier proporción; esto significa que las velocidades de liberación de un fármaco pueden variarse en una extensa gama.

- Las películas de "Eudragit RL/RS" forman unos recubrimientos incoloros, transparentes y brillantes; esto significa, especialmente para el revestimiento de gránulos y pellets, formas de aspecto agradable, exentas de polvo, que se envasan sin problema alguno.

- Las lacas de "Eudragit RL/RS" pueden teñirse con pigmentos, lográndose recubrimientos finos teñidos uniformemente, aunque no transparentes.

- Procesos de fabricación cortos, buenos acabados y resultados reproducibles, es decir con aplicaciones en diferentes equipos de atomización caracterizan la utilización del "Eudragit RL/RS" como un método moderno para la fabricación de preparados retardados.

Los grupos amonio cuaternario de las lacas, se presentan en forma de sales, que

prácticamente entre pH 2 hasta encima de pH 8 están totalmente disociadas. Las películas de "Eudragit RL/RS" son insolubles en agua, sin embargo son inchables y permeables al agua y a las sustancias ácidas, a lo largo del aparato digestivo. La permeabilidad de estas películas es independiente del pH y puede regularse mediante mezclas adecuadas entre ambas laca.

2.7.-"Eudragit E 30 D"

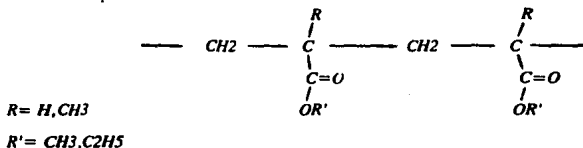
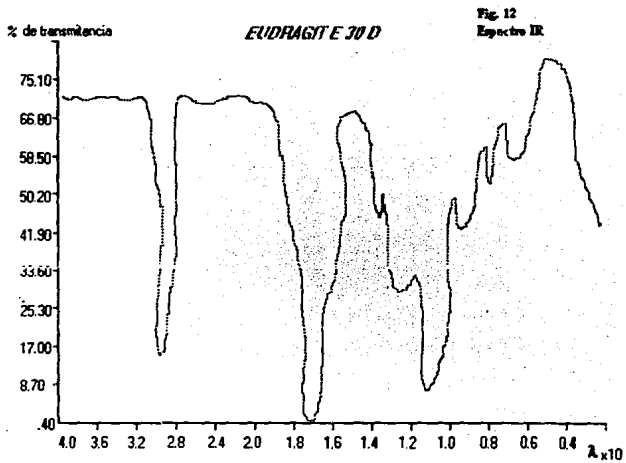


Fig. 11.- Estructura química Eudragit E30 D.

Es una laca acrílica que se emplea en forma de una dispersión acuosa. el tipo "E" se refiere a la aplicación principal de este recubrimiento, es decir recubrimiento final para formas orales, especialmente comprimidos y grageas.

El "Eudragit E 30 D" es un copolimerizado de carácter neutro a base de poliacrilatos y polimetacrilatos.

El peso molecular medio es 800000. No contiene plastificantes y no requiere ni se recomienda su empleo. "El Eudragit E 30 D" se suministra en forma de dispersión acuosa al 30% p/v. Como alternativa para idéntica aplicación a las resinas "RL" y "RS", pueden utilizarse también los tipos "Eudragit E" disueltos en disolventes y el denominado "Eudragit E 12,5" o bien "Eudragit E 100", los cuales sin embargo, además contienen grupos dimetilaminoetil y por lo tanto son solubles en medio ácido, lo que no ocurre con los recubrimientos con "Eudragit E 30 D".

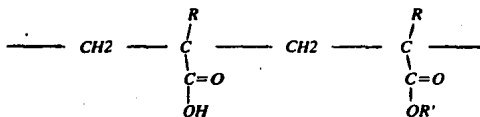


Como recubrimiento, el "Eudragit E 30 D" posee las siguientes características:

- *Las películas de "Eudragit E 30 D" son insolubles en agua y en los jugos gástricos, y a su vez hinchables y permeables. Por adición de productos solubles o hinchables en agua puede conseguirse una más rápida desintegración de la laca.*
- *Los recubrimientos de "Eudragit E 30 D" son resistentes a la saliva, lo cual significa un enmascaramiento seguro del sabor desagradable durante su ingestión.*
- *Las lacas de "Eudragit E 30 D" forman recubrimientos incoloros, brillantes y que pueden ser pulidos alcanzando un alto brillo, por lo que se obtienen comprimidos ópticamente perfectos, libres de polvo y de buena manipulación, conservando las muescas y grabados, siendo posible imprimir los recubrimientos.*
- *Los comprimidos recubiertos con "Eudragit E 30 D" pueden envasarse sin problema en máquinas de envasar rápidas.*
- *Las lacas de "Eudragit E 30 D" pueden teñirse mediante pigmentos, obteniéndose recubrimientos homogéneamente coloreados, de poco espesor y sin embargo opacos. Debido al corto tiempo de proceso y a la mejora de la estabilidad al almacenamiento, resulta una alternativa positiva al grageado con jarabe.*
- *Las lacas de "Eudragit E 30 D" son permeables al agua y a las sustancias activas, lo que significa que la liberación de estas puede regularse por procesos de difusión.*
- *La permeabilidad de los recubrimientos de "Eudragit E 30 D" es independiente del pH, lo que significa que la liberación de las sustancias activas es totalmente independiente de las variaciones individuales de las condiciones del medio en el tracto digestivo donde tiene lugar.*
- *La permeabilidad de las lacas "Eudragit E 30 D" puede regularse por adición de filmógenos hidrófilos y los tiempos de liberación por el grosor de la laca, lo que significa que las velocidades de liberación pueden variarse con amplio margen.*

- Los cortos tiempos de proceso, acabado racional y resultados reproducibles, caracterizan el empleo de "Eudragit E 30 D" como un método moderno para la fabricación de preparados de larga actividad.

2.8.-"Eudragit L 30 D"



R= H, CH₃

R' = CH₃, C₂H₅

Fig. 13.- Estructura química Eudragit L 30 D.

Es una resina acrílica que se emplea en forma de una dispersión acuosa. "Eudragit L 30 D" se utiliza preferentemente como recubrimiento, resistente a los jugos gástricos y soluble en los jugos intestinales para medicamentos orales, especialmente comprimidos y grageas. La designación "L" (fácilmente soluble) se refiere a la propiedad de solubilidad de este recubrimiento en la zona intestinal.

"Eudragit L 30 D" es un copolimerizado de carácter aniónico a base de ácido polimetacrílico y acrilato de metilo. La relación de los grupos carboxilos libres a los grupos esterés es de 1:1. El peso molecular medio es de 250000. Para mejorar las propiedades del film, se recomienda adicionar un plastificante. "Eudragit L 30 D" se suministra en forma de una dispersión acuosa, con un contenido del 30% p/v de lacu seca. Es de señalar que las lacas "Eudragit L/S" se suministran también disueltas en disolventes orgánicos o en forma sólida. En principio tienen la misma aplicación. Como recubrimiento, el "Eudragit L 30 D" tiene las

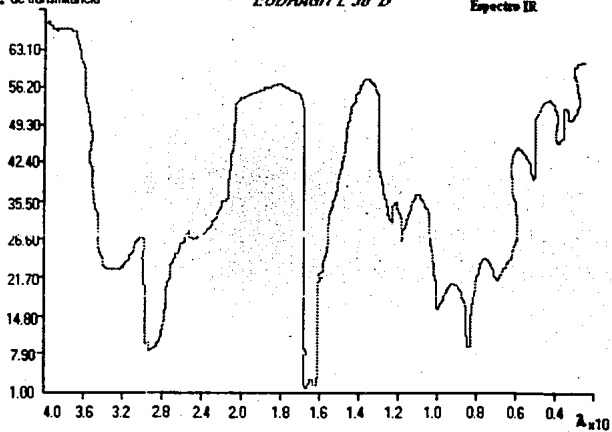
siguientes propiedades:

- *Los recubrimientos de "Eudragit L 30 D" son insolubles en los jugos gástricos y bastantes impermeables al agua.*
- *Los recubrimientos de "Eudragit L 30 D", se disuelven en medio neutro hasta ligeramente alcalino de los jugos digestivos específicamente en los jugos intestinales; con ello se consigue una liberación regulada de la sustancia activa en el intestino y la protección del estomago de sustancias agresivas, o la protección de los fármacos de la acción de los jugos gástricos.*
- *Las lacas de "Eudragit L 30 D" forman recubrimientos incoloros, transparentes, brillantes y pulbles hasta alcanzar gran brillo lo que permite obtener comprimidos de buen aspecto, libres de polvo y resistentes a la manipulación, conservando sin embargo las muescas y grabados, los comprimidos terminados pueden ser imprimidos.*
- *Los comprimidos recubiertos con "Eudragit L 30 D" pueden ser envasados sin problemas en maquinas de alta velocidad.*
- *Las lacas de "Eudragit L 30 D" se pueden teñir con pigmentos de forma que puedan obtenerse recubrimientos teñidos regularmente, de capa fina pero opacos. Gracias a la buena estabilidad al almacenamiento que se consigue con este recubrimiento, incluso bajo condiciones tropicales, y corta duración del proceso, el empleo del "Eudragit L 30 D" es una solución moderna para el aislamiento de los núcleos en combinación con el sistema de grajeado con jarabe de azúcar.*
- *Las películas de "Eudragit L 30 D" se disuelven por encima de pH 5,5 en sales polímeras. por debajo de este ph, las películas son insolubles y prácticamente impermeables al agua.*
- *Los recubrimientos de "Eudragit L 30 D" pueden ser utilizados para producir comprimidos que no sepan mal en la boca, recubriéndolos con una capa de lenta disolución.*

% de transmitancia

EUDRAGIT L 30 D

Fig 14
Espectro IR



2.9.-DESCRIPCION DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE MULTIVITAMINICOS

El operador encargado de llevar a cabo el proceso de recubrimiento tendrá que tener las siguientes precauciones:

- Se requiere del uso de un respirador aprobado contra polvos al manejar todas las materias primas envueltas en el proceso.*
- Todo el equipo de aspersión debe contar con conexiones a tierra y el operador debe usar un eliminador de estática en su equipo personal.*

El inicio del recubrimiento parte de la elaboración de un sub-recubrimiento el cual consiste en una mezcla de colorante blanco y una cobertura incolora que se prepara de la siguiente manera:

En un tanque de acero inoxidable con agitación se adicionan alcohol absoluto , alcohol metílico, metilcelulosa hidroxipropílica, glicerna, vainillina y cloruro de metileno estabilizado con ciclohexano los cuales se agitan hasta lograr una solución completamente homogeneizada. Una vez hecha esta mezcla se adiciona el colorante blanco. Este proceso es muy peligroso ya que el alcohol absoluto es inflamable y el alcohol metílico es un veneno potencial lo que ocasiona que se tengan precauciones para evitar inhalar los vapores, además el cloruro de metileno estabilizado con ciclohexano es irritante a la piel y ojos por lo cual se deben usar anteojos de protección y guantes de hule.

El equipo debe ser vidriado, de acero inoxidable o recubierto con teflón.

Para poder iniciar la primera fase de recubrimiento las tabletas comprimidas deben ser previamente despolvadas utilizando una línea de aspersión de aire; una vez hecho esto el total de tabletas es dividido en cuatro secciones las cuales se depositan en igual número de bombos de recubrimiento equipados con un equipo de aspersión "devilbiss" o uno

equivalente.

El aire de entrada a cada uno de los bombos debe estar dirigido sobre las tabletas y no solo en la parte superior del bombo, así mismo la boquilla del aspersor debe dirigirse a un punto en el bombo de recubrimiento, la cobertura se debe aspersar continuamente haciendo interrupciones solo en el caso de que las tabletas se tornen pegajosas dejando en movimiento el bombo hasta que estén secas para iniciar nuevamente el recubrimiento.

Una vez terminada la aspersión del sub-recubrimiento se deben dejar rodar las tabletas en el bombo con una inyección de aire normal manteniendo una extracción constante para eliminar todos los solventes , terminada esta fase las tabletas se pasan a charolas de acero inoxidable donde se dejan secar a temperatura ambiente. Esta primera fase del recubrimiento consume un total de 21 horas.

La segunda fase consiste en la aplicación de un recubrimiento de color el cual se elabora de la siguiente manera:

Consiste en una mezcla de colorante amarillo con una cobertura incolora la cual es idéntica en componentes en la descrita anteriormente para la elaboración del sub-recubrimiento con la diferencia que es en mayor volumen.

Al aplicar esta mezcla a las tabletas comprimidas se debe usar vacío y aire suficientes todo el tiempo, si las tabletas llegan a estar demasiado húmedas se debe apagar el aspersor dejando que las tabletas se sequen con la ayuda de un ventilador de aire en el bombo antes de proseguir con el recubrimiento, las condiciones de recubrimiento son similares a las descritas en el proceso de sub-recubrimiento, al igual que este, cuando se termine de aspersar la mezcla, se deben dejar rodar despacio a las tabletas en el bombo con una corriente de aire normal a temperatura ambiente y una extracción de aire constante para eliminar el solvente; una vez hecho esto se colocan las tabletas en charolas donde se dejan secar a temperatura ambiente.

Esta segunda fase del recubrimiento consume un tiempo total de 20 horas.

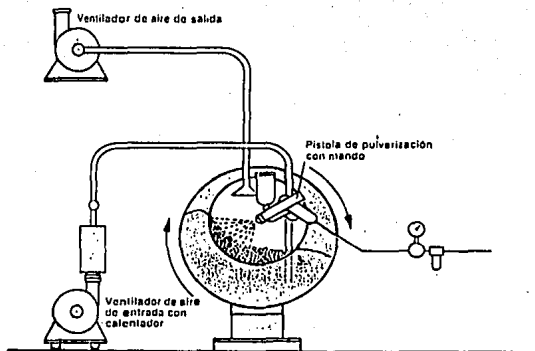
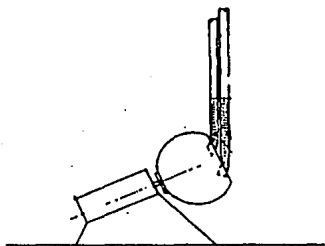


FIG. 15 *



***Fig. 15.- Proceso de recubrimiento de multivitaminicos. (10)**

Fig. 16.- Bomo de recubrimiento convencional con conexiones de inyección y extracción de aire. (10)

III.- VISION COMPARATIVA ENTRE PROCESOS Y CONDICIONES PARA APLICAR COBERTURAS DE PELICULA EN SOLVENTE ORGANICO Y EN AGUA.

3.1.-Formulación de sistemas de recubrimiento.

A pesar de los peligros y otras desventajas del proceso que envuelve a solventes orgánicos, hasta hace recientemente la mayoría de las técnicas de recubrimiento por película han sido desarrollos del procedimiento original de recubrimiento introducido por primera vez por los laboratorios Abbott . En estos métodos los agentes formadores de película son disueltos o dispersados en un sistema de solvente de multicomponentes que rápidamente se evapora durante el proceso de recubrimiento.

Existen tres principales alternativas para un recubrimiento de película basado en solventes. Un método recientemente introducido, utiliza dispersiones a base de agua de los agentes formadores de película y los aditivos. Otra técnica envuelve el uso de un sistema de spray de vapor enchaquetado que aplica material termoplástico como el polietilén glicol 4000, conteniendo shellac y otros aditivos. La tercera alternativa, la cual es muy conocida en las industrias de pintura es la cobertura por espolvoreo. Los agentes formadores de película son aplicados al sustrato como polvo seco, usualmente por rocío electrostático y después fusionados mediante la aplicación de calor. Si este tipo de proceso pudiera ser adaptado al recubrimiento de tabletas numerosas desventajas de las técnicas de recubrimiento farmacéuticas actuales podrían ser eliminadas, particularmente aquellas asociadas con el uso de solventes orgánicos y otros líquidos que son utilizados como verdaderos solventes o como medios de dispersión.

Obviamente, la principal ventaja del proceso de los solventes orgánicos es el rápido rango de evaporación comparado con los sistemas acuosos. Muchos reclamos se han hecho en contra del uso de mezclas de solventes azeotrópicas que producen vapor teniendo la

misma composición que la del líquido, pero el efecto exacto de las propiedades de la película todavía no ha sido demostrado. La optimización de las mezclas de solventes y los cambios en la composición durante la evaporación han sido discutidas en relación con los polímeros usados en la industria de la pintura, pero existe muy poca información acerca de las influencias de los solventes en las propiedades de los recubrimientos de película farmacéuticos.

Una desventaja económica de los solventes orgánicos sin embargo es su alto costo. No obstante que el recuperar solventes para su re-utilización es una operación relativamente cara , puede ser justificable como la etapa final para un sistema de control para la contaminación. En cualquier caso , es muy ventajoso minimizar la cantidad de solvente recubridor requerido utilizando la mayor cantidad de sólidos en sistema de solventes. La principal restricción en aumentar la carga de sólidos es incrementar la viscosidad con un incremento en la concentración de polímeros, y dependiendo de los agentes formadores de película concernientes, el límite superior de cerca del 15% es determinado por la habilidad de aplicar la solución recubridora, por ejemplo mediante el rocío.

A este respecto el uso de dispersiones de polímeros incluyendo las dispersiones a base de agua minimizan el efecto del contenido de sólidos en suspensión de manera tal que la carga de sólidos de un 30 a un 40% o más sean más prácticas. La baja viscosidad de las dispersiones a base de agua también reducen o eliminan los problemas de pegoteo que muchas veces son comunes en los sistemas basados en solventes. Sin embargo a menos que la cobertura pueda ser sometida a algún proceso de fusión, en la mayoría de los casos la película depositada por medio de una dispersión será mas porosa que aquella producida por un proceso a base de solventes.

Otro aspecto de ahorro de gastos asociado con una carga alta de sólidos es el proceso

más corto que es requerido cuando menos solvente o medio de dispersión tiene que ser evaporado durante la formación de película. Aun utilizando equipos convencionales de recubrimiento, el alto contenido de sólidos de las dispersiones basadas en agua compensan hasta cierto punto el relativo bajo rango de evaporación comparado con los sistemas de solventes orgánicos. En la práctica el tiempo de proceso para las coberturas basadas en agua puede ser reducido aun más utilizando técnicas especiales tales como la inmersión de tubo o el bombo de recubrimiento parcialmente ventilado.

La gran desventaja potencial de los recubrimientos de película basados en agua es la posibilidad de descomposición en aquellos fármacos sensibles a la humedad que puede ocurrir durante el proceso ya sea por la degradación hidrolítica o a mecanismos de reacción mediados por el agua como solvente. Posibles incompatibilidades entre los excipientes en una dispersión a base de agua y el fármaco activo en el núcleo también debe ser considerado.

Cuando se estén desarrollando metodologías de proceso para aplicar dispersiones a base de agua las cuales son comercialmente disponibles es importante en prestar atención a los factores que pueden afectar su estabilidad física.

Las dispersiones no deberán estar sujetas a altas fuerzas cortantes, espumeo, congelamiento o calor arriba a 40°C, lo que podría provocar una descomposición de la dispersión. Un almacenaje relativamente corto de aproximadamente 6 meses a temperaturas entre 10 y 30°C, es recomendable.

El uso de solventes orgánicos en recubrimiento de películas introduce un número de problemas de proceso y de peligro. Esto incluye toxicidad, El peligro de explosión, contaminación del ambiente y la necesidad de minimizar los solventes residuales del producto final.

3.2.-Seguridad.

La naturaleza explosiva de muchos solventes orgánicos utilizados en recubrimientos de película necesitan un diseño especial de las áreas de proceso para minimizar el peligro. El principal objetivo debe ser el asegurar que el área donde se lleva a cabo el recubrimiento pueda con seguridad contener la concentración de los vapores del solvente arriba del límite de explosión permitido por cierto tiempo sin que exista algún riesgo de explosión. como segundo punto las facilidades de recubrimiento pueden ser construidas de tal manera, que en el caso de una explosión, el daño a las áreas vecinas sea de menores consecuencias asegurando que la explosión será contenida en la misma área de recubrimiento o ventilada con seguridad a una área adyacente. El uso de controles neumáticos para la maquinaria del proceso elimina los peligros asociados con equipo eléctrico, sin embargo todo aquel equipo o instalación que tenga que ser eléctrico deben ser a prueba de explosiones. El grave peligro de explosión provocado por la acumulación de estática eléctrica puede ser también minimizado asegurando que todo el equipo incluyendo los bombos de recubrimiento, pistolas de rocío, bombas y contenedores de solventes estén contruidos con material conductor de electricidad y que este sea conectado a tierra. Las cargas estáticas que pueden ser desarrolladas en una cama de tabletas debido al contacto friccional en un bombo de recubrimiento son particularmente difícil de prevenir, pero el peligro puede ser minimizado asegurando que el mismo bombo de recubrimiento este conectado a tierra. El personal debe prevenir el utilizar ropa de nylon o materiales de vestir similares y el uso de zapatos antiestáticos es recomendable. El aire acondicionado puede ser utilizado para mantener un adecuado ambiente relativamente húmedo en el área de recubrimiento y una suficiente ventilación de aire combinada con una presión relativamente negativa pueden prevenir el escape de vapores del solvente a las áreas vecinas. Concentraciones explosivas tóxicas de los vapores de los solventes en la misma área de recubrimiento pueden ser prevenidas

asegurando que la corriente de aire dirigida al bomo de recubrimiento sea excedida ligeramente.

En el bomo de recubrimiento el aire de alimentación y la misma extracción deben ser adecuados para disolver los vapores del solvente abajo del limite de explosión a la temperatura de operación. El volumen mínimo de aire extraído requerido depende en el tipo de solvente usado y en el máximo rango al cual el solvente es rociado en el bomo de recubrimiento en cualquier momento durante el proceso de recubrimiento.

3.3.-Contaminación.

*Un problema consecuente asociado con el uso de solventes orgánicos para recubrimientos de película - el de la contaminación ambiental - ha sido virtualmente ignorado por la mayoría de las compañías farmacéuticas hasta hace poco tiempo. No obstante con la preocupación por la contaminación es importante que cuando se desarrolle un proceso de recubrimiento de película se considere que medidas deben ser **adoptadas** para atrapar los vapores de los solventes y el polvo contenido en el **aire** de extracción. Cuando se calculen los costos de producción y los requerimientos del proceso deben tomarse en cuenta aquellos gastos que incluyan un proceso eficaz para poder controlar la contaminación al medio ambiente, cabe mencionar que el cloruro de metileno es un solvente altamente peligroso y contaminante; sus reacciones de peligro secundarias son citadas a continuación:*

Veneno al suministrarse intravenosamente. Moderadamente tóxico al ingerirse. Medianamente tóxico al inhalarse. Es un cancerígeno y tumorígeno experimental. Es un severo irritante de los ojos y la piel. Es flumable en un rango del 12 al 19% de concentración en el aire. Mezclado en el aire con vapores de metanol es flumable, forma

mezclas explosivas en un atmósfera con un alto porcentaje de oxígeno. Es explosivo en forma de vapor cuando es expuesto al calor o flama. Puede ser descompuesto mediante el contacto con superficies calientes y con flamas expuestas y provocar vapores tóxicos los cuales son altamente irritantes.

3.4.-Equipo auxiliar de proceso.

Cuando un proceso de recubrimiento a base de solventes es utilizado, facilidades de almacenaje y transporte de los solventes deben ser diseñadas para cumplir con los requerimientos de seguridad. chaquetas de enfriamiento deben ser requeridas para mantener la solución a la temperatura optima y prevenir la excesiva evaporación de los solventes. A pesar de que las dispersiones a base de agua eliminan estos problemas, es importante en estos casos considerar lo económico del transporte, almacenaje y manejo de los materiales que contienen arriba de un 70% de agua.

Tabla No. 2 Ventajas y desventajas de las dispersiones acuosas y solventes orgánicos.

VENTAJAS SOLVENTES ORGANICOS

Rápido rango de evaporación.

Sin riesgo de incompatibilidad con el fármaco.

VENTAJAS DISPERSIONES ACUOSAS

Bajo costo económico.

Menor cantidad de sólidos en suspensión.

Menor viscosidad.

Menor concentración de polímeros.

Sin contaminación ambiental.

Recubrimiento en menor tiempo.

Sin toxicidad.

Sin riesgo de explosión.

DESVENTAJAS SOLVENTES ORGANICOS

Alto costo económico.

Mayor cantidad de sólidos en suspensión.

Mayor viscosidad.

Concentración más alta de polímeros.

Problemas de pegoteo en el recubrimiento.

Contaminación ambiental.

Tiempo requerido para recubrir muy amplio.

Alta toxicidad.

Alto riesgo de explosión.

DESVENTAJAS DISPERSIONES ACUOSAS

Degradación hidrolítica en fármacos sensibles.

Incompatibilidades entre los excipientes en una dispersión a base de agua y el fármaco activo en el núcleo.

Sensibilidad a altas fuerzas cortantes, espumeo, congelamiento o calor arriba de 40°C.

IV.- DESARROLLO EXPERIMENTAL DE FORMULACIONES DE COBERTURA DE PELICULA EN AGUA, UTILIZANDO UN EQUIPO CONVENCIONAL DENTRO DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

4.1.- PROPUESTAS DE FORMULACIONES PARA APLICAR RECUBRIMIENTOS ACUOSOS. DESARROLLO PRACTICO Y DOCUMENTACION.

4.1.1.- PRINCIPIOS.

Las dispersiones de polimeros acuosas contienen el polímero en forma de diminutas partículas de latex (menos de 1 μ m) las cuales se fusionan durante la formación de película y liberan agua sirviendo como agente dispersante. Esta nueva forma de aplicación de polimeros para recubrimiento de productos farmacéuticos evita cualquier daño al medio ambiente y elimina todos los problemas asociados con el riesgo de fuego y la toxicidad de los solventes orgánicos. En forma similar a las soluciones coloidales, las dispersiones de polímeros, son sensibles a los electrolitos, bajas y altas temperaturas, cambios en pH, solventes orgánicos, formación de espuma, y altas fuerzas cortantes en agitadores de alta velocidad. (las dispersiones coaguladas no se pueden utilizar).

Las dispersiones acuosas son procesadas en gran parte de la misma manera que las soluciones orgánicas. La aplicación en forma de rocío es ampliamente recomendada . El agua se deberá evaporar tan rápido como sea posible. Los núcleos son precalentados a una temperatura entre 30 y 40 c . . Con métodos de secado rapido como la técnica de tubo de inmersión es posible rociar directamente hacia los núcleos.

Solamente los nucleos que son muy sensibles al agua deben ser protegidos con la utilización de un polímero en solución con algún solvente orgánico. Eudagrit RL 30 D, que es el material utilizado en forma definitiva en las pruebas que se describen a continuación forma coberturas que son insolubles en un principio pero que después de cierto tiempo se vuelven altamente solubles, ya que permiten al agua penetrar rápidamente a los nucleos los cuales contienen algunos desintegrantes para promover la desintegración mecánica por medio de la ruptura de la cobertura.

El bomo de recubrimiento debe ser limpiado antes de su uso y sus paredes deben ser rociadas con la solución a utilizarse para recubrir con el objeto de formar una delgada película en el interior del bomo y prevenir así el desgaste del metal.

Las bombas peristálticas o válvulas de presión son altamente reconocidas como sistemas de alimentación para las suspensiones de rocío. las bombas mecánicas pueden causar coagulación, ya que desarrollan altas fuerzas cortantes. los emulsificantes, especialmente el polisorbato son adecuados para incrementar la estabilidad del pigmento en suspensión y su compatibilidad con el polímero latex.

El buen secado es logrado con una corriente de aire continua a una moderada temperatura. las temperaturas excesivas del aire de alimentación pueden provocar un secado anticipado del rocío antes de que este alcance la cama de tabletas en el bomo de recubrimiento, sin embargo el no tener una temperatura cálida puede provocar un sobre-humedecimiento que puede resultar en superficies de tableta rugosas.

La suspensión de rocío deberá ser mezclada durante todo el proceso de rocío para prevenir la sedimentación de los sólidos dispersos.

4.1.2.- DETERMINACION DE LA CANTIDAD DE LACA A SER APLICADA.

Para obtener resultados reproducibles en los procesos de cobertura de película es necesario llegar a un determinado grosor de película, de tal manera que la cantidad de cobertura requerida este relacionada con el area de superficie de los nucleos. La cantidad es por lo tanto dada en mg de substancia seca por cm² de superficie. Las areas de superficie de algunos fármacos pueden ser calculadas con la siguiente fórmula, un cilindro circunscrito tomado como una aproximación para la forma de la tableta.

$A = \text{superficie (mm}^2\text{)}$

$D = \text{diametro (mm)}$

$h = \text{altura (mm)}$

$w = \text{peso del nucleo (mg)}$

Tabletas:

$$(1) \quad A = \pi * (D * h + 1/2 D^2) \quad (\text{mm}^2)$$

Tabletas oblongas:

$$(2) \quad A = \pi * D * h \quad (\text{mm}^2)$$

Formas esféricas:

$$(3) \quad A = \pi * D^2 \quad (\text{mm}^2)$$

dividiendo el area de superficie del núcleo A (mm²) por su peso w (mg) se obtiene la cantidad de laca en %, esto es, la cantidad requerida en Kg. secos de laca por cada 100 Kg. de muestra para obtener una cobertura de 1 mg. de laca seca por cada cm².

Si algunas cantidades de cobertura son especificadas por determinadas aplicaciones, el resultado debe entonces ser multiplicado por l = mg de laca por cm².

$$(4) \quad \text{Cantidad a ser aplicada (\%)} = \frac{A \text{ (mm}^2\text{)} * L \text{ (mg/cm}^2\text{)}}{w \text{ (mg)}}$$

Nótese que en la fórmula los mm² son usados como unidad de superficie y mg por cm² como unidades de cantidad de laca. El factor 100, conectado a estas dos unidades da como resultado una cantidad expresada en porcentaje.

4.1.3.-PRESENTACION DE FORMULACIONES Y CONVERSION A TAMAÑOS DESEADOS DE LOTE.

En todos los ejemplos las formulaciones estan dadas segun el peso descrito para cada uno de ellos. Si no solamente los excipientes puros son usados sino algunas mezclas de formulaciones que contienen diferentes concentraciones y solventes. Los solventes y los diluentes son sumarizados al final, aun si fueron utilizados en forma parcial. Generalmente las soluciones o dispersiones Eudagrit son mezcladas con pre-mezclas y otros componentes antes de usarse. Si los pigmentos en solución son preparados, el total de la cantidad se menciona en la formulación. El proposito es llegar a una formulación standar dada con todos sus componentes en porcentajes de peso, incluyendo tambien los componentes de las pre-formulaciones o pre-mezclados, todas las cantidades solidas o puras son sumarizadas en una sola cantidad.

La conversión de las actuales formulaciones a otros tamaños de lote para núcleos de tamaño similar se lleva a cabo con la utilización de un factor de conversión F:

$$(5) \quad F = \frac{\text{tamaño de lote deseado (Kg)}}{\text{tamaño de lote estándar (Kg)}}$$

Todas las cantidades en la formulación actual son entonces multiplicadas por F. La formulación estándar permanece sin alteraciones.

Ejemplo:

Supongamos que se tiene el desarrollo de una fórmula para recubrir 7 Kg. de núcleos vitamínicos compuesta de la siguiente manera:

<i>Eudragit RL 30 D</i> <i>(dispersión acuosa al 30%)</i>	<i>100.0 gr.</i>
<i>Pigmentos</i> <i>(suspensión al 30%)</i>	<i>300.0 gr.</i>
<i>Trietil-citrato</i>	<i>6.0 gr.</i>
<i>Agua</i>	<i>144.0 gr.</i>

Sin embargo se requiere una formulación para recubrir 50 Kg. de núcleos vitamínicos, por lo tanto se tiene que obtener el factor de conversión de la siguiente manera:

$$\text{Factor de conversión } F: 50/7 = 7.14$$

La fórmula original es entonces multiplicada por este factor quedando la fórmula de la siguiente manera:

Eudragit RL 30 D (dispersión acuosa al 30 %)	714.0 gr.
Pigmentos. (suspensión al 30%)	2142.0 gr.
Trietil-citrato	42.84 gr.
Agua	1028.16 gr.

Si la cantidad de Eudragit debe ser cambiada debido a otro tamaño de núcleo o a otra función del recubrimiento, las formulaciones actuales dadas pueden ser adaptadas sin cambiar la correlación de Eudragit con los otros excipientes mediante el uso de otro factor denominado factor Eudragit:

$$FE = \frac{\text{cantidad deseada de Eudragit}}{\text{cantidad de Eudragit en formulación actual}}$$

Todas las cantidades en la formulación actual son multiplicadas con el factor Eudragit y la formulación standar permanece igual.

Ejemplo:

Si tenemos un tamaño de lote de 150 Kg., donde la cobertura fué hecha con 50 kg. de Eudragit RL30 D (dispersión acuosa al 30%) y la cantidad aplicada de polímero sólido fué de 15 Kg. = 10 %, y se desea que la cantidad de Eudragit sea aumentada para mejorar la resistencia al jugo gástrico y que el tamaño de lote sea reducido a 50 Kg., la cantidad necesaria de Eudragit sólido es entonces 6 Kg. equivalentes a 20 Kg. de dispersión acuosa al 30 %.

$$\text{Factor Eudragit} = \frac{20 \text{ (Kg.)}}{50 \text{ (kg.)}} = \frac{6 \text{ (kg.)}}{15 \text{ (kg.)}} = 0.4$$

Para mantener la formulación transparente y comparable, aun si las cantidades de excipientes y sus correlaciones con otros componentes son cambiadas, es conveniente reducir un componente en la misma cantidad en la cual otro fué aumentado de manera tal que la cantidad de componentes permanezca constante.

4.1.4.- PREPARACION DE PIGMENTOS EN SUSPENSION.

El polímero formador de película en la mayoría de los casos sera combinado en pigmentos. Esto aplica no solamente a coberturas finales coloreadas, pero tambien a otras películas aisladoras y protectivas en las cuales diversas cantidades de talco, dióxido de titanio, o algunas otras sustancias son incorporadas para mejorar la procesabilidad o función protectiva. Para la aplicación de rocío los sólidos trabajados

en las suspensiones de pigmento deberán tener un tamaño máximo de partícula de 5 a 15 μm . Las partículas primarias de los buenos pigmentos son usualmente de un tamaño menor a 10 μm . En términos generales, la dispersión en un equipo situable provoca la eliminación de los aglomerados, pero el tamaño de partícula permanece igual. El mismo equipo dispersante puede ser utilizado para mezclar las suspensiones de pigmentos con la solución diluyente. En el caso de las dispersiones acuosas la coagulación debida a las altas fuerzas cortantes debe ser prevenida, por lo tanto los mezcladores deben funcionar a baja velocidad para mezclar las suspensiones de pigmentos con el diluyente antes de usarse.

4.1.5.-FORMULACIONES PARA COBERTURAS ACUOSAS.

En este caso la suspensión del pigmento es preparada primero. Talco, pigmentos, o cualquier otra sustancia auxiliar son dispersas en agua utilizando un mezclador apropiado. Para reducir la subsecuente formación de espuma, unas cuantas gotas de emulsión anti-espumante de silicón son añadidas. La mezcla de laca es añadida justo antes de usarse, vertiendo la suspensión de pigmento rápidamente a la dispersión de Eudagrit mientras se esta agitando, evitando altas velocidades de agitación en este punto. la mezcla debe tener una baja viscosidad y debe estar libre de grumos.

La suspensión de pigmento normalmente contiene entre 25 y 35 % de sólidos y la dispersión de polimeros contiene 30 % de sustancia seca.

Después del proceso de mezclado, se obtienen mezclas para rociar con un contenido de sustancia seca de un 30 %. Cuando aumentan el contenido de sólidos en la suspensión de pigmento la viscosidad aumenta mas rápidamente, aunque las formulaciones con un contenido sólido de aproximadamente de un 40 % todavía pueden ser procesadas. En

comparación con las fórmulas de coberturas orgánicas, las dispersiones acuosas son usadas en relativamente altas concentraciones, de manera que aunque se necesitan altas temperaturas para evaporar el agua, el trabajo puede ser llevado a cabo rápidamente y el consumo de energía es prácticamente el mismo en ambos casos.

Los constituyentes de las formulaciones deben estar acordes con las especificaciones de la farmacopea. El talco podrá contener únicamente pequeñas cantidades de partículas de no más de 20 μ m. Especial atención se deberá tener en las restricciones para el uso de ciertos colorantes.

4.1.6.- RECOMENDACIONES.

Las sustancias especificadas en las formulaciones son pesadas individualmente. Es recomendable preparar la suspensión de pigmento 24 hr. antes de su uso con el fin de permitir que las burbujas de aire incorporadas se puedan liberar. Justamente antes de iniciar el proceso la suspensión de pigmento es mezclada con los polímeros formadores de película y con los demás diluyentes. No es necesario utilizar un mezclador de alta velocidad en este punto, y debe ser evitado en el caso de formulaciones de latex.

Varias mezclas de pigmentos pueden ser utilizadas para ajustar el color al tono deseado. La intensidad del color puede ser ajustada variando la proporción de dióxido de titanio.

Cuando se utilizan pigmentos de óxido de hierro, debe tomarse en consideración una tendencia más fuerte a la sedimentación debe tomarse en consideración. El talco tiende también a precipitarse. La cantidad de talco puede ser reducida, o puede dejarse la formulación sin este, pero las coberturas pueden volverse rugosas. Con condiciones de

rocto cuidadosamente optimizadas y una buena calidad del pigmento se puede obtener una cobertura uniforme.

4.1.7.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.

Para el desarrollo de las formulaciones con resinas Eudragit se elaborarán las siguientes pruebas:

a.- 3 pruebas piloto utilizando 3kg. de núcleos comprimidos de multivitamínicos.

-Análisis y conclusiones de las mismas.

b.- Características y estándares que deben cumplir las formulaciones de recubrimientos acuosos para núcleos de productos multivitamínicos.

c.- 3 pruebas piloto utilizando 60 kg. de núcleos comprimidos de multivitamínicos utilizando el equipo empleado en la manufactura normal en un laboratorio farmacéutico.

-Análisis y conclusiones de las mismas.

d.- Conclusiones generales.

Para el desarrollo de las formulaciones de recubrimiento acuoso se escogieron 2 multivitamínicos con las siguientes fórmulas porcentuales:

1.- Multivitamínico tipo 1:

Clorhidrato de piridoxina	0.518%
---------------------------	--------

<i>Riboflavina</i>	0.509%
<i>Mononitrato de Tiamina</i>	0.855%
<i>Cianocobalamina 0.1%</i>	1.388%
<i>Vitamina D3 100,000 en gelatina</i>	0.888%
<i>Sulfato Cúprico anhidro en polvo</i>	0.511%
<i>Sulfato de Zinc monohidratado</i>	0.770%
<i>Acetato de Vitamina A 500,000</i>	2.50%
<i>Pantotenato de Calcio dextrogiro</i>	2.777%
<i>Hidróxido de Magnesio</i>	2.220%
<i>Fumarato Ferroso</i>	8.788%
<i>Acetato de Vitamina E seco 50%</i>	11.111%
<i>Ascorbato de Niacinamida</i>	17.385%
<i>Excipiente c.b.p.</i>	49.770%

2.- Multivitáminico tipo 2:

<i>Clorhidrato de piridoxina</i>	0.833%
<i>Riboflavina</i>	0.808%
<i>Mononitrato de Tiamina</i>	1.361%
<i>Cianocobalamina 0.1% SD</i>	2.205%
<i>Vitamina D3 100,000 en gelatina</i>	1.411%
<i>Acido Esteárico en polvo</i>	1.0%
<i>Acetato de Vitamina A 500,000</i>	3.970%
<i>Pantotenato de Calcio dextrogiro</i>	4.411%
<i>Acetato de Vitamina E seco</i>	17.647%
<i>Ascorbato de Niacinamida</i>	27.611%

Excipiente c. b. p.

38.746%

-Prueba 1 con multivitámico tipo 1:

Se realizó el recubrimiento de 3 Kg. de núcleo comprimido de multivitámico tipo 1 con resina acrílica con las siguientes condiciones:

a.- La fórmula utilizada fue:

<i>Eudragit L 30 D</i>	<i>280 g.</i>
<i>Eudracolor ocre:</i>	<i>207 g.</i>
<i>talco</i>	
<i>polietilen-glicol</i>	
<i>dióxido de titanio</i>	
<i>óxido de fierro</i>	
<i>amarillo no. 10</i>	
<i>triethyl-citrato</i>	
<i>plasdona k</i>	
<i>metil parabeno</i>	
<i>propil parabeno</i>	
<i>Citroflex (plastificante)</i>	<i>8 g.</i>
<i>Agua destilada</i>	<u><i>235 g.</i></u>
<i>Total</i>	<i>730 g.</i>

b.- El equipo utilizado fué:

-Bombo de velocidad variable Ewreka para 5 Kg. de núcleo.

-Bomba peristáltica para volúmenes pequeños.

- Pistola de aspersión Walther Pilot (Spritz Left).
- Homogeneizador de turbina marca Ross.
- Fuente de aire comprimido de presión variable.
- Sistema de inyección de aire comprimido de presión variable.
- Termómetro digital.
- Agitador eléctrico.

c.-Las condiciones de aplicación fueron:

-Velocidad de rotación del bombo	16 RPM
-Inclinación del bombo (ángulo)	30°
-Distancia de atomización	entre 18 y 20 cm.
-Presión de atomización	0.8 BARR
-Temperatura del aire de entrada	55° C.
-Temperatura del producto	27-29° C.
-Volumen de solución (cobertura)	730 ml.
-Tiempo de aplicación	1.45 Hrs.

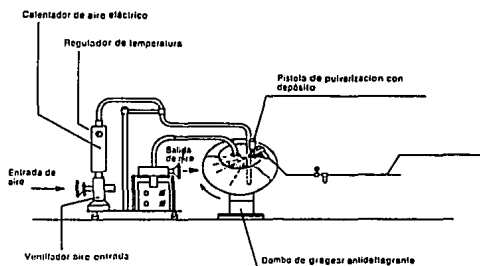


Fig. 17.- Prueba piloto de recubrimiento acuoso utilizando resina acrílica. (10)

d.- Análisis de resultados

Las tabletas una vez recubiertas se someten a un análisis de desintegración utilizando un fluido gástrico simulado consistente en HCl 0.1 N. En la fig. 17 se muestra un desintegrador de tabletas donde 6 tabletas son puestas dentro de los tubos prueba y son agitadas continuamente durante 2 horas. Los tubos se levantan y las tabletas se inspeccionan. Si no existen signos de desintegración --resultantes de la liberación de los ingredientes activos-- es permitido. El fluido prueba es entonces cambiado a una solución buffer compuesta de fosfato a un pH de 6.8 y los discos son colocados dentro de los tubos prueba. Después de una agitación adicional por 60 minutos las tabletas son inspeccionadas para evaluar la desintegración. Si las tabletas se quedan pegadas a los discos la prueba se vuelve a repetir sin la utilización de los discos. Las tabletas concuerdan con las especificaciones si todas se han desintegrado.

En cada uno de los 6 tubos un atableta es colocada y los discos son añadidos si así se requiere. El aparato que contiene los 6 tubos es inmerso en el fluido prueba y es movido arriba y abajo por el tiempo especificado. Las tabletas son inspeccionadas para su desintegración en fluido gástrico simulado y para completa desintegración en fluido intestinal simulado.

El aparato que contiene los 6 tubos prueba es colocado en un equipo que permite su movilidad de arriba hacia abajo dentro de un vaso de precipitado que contiene la cantidad especificada del fluido prueba. El alambre que se encuentra en la parte inferior del aparato deberá sumergirse dentro del fluido de tal manera que la distancia debajo de la superficie de los fluidos sea una mínima de 15 mm y las distancia desde el fondo del vaso de precipitado sea una mínima de 25 mm; las aberturas en la parte

superior de los tubos prueba deberán permanecer en la superficie del fluido prueba. La temperatura del sistema deberá mantenerse entre 36 y 38° C.

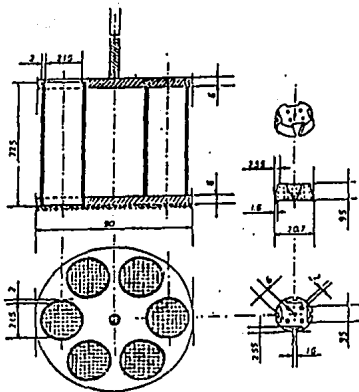


Fig. 18.- Desintegrador de tabletas (3)

-Resultados:

- Desintegración en jugo gástrico: más de 60 minutos.
- Desintegración en jugo intestinal: 10 minutos.
- Color de la tableta recubierta: ligeramente diferente al standar

e.- Conclusiones.

El proceso de recubrimiento de núcleos utilizando resinas acrílicas es completamente uniforme y el mantenimiento de las condiciones requeridas es continuo. Se obtuvo una capa ó película continua homogénea, sin embargo, el tiempo de desintegración en jugo gástrico no fue el ideal para el tipo de multivitamínico que se está utilizando ya que se desea una liberación oportuna en el estómago.

Tomando como base que el grado de absorción de un multivitamínico dentro del organismo es determinado por el grado de disolución de la tableta recubierta en el mismo e investigando el nivel de absorción de los diferentes constituyentes de los 2 multivitamínicos el desarrollo de otra formulación adecuada de recubrimiento utilizando otro tipo de resina acrílica fue puesta en evaluación ya que de esto dependía la absorción de los siguientes vitamínicos:

-Vitamina B12 (Cianocobalamina 0.1%).

Se absorbe en el íleon pero depende de un constituyente del jugo gástrico denominado factor intrínseco que es una glucoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica que libera la cobalamina.

-Vitamina E (Acetato de vitamina E seco al 50%).

Aunque el proceso de absorción, transporte, almacenamiento y metabolismo del Tocoferol (Vitamina E) no ha sido investigado en su totalidad, se sabe que la absorción está altamente relacionada con la actividad estomacal.

Para los demás constituyentes: vitaminas liposolubles, hidrosolubles y minerales que conforman los dos multivitamínicos su liberación a nivel estomacal no interfiere con el proceso de absorción a nivel intestinal. Las vitaminas liposolubles son absorbidas como parte del complejo de quilomicrones, su absorción depende de la presencia adecuada

de secreciones por parte del páncreas y vesícula biliar. Las vitaminas hidrosolubles son absorbidas sin comprometer la absorción de las liposolubles y su exceso acarrea inmediatamente liberación por medio de la urea.

La utilización de la resina Eudragit L 30 D es recomendable cuando se quieren recubrimientos resistentes a los jugos gástricos y solubles en el jugo intestinal para medicamentos administrados en vía oral, en este caso debido a los resultados de desintegración fué recomendable la utilización de otro tipo de resina la cual pudiera cumplir con el objetivo de desintegración en jugo gástrico por lo cual se recomiendo utilizar la resina Eudragit RL 30 D donde las sustancias activas se liberan por difusión por lo cual la liberación puede ser regulada de acuerdo a las especificaciones marcadas para cada producto. La liberación de las sustancias activas de los productos farmacéuticos recubiertos puede ser regulada por la permeabilidad de la cobertura de película con respecto al agua difundida hacia el núcleo y la sustancia activa disuelta difundiendo hacia afuera. La permeabilidad del Eudragit RL 30 D es independiente del pH.

-Prueba 2 con multivitámico tipo 1

Se realizó el recubrimiento de 3 Kg. de núcleo multivitámico utilizando resina acrílica de la siguiente manera:

a.- La fórmula utilizada fue:

Eudragit RL 30 D	60.01 g.
Eudracolor Ocre:	202.06 g.
talco	
polietilen-glicol	

dióxido de titanio
óxido de hierro
amarillo no. 10
triethyl-citrato
plasdone k
metil parabeno
propilparabeno

Agua destilada: 188.034 g.

Total 450.104 g.

b. - El equipo utilizado fue:

- Bombo de velocidad variable Ewreka para 5 kg. de núcleo.*
- Bomba peristáltica para volúmenes pequeños.*
- Pistola de aspersión Walther Pilot (Spritz Luft).*
- Homogeneizador de turbina marca Ross.*
- Fuente de aire comprimido de presión variable.*
- Sistema de inyección de aire caliente y de extracción.*
- Termómetro digital.*
- Agitador eléctrico.*

c. - Las condiciones de aplicación fueron:

- Velocidad de rotación del bombo* 14 rpm
- Inclinación del bombo (ángulo)* 30° C.

-Distancia de atomización	entre 15 y 20 cm.
-Presión de atomización	0,9 Barr
-Temperatura de entrada del aire	50° C.
-Temperatura del producto	27 - 30° C.
-Volumen de solución (cobertura)	450,0 ml.
-Tiempo de aplicación	1,35 hrs.

d. Resultados:

-Desintegración en jugo gástrico	10 minutos
-Aspecto de la película recubridora	uniforme
-Color de la tableta recubierta	ligeramente diferente al estándar.

e.- Conclusiones:

Como se puede observar los resultados de desintegración en jugo gástrico simulado a 37° C. cumplen con las especificaciones de disolución de la tableta antes de 30 minutos; aparte el aspecto de la película aplicada es completamente uniforme lo cual demuestra que las condiciones de operación con sus pequeñas variables son las óptimas al no provocar un sobre-humedecimiento de las tabletas ó por el contrario un sobre-calentamiento de las mismas que hubiera provocado que la cobertura se evaporara antes de tiempo si la temperatura hubiera excedido el punto de ebullición que es de 45°C. Es conveniente señalar que el proceso requiere para su montado y funcionamiento de técnicas no complicadas que fácilmente pueden ser comprendidas por cualquier persona por lo cual su aplicación a nivel industrial y operación por personal técnico no sera ningún problema.

-Prueba 3 con multivitamínico tipo 2.

Se llevo a cabo el recubrimiento de 3 Kg. de núcleo utilizando resina acrílica con las siguientes condiciones.

a. - La fórmula utilizada fué:

<i>Eudragit RL 30 D</i>	<i>65.2 gr.</i>
<i>Eudracolor rojo intenso:</i>	<i>219.5 gr.</i>
<i>talco</i>	
<i>polietilenglicol</i>	
<i>dióxido de titanio</i>	
<i>rojo no. 6</i>	
<i>amarillo no. 10</i>	
<i>trietil-citrato</i>	
<i>plasdone k</i>	
<i>metil-parabeno</i>	
<i>propil-parabeno</i>	
<i>Agua Destilada</i>	<i><u>205.3 gr.</u></i>
<i>Total</i>	<i>490.0 gr.</i>

b. - El equipo utilizado fué:

-Bombo de velocidad variable Ewreka para 5 Kg. de núcleo.

-Bomba peristáltica para volúmenes pequeños.

-Pistola de aspersión Walther Pilot (Spritz, Lofl).

- Homogeneizador de turbina marca Ross.
- Fuente de aire comprimido de presión variable.
- Sistema de inyección de aire caliente y de extracción.
- Termómetro digital.
- Agitador eléctrico.

c. - Las condiciones de aplicación fueron:

-Velocidad de rotación del bombo	20 rpm
-Inclinación del bombo (ángulo)	30° C.
-Distancia de atomización	19 cm.
-Presión de atomización	1 Barr
-Temperatura de entrada del aire	60° C.
-Temperatura del producto	30° C.
-Volumen de solución	490 ml.
-Tiempo de aplicación	1.38 hrs.

d. - Resultados.

-Desintegración en jugo gástrico	12.5 minutos
-Aspecto de la película recubridora	uniforme
-Color de la tableta recubierta	El color es de un tono más claro que el color del standar de referencia.

e. - Conclusiones.

Al igual que la prueba anterior para el otro tipo de multivitamínico el tiempo de desintegración cumple adecuadamente con el límite establecido y el aspecto de la película recubridora es uniforme por lo que las condiciones de operación son óptimas, sin embargo el color obtenido es más claro y esto es debido principalmente a que el desarrollo de un color rojo idéntico al utilizado actualmente es muy difícil sobre todo por la intensidad de este, pero esto no afecta de ninguna manera el tiempo de liberación de los ingredientes activos del fármaco y la uniformidad de la placa recubridora por lo cual se optó por desarrollar el color más parecido y tomarlo como base para los recubrimientos posteriores.

4.2.- CARACTERISTICAS Y ESTANDARES QUE DEBEN CUMPLIR LAS FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTOS ACUOSOS PARA NUCLEOS DE PRODUCTOS MULTIVITAMINICOS.

EUDRAGIT RL 30 D.

4.2.1.- Descripción.

Líquido de baja viscosidad de color blanco lechoso. Es una dispersión acuosa de un copolímero basado en ésteres ácidos acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternarios, estos grupos están presentes como sales y son responsables de la permeabilidad de las películas formadas, producen coberturas insolubles al agua pero hinchables a su vez, esto provoca que la liberación de las sustancias activas del fármaco sea ligeramente retardada o también una rápida desintegración de la cobertura de película puede ser alcanzada. El grado de difusión es dependiente obviamente de la solubilidad de los ingredientes activos, del tamaño de las moléculas de las sustancias activas y el grueso de la capa de la cobertura de película.

4.2.2.- Estructura química "Eudragit RL 30D":

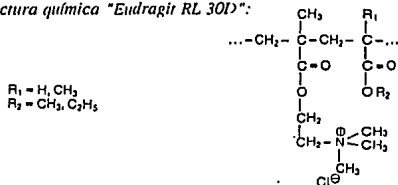


Fig. 19.- Estructura química Eudragit RL 30 D (6)
El peso molecular es aproximadamente de 150.000

4.2.3.- Precauciones de almacenaje.

Mantener el producto bien sellado, libre de polvo, a una temperatura no mayor de 30°C., preferentemente entre 5 y 25°C.. Su vida de almacenaje es al menos de un año a partir de la entrega del material a la planta de destino. una vez que un recipiente sea abierto el contenido debera ser procesado en el siguiente par de semanas.

La dispersión debera ser filtrada a través de una fina malla con aberturas de 15 mm. antes de usarse para remover cualquier partícula de la película.

4.2.4.- Contenedores.

son recipientes de polietileno color azul con un peso neto de 5 kg.

4.2.5.- Identificación.

La identificación en cada cuñete debe contener lo siguiente:

-contenido:

-proveedor:

-fabricante si es distinto al proveedor:

-número de lote del fabricante:

-peso neto:

4.2.6.- INDICE DE BASICIDAD

2 gr. de la muestra son disueltos en 96 ml de ácido acético anhidro y 2 ml. de agua en un tiempo de 30 min. a aproximadamente 50°C.. Después de haberse enfriado, se añaden 5 ml. de una solución de acetato de mercurio (5% de solución en ácido acético anhidro) y la solución es titulada con ácido perclórico 0.1 N., un blanco obtenido por el mismo metodo es obtenido.

$$\text{Indice de basicidad} = \frac{(\text{ml. } 0.1N \text{ HClO}_4 - \text{blanco}) \times \text{factor} \times 561}{\text{peso de la muestra seca} \times 100}$$

El índice de basicidad debe ser entre 27.5 y 37.1 mg. de clorhidrato de potasio por gramo de sustancia seca.

4.2.7.- ARSENICO:

Este procedimiento esta diseñado para determinar la presencia de trazas de arsénico por medio de la conversión del arsénico en la sustancia a ser analizada en arsina que es después tratada con una solución de plata dietil-ditiocarbonatada para formar un complejo rojo, este color producido es comparado visualmente al color producido en una muestra control conteniendo una cantidad de arsénico equivalente al límite requerido para la muestra. los límites son establecidos en terminos de arsenico (As).

Preparación de la muestra estándar.

Pipetear 3.0 ml. de solución standar de arsénico (3.0 mcg As) a un crisol de porcelana, agregar 2ml. de ácido sulfúrico, mezclar y añadir una pequeña cantidad de peróxido de hidrogeno al 30%. Calentar la mezcla en una parilla hasta que se generen humos blancos, enfriar, añadir cuidadosamente 10 ml. de agua y nuevamente calentar hasta que se generen humos blancos. Repetir este procedimiento con otros 10ml. de agua para remover cualquier traza de peróxido de hidrógeno. enfriar y diluir con agua hasta 35 ml.

Preparación de la muestra prueba.

Transferir a un crisol de porcelana la cantidad en gramos, de la sustancia muestra calculada por la formula $3.0/l$ en donde l es el límite de arsénico en p.p.m.. agregar 5ml. de ácido sulfúrico y dejar digerir en baño de vapor a una temperatura no mayor a 120°C hasta que se logre una carbonización completa. (ácido sulfúrico adicional puede ser necesario para humedecer completamente la muestra, pero el volumen total añadido no debe exceder los 10 ml.) Con precaución añadir, gota a gota, peróxido de hidrógeno al 30%, permitiendo que la reacción termine y nuevamente calentar y añadir gotas de peróxido de hidrogeno. Agregar las primeras gotas lentamente con un buen mezclado, para prevenir una reacción rápida. Continuar calentando si se genera demasiada espuma. Cuando la reacción ha sido abarida continuar calentando cuidadosamente. Mantener condiciones de oxidación todo el tiempo durante la digestión añadiendo pequeñas cantidades de peróxido de hidrógeno hasta que la mezcla se vuelva oscura. Continuar la digestión gradualmente incrementando la temperatura del crisol hasta que humos de trióxido de azufre son generados copiosamente, y materia

orgánica sea destruida. La solución llega a tener un aspecto incoloro o retiene solamente un ligero destello de color. Enfriar y añadir cuidadosamente 10 ml. de agua, mezclar y nuevamente evaporar hasta que se generen humos, repitiendo este procedimiento para remover cualquier traza de peróxido de hidrógeno. Enfriar y agregar cuidadosamente 10 m. de agua y diluir hasta 35 ml.

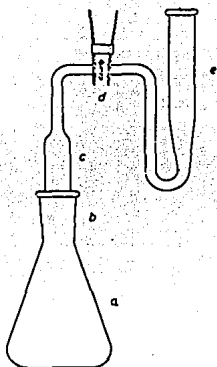


Fig. 20.- Instrumental necesario para la determinación de arsénico.

Procedimiento:

Tratar ambas soluciones como sigue: agregar mezclando 20 ml. de ácido Sulfúrico 7 N., 2 ml. de yoduro de potasio T.S. y 1ml. de alcohol isopropílico. Dejar reposar a Temperatura ambiente durante 30 min. . Colocar el tubo depurador (c) con dos pedazos de algodón que han sido previamente saturados en solución de acetato de

plomo . Lubricar las juntas (b y d) con grasa diseñada para solventes orgánicos y conectar la unidad depuradora al tubo absorbedor (e). Transferir 3.0 ml. de dietiltiliocarbamato de plata t.s. al tubo absorbedor. Agregar 3.0 gr. de zinc granulado (malla no. 20) a la mezcla en el matraz, inmediatamente conectar la unidad depuradora previamente ensamblada. Colocar el matraz generador (a) en un baño de vapor manteniendo la temperatura de $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$. y permita la evolución de hidrogeno y el desarrollo de color durante 45 min. agitando el matraz lentamente en intervalos de 10 min.. Desconectar el tubo absorbedor del depurador y generador y transfiera la solución a un tubo de ensaye. el color rojo producido en la solución muestra no debe exceder la producida en la solución standar.

La muestra no debe de contener más de 2 ppin de arsénico.

4.2.8.- GRAVEDAD ESPECIFICA.

El método clásico para la determinación de la gravedad especifica es el pesar un volumen conocido de una muestra a una temperatura conocida en un picnómetro y calcular el radio de ese peso al peso de un volumen igual de agua, medido en el mismo instrumento a la misma temperatura.

a.- Calibración del picnómetro.

- 1.- Seleccionar y pesar un picnómetro perfectamente limpio registrando ese peso.
- 2.- LLenar el picnómetro con agua purificada recientemente hervida y enfriada y ajustar a la temperatura a la cual la gravedad especifica de la muestra sera determinada.
- 3.- Pesar el picnómetro lleno y registrar el peso obtenido.

4.-Subtraer el peso tarado del picnómetro del peso del mismo lleno de agua para obtener el peso del agua contenido en el.

5.-Limpiar y secar perfectamente el picnómetro utilizando una corriente de aire y baño de acetona.

b.- Análisis de la muestra.

1.- Ajustar la temperatura de la muestra alrededor de 5 grados por debajo de la temperatura a la cual la gravedad específica debe ser determinada y llenar el picnómetro con esta.

2.- Ajustar la temperatura del picnómetro lleno a la cual la gravedad específica de la muestra debe ser reportada. Remuevase cualquier exceso de sustancia de la superficie del picnómetro y pesarlo registrando este peso.

3.- Substraer el peso del picnómetro vacío del peso del picnómetro lleno con la muestra para obtener el peso del material contenido en el picnómetro.

4.- Dividir el peso del material contenido en el picnómetro por el peso del agua que contiene.

5.- El cociente sera la gravedad específica de la muestra a la temperatura específica.

La gravedad específica debe ser de 1.045 a 1.055 gr por cc medidos a 20 grados centígrados.

4.2.9.- DETERMINACION DE METALES PESADOS.

Esta prueba se lleva a cabo para demostrar que el contenido de impurezas metálicas que son coloreadas por iones azufre no exceden el límite de metales pesados. Este límite es especificado en terminos de porcentaje (por peso) de plomo en la sustancia muestra. el contenido de impureza es determinado.

1.- Equipo y materiales.

a.- **Equipo:** tubos de comparación de color de 50 ml.

b.- **Materiales:**

b.1.- **Papel indicador pH**

b.2.- **Acido acético 1N.**--- diluir 58 ml. de ácido acético glacial con agua deionizada hasta 1000 ml. mezclando bien.

b.3.- **Acido clorhídrico 6N.**--- diluir 495 ml. ácido clorhídrico (37%) hasta 1000 ml. con agua deionizada mezclando bien.

b.4.- **Hidróxido de amonio 6N.**--- diluir 415 ml. de hidróxido de amonio (29%) con agua deionizada hasta 1000 ml. mezclando bien.

b.5.- **Solución stock de nitrato de plomo**--- preparar y almacenar esta solución en contenedores de vidrio libres de sales de plomo. Transferir 159.8 de nitrato de plomo a un matraz volumétrico de 1000 ml. y disolverlos con 100 ml. de agua deionizada a la cual se le ha añadido 1.0 ml. de ácido nítrico al 70%; diluir hasta aferrar mezclando bien. 10 mcg/ml.

b.6.- **Solución estándar de plomo.**--- pipetear 10 ml. de solución stock de nitrato de plomo a un matraz volumétrico de 100 ml. diluir con agua deionizada y mezclar bien. Cada ml. de la solución estándar de plomo contiene el equivalente de 0.1 mg. (10 mcg.) de plomo/ml.

b.7.- **Sulfuro de hidrógeno T.S.**--- preparar una solución añadiendo un volumen igual de cloruro férrico T.S. (9% acuoso). Mantener refrigerada esta solución ya que es estable por aproximadamente una semana.

2.- Preparación del estándar.

a.- Pipetear 2.0 ml. de solución estándar de plomo (20 mcg. de plomo) a un tubo de comparación de 50 ml. y diluir con agua deionizada hasta 25 ml.

b.- Ajustar con ácido acético 1N. o hidróxido de amonio 6 N. a un pH entre 3.0 y 4.0 utilizando papel pH como indicador externo.

c.- Diluir con agua deionizada hasta 40 ml. y mezclar.

3.- Preparación de la muestra

a.- Proceder de la siguiente manera:

1.- Transferir la cantidad en gramos de la materia muestra a un recipiente adecuado calculado por la fórmula $2.0/(1000l)$ en donde l es el límite de metales pesados, en porcentaje.

2.- Agregar el volumen designado de ácido, disolver y diluir con agua deionizada hasta 25 ml.

3.- Transferir la solución a un tubo de comparación de 50 ml.

b.- Ajustar con ácido acético 1N o hidroxido de amonio 6 N a un pH entre 3.0 y 4.0, utilizando papel pH como indicador externo.

c.- Diluir con agua deionizada hasta 40 ml. y mezclar.

4.- Preparación del monitor referencia.

a.- Transferir 25 ml. de una solución preparada de igual manera a la solución muestra a un tercer tubo de comparación de 50 ml.

- b.- Agregar 2.0 ml. de solución estandar de plomo.*
- c.- Ajustar con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3.0 y 4.0, utilizando papel pH como indicador externo.*
- d.- Diluir con agua deionizada hasta 40 ml. y mezclar.*

5.- Análisis de la muestra.

- a.- Añadir 10 ml. de sulfuro de hidrógeno T.S. a cada uno de los tres tubos. Mezclar bien y dejar reposar 5 minutos.*
- b.- Observar los tubos de comparación sobre una superficie blanca. El color de la solución de la muestra no es más oscuro que la solución de la muestra estandar, y la intensidad de color del monitor referencia debe ser igual o mayor que la del estandar.*

La solución no debe de contener mas de 20 ppm.

4.2.10.- IDENTIFICACION.

El espectro infrarojo de una fina película desde 4000 hasta 400 cm. debe compararse cualitativamente con una utilizada como muestra de referencia.

4.2.11.- PERDIDA POR SECADO

Este método describe la determinación de la pérdida de secado para una muestra utilizando un horno de vacío.

1.- Preparación de la muestra.

- a.- Utilizar un crisol el cual se tiene que pesar en una balanza analítica.
- b.- Transferir 1 o 2 gr. de la muestra al crisol y volver a pesarlo.
- c.- Colocar el crisol en un horno de vacío durante 5 horas a 80°C.
- d.- Al término del periodo de secado transferir el crisol a un desecador conteniendo sílica gel durante aproximadamente 40 minutos.

2.- Análisis de la muestra.

- a.- Volver a pesar el crisol utilizando la misma balanza analítica utilizada antes de el secado y determinar la pérdida de peso.

$$\frac{\text{peso perdido gr.} \times 100}{\text{peso muestra gr.}} = \text{pérdida por secado en \%}$$

La pérdida de secado no debe ser más de 3%.

4.2.12.- RESIDUO DE IGNICION.

Este método describe la determinación del residuo de ignición.

1.- Preparación de la muestra y análisis.

- a.- Pesar de 1 a 2 gr. a un crisol previamente tarado.
- b.- Calentar, cuidadosamente al principio, hasta que la muestra es completamente derretida, dejar enfriar.

c.- Humedecer la muestra con 1ml. de ácido sulfúrico.

d.- Calentar lentamente hasta que ya no se generen humos blancos, colocar el crisol en una mufla a 800°C. (+ - 25°C.) hasta que el carbón es completamente consumido. transferir el crisol a un desecador y dejarlo enfriar.

e.- Remover el crisol del desecador, pesarlo, y calcular el porcentaje de residuo como sigue:

$$\frac{\text{gr. de residuo} \times 100}{\text{gr. de muestra}} = \% \text{ de residuo.}$$

El porcentaje de residuo no debe ser mas de 0.1%.

4.2.13.- VISCOSIDAD.

Determinar la viscosidad de una porción de la muestra a 20°C. utilizando un viscosímetro brookfield.

La viscosidad no debe ser mas de 200 mpa . s

4.2.14.- CONTENIDO DE CUAGULOS.

1.- Procedimiento.

Una malla de acero inoxidable con aberturas de 0.125 mm (número de malla 125) es pesada exactamente. 100 gr. de muestra de Endragit RL 30 D son filtrados a travez de esta. La malla es limpiada con agua deionizada hasta que el filtrado se vuelve claro, se seca a una temperatura de 105°C. hasta alcanzar peso constante y se vuelve a pesar

para determinar el residuo de filtración.

El límite máximo es de 1000 mg que equivale a un 1%.

4.2.15.- FORMACION DE PELICULA.

1.- Procedimiento.

10 gr. de Eudragit RL 30 D son mezclados con 0.6 gr. de trietil citrato, cuando esta solución es vertida a un vidrio de reloj una película transparente es apreciable una vez que el agua se ha evaporado a una temperatura entre 23 y 30° C.

4.3.- EUDRACOLOR ROJO INTENSO

4.3.1.- DESCRIPCION

Suspensión espesa miscible en agua con los siguientes componentes:

-Plasdone K-29/32 USP

Protector coloidal, agente suspensor, dispersante, aglutinante, estabilizador. Polímero hidrosoluble formador de canales de porosidad.

-Talco USP

El talco es un silicato hidratado de magnesio conteniendo pequeñas cantidades de silicato de aluminio. Actúa como agente suavizante.

- Propilparabeno NF

El propilparabeno contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de C₁₀H₁₂O₃, calculado en base seca. Actúa como agente conservador.

-Metilparabeno NF

El metilparabeno contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de

C8 H8 O3, calculado en base seca. Actua como agente conservador.

-Trietilcitrate USP

El trietilcitrate contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de C12 H20 O7, calculado en base anhidra. Actua como plastificante, baja la temperatura de la película una vez formada, promueve la elasticidad de la película formada.

-Dioxido de titanio USP

El dioxido de titanio contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de TiO2, calculado en base seca. En adición contiene no más de 0.001 por ciento de plomo, no más de 2 ppm de antimonio y no más de 1 ppm de mercurio. Confiere coloración homogénea al recubrimiento, la coloración homogénea queda reforzada por las partículas de pigmento que vuelven opaca la película de luca y consecuentemente con un grosor determinado no trasluce el fondo..

-Polietilenglicol 6000 NF

El polietilenglicol es un polímero formado por la adición de óxido de etileno y agua representado por la formula:



en donde n representa el número promedio de grupos oxi-etilen. Mejora la elasticidad de la película recubierta, dirige la liberación sistemática de la sustancia activa y favorece el pulido posterior de las grageas ya recubiertas.

-Rojo no. 6 d&c

-Amarillo no. 10 d&c

4.3.2.- COLOR :

rojo intenso.

4.3.3.- CONTENIDO DE SOLIDOS :

un máximo de 40% calculado.

4.3.4.- PORCENTAJE DE COLOR PURO:

un máximo de 10% calculado.

4.3.5.- OLOR:

característico.

4.3.6.- VIDA DE ANAQUEL :

12 meses.

4.3.7.- CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

no exceder los 35 c.

4.4.- EUDRACOLOR OCRE

4.4.1.- DESCRIPCION

Suspensión espesa miscible en agua con los siguientes componentes:

-Talco USP

El talco es un silicato hidratado de magnesio conteniendo pequeñas cantidades de silicato de aluminio. Actúa como agente suavizante.

-Polietilenglicol 6000 NF

El polietilenglicol es un polímero formado por la adición de óxido de etileno y agua representado por la fórmula:



en donde n representa el número promedio de grupos oxi-etilén. Mejora la elasticidad de la película recubierta, dirige la liberación sistemática de la sustancia activa y favorece el pulido posterior de las grageas ya recubiertas.

-Dióxido de titanio USP

El dióxido de titanio contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de TiO₂, calculado en base seca. En adición contiene no más de 0.001 por ciento de plomo, no más de 2 ppm de antimonio y no más de 1 ppm de mercurio. Contiene

coloración homogénea al recubrimiento, la coloración homogénea queda reforzada por las partículas de pigmento que vuelven opaca la película de laca y consecuentemente con un grosor determinado no trasluce el fondo.

-Amarillo No. 10 D&C

-Trietilcitrate USP

El trietilcitrate contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de C12H20O7, calculado en base anhidra. Actúa como plastificante, baja la temperatura de la película una vez formada, promueve la elasticidad de la película formada.

-Plasdone K-29/32 USP

Protector coloidal, agente suspensor, dispersante, aglutinante, estabilizador. Polímero hidrosoluble formador de canales de porosidad.

-Metilparabeno NF

El metilparabeno contiene no menos de 99.0 % y no más de 100.5 % de C8H8O3, calculado en base seca. Actúa como agente conservador.

-Propilparabeno NF

El propilparabeno contiene no menos de 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de C10H12O3, calculado en base seca. Actúa como agente conservador.

4.4.2.- COLOR :

Amarillo ocre

4.4.3.- CONTENIDO DE SOLIDOS :

Un máximo de 35% calculado.

4.4.4.- PORCENTAJE DE COLOR PURO :

Un máximo de 7.10% calculado

4.4.5.- OLOR :

Característico.

4.4.6.- VIDA DE ANAQUEL :

12 meses.

4.4.7.- CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO :

No exceder los 35°C.

4.5.-DESARROLLO PRACTICO Y DOCUMENTACION DE LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.

DESARROLLO DE UNA ORDEN DE FABRICACION DESCRIPTIVA Y NORMATIVA PARA EL PROCESO.

4.5.1.- Equipo de proceso.

El equipo de proceso debe ser escogido no solamente tomando en consideración la eficiencia mecánica, pero también sabiendo cual va a ser la influencia sobre el fármaco durante el recubrimiento. Sometiendo el fármaco a un stress físico y mecánico durante el recubrimiento es posible iniciar una degradación química del principio activo del fármaco o modificar el patrón de liberación del fármaco y otras características del producto. La crítica selección del tipo de proceso y el equipo que se va a utilizar es esencial si se quiere lograr un recubrimiento con las propiedades y características esperadas. Existen muchas compañías que pueden invertir altas sumas de dinero en la implementación de nueva tecnología para lograr un proceso adecuado, sin embargo muchas otras compañías al no poder invertir en altos costos el equipo que utilizan tiene que ser escogido tomando en consideración la versatilidad y la eficiencia del mismo, así por ejemplo un bombo de recubrimiento puede ser utilizado para recubrimientos a base de azúcar o recubrimientos de película.

4.5.2.- Bombos de recubrimiento.

La selección de bombos de recubrimiento depende de los requerimientos de cada compañía farmacéutica y pueden ir desde un bombo de alto volumen especializado hasta un bombo convencional de cobre con simples modificaciones. La eficiencia de un

bombo es lograda mediante el uso de un sistema optimizado de aire que asegura un rápido y efectivo secado de la cama de tabletas sin alteración del patrón de rocío y el escalamiento de un modelo piloto a un proceso normal a pesar de la diferencia que existe en capacidad no representa ningún problema. La eficiencia en recubrimiento a base de película lograda en equipos especializados del 95% compara de buena manera con aquella llevada a cabo en bombos convencionales de recubrimiento. Para un simple proceso de recubrimiento, un tiempo de proceso de menos de una hora puede ser alcanzado cuando se manejan cargos de alrededor de 80 kg. En procesos más difíciles, tales como la aplicación de algún pigmento demasiado viscoso, el tiempo de recubrimiento puede extenderse para permitir la formación de capas más finas de recubrimiento. El recubrimiento a base de película puede ser satisfactoriamente llevado a cabo utilizando bombos de recubrimiento convencionales, la utilización de baffles puede reducir aún más los tiempos totales de recubrimiento y aseguran una distribución uniforme de la cobertura.

4.5.3.- Tubos de inmersión.

El uso de tubos de inmersión ofrece un simple método para incrementar la eficiencia de secado de los bombos de recubrimiento convencionales sin la necesidad de invertir en un nuevo equipo. La parte inferior del tubo es perforada y es puesta sobre la cama de tabletas a recubrir, esta abertura tiene sujeta una malla de alambre para lograr una mejor distribución del aire, a su vez el sistema de extracción está compuesto de una abertura circular angosta situada en la parte superior del bombo evitando interferencias con el sistema de rocío.

4.5.4.- Sistemas de rocío.

La aplicación de soluciones a base de polímeros a tabletas en bombos es lograda utilizando sistemas de rocío neumáticos e hidráulicos. Sistemas de vaciado han sido utilizados pero no son adecuados para la producción de tabletas en procesos automáticos. La influencia del sistema de rocío en las propiedades de la película ha sido examinado y una comparación de películas preparadas utilizando rocío con aire, rocío sin aire y técnicas de vaciado demostraron diferentes permeabilidades para cada tipo de película, sin embargo no existe ninguna regla general para la elección de un sistema de rocío ya que depende del bombo a utilizar, la solución a ser aplicada y el tipo de película que se requiere.

4.5.5.- Sistemas de control.

Durante el recubrimiento a base de película una fina película es aplicada a las tabletas en un tiempo razonablemente corto. Controles altamente sofisticados son por lo tanto no usualmente requeridos y un simple controlador de tiempo para permitir aplicación continua de aire seco y rocío intermitente de la solución recubridora para un número pre-establecido de ciclos sea adecuado.

4.5.6.- Aplicación de cobertura acuosa a 3 lotes de multivitamínicos utilizando un equipo convencional de recubrimiento.

a.- Recubrimiento de 60 kg. de placebo.

b.- Recubrimiento de 60 kg. de multivitamínico tipo 1

c.- Recubrimiento de 60 kg. de multivitamínico tipo 2

a.- RECUBRIMIENTO DE 60 KG. DE PLACEBO.

El objetivo de recubrir placebo al inicio es con el fin de poder ajustar durante el proceso las condiciones óptimas de recubrimiento que serán adoptadas para el posterior recubrimiento de los dos multivitamínicos que se están utilizando.

Utilizando el factor de conversión F para la conversión de fórmulas utilizadas a tamaños de lote deseados

$$F = \frac{\text{Tamaño de lote deseado}}{\text{Tamaño de lote standar}}$$

y tomando como base la fórmula de recubrimiento utilizada en el capítulo IV con la utilización de 3.0 kg. de multivitamínico tipo 2 se llega a la siguiente formulación con un contenido de sólidos de un 25%

Eudagrit RL 30 D

1.374 g.

<i>Eudracolor rojo intenso</i>	<i>6.728 g.</i>
<i>Agua</i>	<i>3.636 g.</i>
<i>Total</i>	<i>11.738 g.</i>

El placebo utilizado tiene las siguientes características las cuales son idénticas a las del multivitamínico tipo 2.

-Peso promedio: 340 mg.

-Ancho: 6.7 mm.

-Largo: 12.3 mm.

-Altura: 5.4 mm.

a.1. - Equipo a utilizar:

-Bombo de recubrimiento convencional de velocidad variable

-Sistema de inyección y extracción de aire acoplado al bombo de recubrimiento.

-Pistola Watson-Marlow para cobertura acuosa.

-Fuente de aire comprimido de presión variable.

-Termómetro digital.

-Bomba peristáltica con manguera de silicón con diametro de 1/8" de pulgada.

a.2.- Proceso de recubrimiento y análisis de condiciones.

Los diferentes componentes de la formulación son mezclados y agitados en un recipiente de 20 litros durante un tiempo de media hora para lograr una completa homogeneidad utilizando un homogeneizador de turbina marca Ross.

00:00 HORAS

-Velocidad bombo de recubrimiento: 8 r.p.m.

-Presión de aire del sistema: 0.8 bar

-Velocidad bomba peristáltica: 20 r.p.m.

-Temparutura cama de tabletas: 42 C.

-Temperatura Inyección aire: 68 C.

00:10 HORAS

-Velocidad bomba peristáltica: 40 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 41 C.

-Nota: Al no especificar las demas variables significa que continuan constantes.

00:11 HORAS

-Velocidad bomba peristáltica: 46 r.p.m.

-Velocidad bombo de recubrimiento: 10 r.p.m.

00:17 HORAS

-Velocidad bomba peristáltica: 45 r.p.m.

-Velocidad bombo de recubrimiento: 13 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 34 C.

00:25 HORAS *(Paro del sistema)*

-Se incorporan más baffles para lograr una mejor distribución de los placebos a recubrir, (mejor mezclado).

00:40 Horas *(Re-inicio del sistema)*

-Velocidad del bombo de recubrimiento: 13 r.p.m.

-Velocidad bomba peristáltica: 46 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 37 C.

-Presión de aire del sistema: 0.8 bar

-Temperatura inyección aire: 68 C.

00:45 HORAS

-Velocidad bomba peristáltica: 49 r.p.m.

00:47 HORAS

-Velocidad bomba peristáltica: 55 r.p.m.

-Velocidad bombo de recubrimiento: 15 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 32 C.

00:56 HORAS (Paro del sistema)

- Se para el sistema para poder generar secado con inyección de aire caliente.

- Ajuste de la distancia de la pistola del lecho de placebo, la distancia del lecho de la cama a la punta de la pistola es de 18 cm.

01:06 HORAS (Re-inicio del sistema)

-Velocidad bombo de recubrimiento: 15 r.p.m.

-Presión de aire del sistema: 0.8 bar

-Velocidad bomba peristáltica: 55 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 37 C.

-Temperatura inyección aire: 68 C.

01:21 HORAS

-Se incorpora una malla # 8 de alambre a la salida de la inyección de aire para una mejor distribución

-Temperatura cama de tabletas: 31 C.

-Presión de aire del sistema: 1.2 bar

-Velocidad bomba peristáltica: 35 r.p.m.

-En esta etapa es cuando se encuentra el punto optimo de condiciones de operación y esto es debido a que a diferencia de todo el proceso descrito anteriormente ya no existe un desbordamiento del rocío de la solución fuera del bombo de recubrimiento que estaba provocando un lento pero constante coloramiento del area. Cuando este rocío se concentra unicamente en la extensión total del bombo y no se aprecia ningún coloramiento exterior se puede mantener el sistema con las condiciones de operación constantes.

03:21 HORAS (Paro del sistema)

-En este punto se puede apreciar una película uniformemente distribuida en todos los placebos por lo que el sistema de rocío se desconecta dejando rodar despacio los placebos en el bombo con el aire y vacíos normales (temperatura ambiente) durante aproximadamente 15-20 minutos para abrillantar las grageas.

-El abrillantado final se realiza en el mismo bombo de recubrimiento con la adición de polietilenglicol o cera en polvo.

a.3.- Conclusiones.

Después de haber analizado esta primera prueba se llegó a las siguientes conclusiones en cuanto a precauciones y utilización de equipo:

- 1.- Se recomienda utilizar respiradores aprobados contra polvo y guantes de hule durante el manejo de las materias primas o las operaciones que desprendan polvo.*
- 2.- Utilizar una bomba peristáltica de doble cabezal manejando un flujo entre 6 y 11 g por min. usando una manguera de silicón con un diámetro de un octavo de pulgada.*
- 3.- Utilizar pistolas de aspersión walther pilot para cobertura acuosa.*

4.- Utilizar aire suficiente y vacío todo el tiempo durante el proceso de recubrimiento, el aire de la toma debe tener aproximadamente entre 60 y 70 °C. para el recubrimiento, vigilando que la temperatura de la cama de tabletas este entre 30 y 32 °C. y que al menos no baje de 30 °C. antes de iniciar el recubrimiento.

5.- El aire se debe dirigir sobre las tabletas y no sobre la parte superior del bombo.

6.- Normalmente la boquilla de la pistola se dirige a dos puntos equidistantes sobre la cama de tabletas. La pistola es centrada a lo ancho de la cama y separada 20 cm. de la misma. La cobertura debe aspersar continuamente verificando que no se humedezcan los núcleos, en caso de notar exceso de humedad se debe apagar el aspersor o reducir el flujo de cobertura según sea el caso.

7.- Usualmente una presión de aire de 0.6 a 1.0 bar es óptima cuando se usa la pistola de aspersión walther pilot.

8.- Se requiere una velocidad de bombo de aproximadamente 8-16 r.p.m. dependiendo de la fase del ciclo al aplicar el recubrimiento con película.

9.- Si se encuentra alguna dificultad y las tabletas llegan a estar demasiado húmedas de tal modo que la película comienza a descascararse de las tabletas, detengase la operación de aspersión y dejese que las tabletas se sequen. La película debe otra vez volverse dura y si se controla la operación de aspersión correctamente, no se debe encontrar ninguna otra dificultad.

10.- La mezcla se debe aplicar a una velocidad de 8-10 g. por minuto dependiendo de la condición de las tabletas.

11.- Usar inyección de aire suficiente todo el tiempo.

12.- Si las tabletas llegan a estar demasiado húmedas, apagar el aspersion y dejar rodar las tabletas por unos minutos hasta que el exceso de humedad se evapore.

13.- Cuando la mezcla de recubrimiento se haya terminado, dejar rodar despacio las tabletas en el bombo con el aire y vacío normales (temperatura ambiente) durante aproximadamente 15-20 minutos para abrillantar las grageas.

14.- El abrillantado final se realiza con el mismo bombo de recubrimiento con la adición de polietilenglicol o cera en polvo.

b.- RECUBRIMIENTO DE 60 KG. DE MULTIVITAMINICO TIPO 1.

b.1.- Equipo a utilizar.

-Bombo de recubrimiento convencional de velocidad variable.

-Sistema de inyección y extracción de aire acoplado al bombo de recubrimiento.

-Pistola Watson-Marlow para cobertura activa.

-Fuente de aire comprimido de presión variable.

-Termómetro digital.

-Bomba peristáltica con manguera de silicón con diametro de 1/8" de pulgada..

b.2 - Condiciones óptimas de operación.

A partir de la tabla resumen de la prueba 1 se puede deducir que las condiciones óptimas de operación fueron alcanzadas a la hora y veinticinco minutos de haber iniciado el proceso donde se pudo apreciar que en primera, el rocío de la solución era totalmente uniforme, es decir no existía ningún tipo de emanación fuera del bombo de recubrimiento, esto fué debido a que el movimiento del bombo de recubrimiento permitía un flujo constante de la cama de tabletas las cuales no se sobre-humidificaban, además la temperatura a la cual se encontraba la cama de tabletas permitio una evaporación constante del agua contenida en la solución ayudada por la extracción ininterrumpida del sistema, de aquí que las condiciones para la siguiente prueba seran las siguientes:

-Velocidad del bombo de recubrimiento: 13-15 r.p.m.

-Presión de aire del sistema: 0.9-1.2 bar

-Velocidad bomba peristáltica: 35-45 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 31-35 C.

-Temperatura inyección de aire:

68-75 C.

Es importante notar que al principio de la prueba no se podran alcanzar estas condiciones ya que de lo contrario provocaria una sobre-humidificación con el subsecuente pegosteo. El inicio de cualquier proceso de recubrimiento tiene que ser de forma paulatina para permitir la adherencia de la solución a las tabletas a su vez que la cama de tabletas tiene que alcanzar una temperatura constante para lograr una evaporación efectiva.

b.3.- Fórmula utilizada:

La cantidad de multivitaminico recubierta jué de 83.0 kg. y tomando como base la fórmula utilizada en la prueba piloto para este multivitaminico y aplicando el factor de conversión F se llega a la siguiente formulación:

<i>Eudragit RL 30 D</i>	<i>1.901 kg.</i>
<i>Eudracolor rojo intenso</i>	<i>9.307 kg.</i>
<i>Agua</i>	<i>5.030 kg.</i>
<i>Total</i>	<i>16.238 kg.</i>

b.4.- Resultados.

1.- El tiempo de aplicación se pudo mejorar en forma considerable de 3 horas 21 minutos a 2 horas y 15 minutos, esto debido en gran parte a que ya no hubo necesidad de parar el sistema para modificar la distancia existente entre la cama de tabletas y la pistola de aspersión, o añadir más baffles al hombro de recubrimiento.

2.- Se tuvo un mejor control en la velocidad de rotación del bombo siendo esta lenta al principio para evitar cualquier sobre-humidificación de la cama de tabletas.

3.- Durante el proceso se mantuvo una agitación constante de la solución a rociar evitando cualquier posible coagulación.

4.- Se pudo alcanzar una distribución completamente uniforme de la capa aplicada sobre las tabletas y aunque el color resulto ser ligeramente más obscuro esto de ninguna manera influye en el tiempo de desintegración de la tableta.

c.- RECUBRIMIENTO DE 60 KG. DE MULTIVITAMINICO TIPO 2.

c.1.- Equipo a utilizar.

-Bombo de recubrimiento convencional de velocidad variable.

-Sistema de inyección y extracción de aire acoplado al hombro de recubrimiento.

-Pistola Watson-Marlow para cobertura acuosa.

-Fuente de aire comprimido de presión variable.

-Termómetro digital.

-Bomba peristáltica con manguera de silicón con diametro de 1/8" de pulgada.

c.2.- Condiciones optimas de operación.

-Velocidad bombo de recubrimiento: 13-15 r.p.m.

-Presión de aire del sistema: 0.9-1.2 bar.

-Velocidad bomba peristáltica: 35-45 r.p.m.

-Temperatura cama de tabletas: 31-35 C.

-Temperatura inyección aire: 68-75 C.

c.3.- Fórmula utilizada.

Usando como base la formulación utilizada en la prueba piloto para el multivitamínico tipo 2 y aplicando el factor de conversión F para recubrir 80.0 kg. de núcleo se llega a la siguiente fórmula:

<i>Eudragit RL 30 D</i>	<i>1.600 kg.</i>
<i>Eudrucolor ocre</i>	<i>5.387 kg.</i>
<i>Aguá</i>	<i>5.013 kg.</i>
<i>Total</i>	<i>12.000 kg.</i>

c.4.- Resultados.

1.- Al igual que en la prueba b el tiempo de aplicación se redujo de una forma considerable de 2 horas 15 minutos a 1 hora 35 minutos debido principalmente a que en esta prueba ya se conocen con precisión los tiempos claves de arranque del bombo, distancia de la punta de la pistola a la cama de tabletas y las variables de inyección y extracción de aire.

2.- La película obtenida es completamente uniforme en todas las tabletas y el color obtenido es muy similar al obtenido en la prueba piloto.

3.- Se pudo notar que otro aspecto que mejoro el tiempo de recubrimiento al igual que la calidad de la placa obtenida fué el incremento en la velocidad de la bomba peristáltica a un promedio de 46 r.p.m. y el aumento a su vez de la temperatura de inyección de aire al sistema a un promedio de 84 C.

4.- Es importante aclarar que la implementación de baffles en la parte interior del bombo de recubrimiento provoca una mejor distribución de la cama de tabletas a su paso por la pistola de aspersión.

A continuación se resumen las condiciones de operación y formulaciones de recubrimiento de las tres pruebas realizadas.

COMPAÑIA			
PROYECTO: RECUBRIMIENTO ACUOSO			
ENSAYO TECNICO: DESINTEGRACION RAPIDA			
PRODUCTO: PILOTO (PLACEBO)	LOTE	CANTIDAD: 60.0Kg.	
FORMULACION DE RECUBRIMIENTO			
Eudagrit RL 30 D		1.374 g.	
Eudracolor rojo intenso		6.728 g.	
Agua		3.636 g.	
Total		11.738 g.	
CONDICIONES DE OPERACION		ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO	
VELOCIDAD ROTACION EDMMO: 8-15 r.p.m.	VOLUMEN DE SOLUCION	PESO PROMEDIO: 340 mg	
ANGULO DE INCLINACION: Constante (fijo)	VELOC. DE APLICACION: 20-25 r.p.m.	DUREZA	
TIPO DE PISTOLA: Watson Marlow	TIEMPO DE SECADO: 20 min.	FRIABILIDAD	
DISTANCIA DE ATOMIZACION: 20 cm.	TIEMPO DE APLICACION: 207 min.	DESINTEGRACION: 10 min.	
TEMPERATURA DEL AIRE "IN": 68 °C.	OTRAS CONDICIONES	OTRAS ANCHO: 6.7 mm	
TEMPERATURA DEL PRODUCTO: 42 °C.		LARGO: 12.3 mm	
METODO DE ATOMIZACION: Continuo		ALTURA: 5.4 mm.	

COMPAÑIA		
PROYECTO: RECUBRIMIENTO ACUOSO		
ENSAYO TECNICO: DESINTEGRACION RAPIDA		
PRODUCTO: MULTIVITAMINICO TIPO 1	LOTE	CANTIDAD: 83.0 Kg.
FORMULACION DE RECUBRIMIENTO		
Eudragit RL 30 D		1.901 kg.
Eudracolor rojo intenso		9.307 kg.
Agua		5.030 kg.
Total		16.238 kg.
CONDICIONES DE OPERACION		ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO
VELOCIDAD ROTACION BOBINO: 10 r.p.m.	VOLUMEN DE SOLUCION	PESO PROMEDIO: 340 mg.
ANGULO DE INCLINACION: Constante (fija)	VELOC. DE APLICACION: 45-55 r.p.m.	DUREZA
TIPO DE PISTOLA: Watson-Marlow	TIEMPO DE SECADO: 25 min	FRIABILIDAD
DISTANCIA DE ATOMIZACION: 20 cm.	TIEMPO DE APLICACION: 135 min	DESINTEGRACION: 10 min
TEMPERATURA DEL AIRE "IN": 78-80 °C.	OTRAS CONDICIONES	OTRAS: ANCHO 6.7 mm.
TEMPERATURA DEL PRODUCTO: 30-32 °C.		LARGO: 12.3 mm.
METODO DE ATOMIZACION: Continuo		ALTURA: 5.4 mm.

COMPAÑIA		
PROYECTO: RECUBRIMIENTO ACUOSO		
ENSAYO TECNICO: DESINTEGRACION RAPIDA		
PRODUCTO: MULTIVITAMINICO TIPO 2	LOTE	CANTIDAD: 80.0 Kg
FORMULACION DE RECUBRIMIENTO		
Eudragit RL 30 D		1.600 kg.
Eudracolor ocre		5.387 kg.
Agua		5.013 kg.
Total		12.000 kg.
CONDICIONES DE OPERACION		ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO
VELOCIDAD ROTACION BOMBO: 13-15 r.p.m.	VOLUMEN DE SOLUCION	PESO PROMEDIO: 340 mg.
ANGULO DE INCLINACION: Constante (fijo)	VELOC. DE APLICACION: 46 r.p.m.	DUREZA
TIPO DE PISTOLA: Watson-Marlow	TIEMPO DE SECADO: 25 cm.	FRIABILIDAD
DISTANCIA DE ATOMIZACION: 20 cm.	TIEMPO DE APLICACION: 95 min.	DESINTEGRACION: 10 min.
TEMPERATURA DEL AIRE "IN": 84 °C.	OTRAS CONDICIONES	OTRAS ANCHO: 6.7 mm.
TEMPERATURA DEL PRODUCTO: 38-41 °C.		LARGO: 12.3 mm.
METODO DE ATOMIZACION: Continuo		ALTURA: 5.4 mm.

V.- CONCLUSIONES GENERALES

Las resinas acrílicas Eudragit RL son polimerizados de acrilatos y metacrilatos, con un contenido bajo de grupos amonio cuaternario. Esos grupos amonio se hallan presentes en forma de sales y condicionan la permeabilidad de la laca, proporcionando recubrimientos insolubles, aunque permeables en agua.

Esos recubrimientos son hinchables y permeables en agua, en jugos digestivos naturales y artificiales así como en las correspondientes soluciones tamponadas. Las películas permanecen indiferentes a las secreciones propias del tubo digestivo y las enzimas que contienen.

La permeabilidad de los recubrimientos de Eudragit RL es independiente del pH, de forma que la cesión de la sustancia activa se produce en el tracto digestivo, no influyendo las variaciones individuales del medio. Las lacas Eudragit RL pueden mezclarse entre sí en cualquier proporción, de manera que las velocidades de cesión pueden controlarse en un amplio abanico.

Una de las principales ventajas del proceso de solventes orgánicos es el rápido rango de evaporación comparado con los sistemas acuosos. Muchos reclamos se han hecho en contra del uso de mezclas de solventes azeotrópicos que producen vapor teniendo la misma composición que la del líquido, pero el efecto exacto de las propiedades de la película todavía no ha sido demostrado. La optimización de las mezclas de solventes y los cambios en la composición durante la evaporación han sido discutidas en relación con los polímeros usados en la industria de la pintura, pero existe muy poca información acerca de las influencias de los solventes en las propiedades de los recubrimientos de película farmacéuticos.

Una desventaja económica de los solventes orgánicos sin embargo es su alto costo. No obstante que el recuperar solventes para su re-utilización es una operación relativamente cara, puede ser justificable como la etapa final para un sistema de control para la contaminación. En cualquier caso, es muy ventajoso minimizar la cantidad de solvente recubridor requerido utilizando la mayor cantidad de sólidos en sistema de solventes. La principal restricción en aumentar la carga de sólidos es incrementar la viscosidad con un incremento en la concentración de polímeros, y dependiendo de los agentes formadores de película concernientes, el límite superior de cerca de 15% es determinado por la habilidad de aplicar la solución recubridora, por ejemplo mediante el rocío.

A este respecto el uso de dispersiones de polímeros incluyendo las dispersiones a base de agua minimizan el efecto de contenido de sólidos en suspensión de manera tal que la carga de sólidos de un 30 a un 40% o más sean más prácticas. La baja viscosidad de las dispersiones a base de agua también reducen o eliminan los problemas de pegoseo que muchas veces son comunes en los sistemas basados en solventes. Sin embargo a menos que la cobertura pueda ser sometida a algún proceso de fusión, en la mayoría de los casos la película depositada por medio de una dispersión será más porosa que aquella producida por un proceso a base de solventes.

Otro aspecto de ahorro de gastos asociado con una carga de sólidos es el proceso más corto que es requerido cuando menos solvente o medio de dispersión tiene que ser evaporado durante la formación de película. Aun utilizando equipos convencionales de recubrimiento, el alto contenido de sólidos de las dispersiones basadas en agua compensan hasta cierto punto el relativo bajo rango de evaporación comparado con los sistemas de solventes orgánicos. En la práctica el tiempo de proceso para las

coberturas basadas en agua puede ser reducido aun más utilizando técnicas especiales tales como la inmersión de tubo o el bombo de recubrimiento parcialmente ventilado. Cabe recordar que el proceso de recubrimiento a base de solventes orgánicos consume un tiempo aproximado de 25 horas y utilizando coberturas acuosas el tiempo de proceso es aproximadamente de 4 horas..

Un problema consecuente asociado con el uso de solventes orgánicos para recubrimientos de películas -el de la contaminación ambiental- ha sido virtualmente ignorado por la mayoría de las compañías farmacéuticas hasta hace poco tiempo. No obstante con la preocupación por la contaminación es importante que cuando se desarrolle un proceso de recubrimiento de película se considere que medidas deben ser adoptadas para atrapar los vapores de los solventes y el polvo contenido en el aire de extracción. Cuando se calculen los costos de producción y los requerimientos del proceso deben tomarse en cuenta aquellos gastos que incluyan un proceso eficaz para poder controlar la contaminación al medio ambiente.

En cuanto al proceso de recubrimiento con resinas acrílicas se tienen las siguientes conclusiones en cuanto a precauciones y utilización de equipo:

- 1.- Se recomienda utilizar respiradores aprobados contra polvo y guantes de hule durante el manejo de las materia primas o las operaciones que desprendan polvo.*
- 2.- Utilizar una bomba peristáltica de doble cabezal manejando un flujo entre 6 y 11 gr. por minuto usando una manguera de silicón con un diametro de un octavo de pulgada.*
- 3.- Utilizar pistolas de aspersión diseñadas para aspersión fina a baja presión.*
- 4.- Utilizar aire suficiente y vacío todo el tiempo durante el proceso de recubrimiento, el aire de la toma debe tener aproximadamente entre 60 y 70 °C. para el*

recubrimiento, vigilando que la temperatura de la cama de tabletas este entre 30 y 32 °C. antes de iniciar el recubrimiento.

5. El aire se debe de dirigir sobre las tabletas y no sobre la parte superior del bombo.

6.- Normalmente la boquilla de la pistola se dirige a dos puntos equidistantes sobre la cama de tabletas. La pistola es centrada a lo ancho de la cama y separada 20 cm. de la misma. La cobertura debe aspersar continuamente verificando que no se humedezcan los nucleos, en caso de notar exceso de humedad se debe apagar el aspersor o reducir el flujo de cobertura según sea el caso.

7.- Usualmente una presión de aire de 0.6 a 1.0 bar es optimu cuando se usa la pistola de aspersión walther pilot.

8.- Se requiere una velocidad de bombo de aproximadamente 8-16 r.p.m. dependiendo de la fase del ciclo al aplicar el recubrimiento con película.

9.- Si se encuentra alguna dificultad y las tabletas llegan a estar demasiado humedas de tal modo que la película comienza a descascararse de las tabletas detengase la operación de aspersión y dejese que las tabletas se sequen. La película debe otra vez volverse dura y si se controla la operación de aspersión correctamente, no se debe encontrar ninguna otra dificultad.

10.- La mezcla se debe aplicar a una velocidad de 8-10 gr. por minuto dependiendo de la condición de las tabletas.

11.- Usar inyección de aire suficiente todo el tiempo.

12.- Si las tabletas llegan a estar demasiado humedas, apagar el aspersor y dejar rodar las tabletas por unos minutos hasta que el exceso de humedad se evapore.

13.- Cundo la mezcla de recubrimiento se haya terminado, dejar rodar despacio las tabletas en el bombo con el aire y vacío normales (temperatura ambiente) durante aproximadamente 15-20 minutos para abrillantar las grageas.

14.- El abrillantado final se realiza con el mismo bombo de recubrimiento con la adición de polietilenglicol o cera en polvo.

15.- Los datos experimentales obtenidos y la experiencia misma de implementación de coberturas acuosas en equipos farmacéuticos convencionales apuntan hacia una factibilidad real de cambio tecnológico, altamente recomendable para industrias farmacéuticas que actualmente recubren medicamentos a base de coberturas orgánicas dado que se requiere una inversión de capital discreta y un tránsito suave entre equipos para aplicar cobertura orgánica y película en solvente acuoso con una recuperación rápida de la misma y beneficios adicionales (cumplimiento con normas ecológicas, menores costos directos, etc.).

16.- La oportunidad de poder montar procesos o tecnologías altamente estandarizables y susceptibles de validarse, debe ser un factor de toma de decisión sumamente importante para determinar el rumbo en cualquier cambio a procesos, con la finalidad de tener posibilidades reales de optimización, competencia y flexibilidad en las diferentes áreas de manufactura.

BIBLIOGRAFIA

-Clinical Chemistry Theory, Analysis and correlations. Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce. The C. V. Mosby Company, St. Louis 1984.

-D. Dreher: Empleo de diferentes barnices de resinas acrílicas para medicamentos, con cesión regulada de sustancia activa, Pharma International, 1975.

-Ellis, J.R., Prillig, E. B., and Amann, A. H.: Tablet coating in the theory and practice of industrial pharmacy. Second edition. Edited by L. Luchman et Al. Lea & Febiger, Philadelphia 1976.

-J. R. Ellis, E. B. Prillig and C. J. Endicott: The theory and practice of industrial pharmacy. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.

-K. Lehmann, D. Dreher: Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid bed technology, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1981.

-K. Lehmann: Fabricación de comprimidos recubiertos de resina acrílica con liberación programada de la sustancia activa según varios procedimientos de pulverización, APV Informationsdienst, 1973.

-K. Lehmann: Lacas Acrílicas permeables, para la fabricación de medicamentos depot, Die Pharmazeutische Industrie, 1969.

-K. Lehmann: Liberación programada de sustancia activa en medicamentos orales, Pharma International, 1971.

-K. Lehmann, H. Bösler, D. Dreher: *Recubrimiento de pequeñas partículas para la fabricación de medicamentos, con cesión regulada de sustancia activa, Pharmazeutische Zeitung, Pharmaceutical Technology, 1979.*

-McGinity, J. W. et al., *Development and Evaluation of Controlled-Release Tablet Formulations Containing Acrylic Resins 31st National Meeting, Am. Pharm. Ass. Orlando, Florida, November 15, 1981.*

-Sharma B. K., Lippmann, I., and Mangold G. W.: *The aster guide to tablet coating automation. Aster publishing, Srigfield, Or. 1984.*

-Seth, B. B., Bandelin, F. S., and Shingraw, R. F.: *Compressed tablets in pharmaceutical dosage forms: Tablets Vol. 1 edited by H. Lieberman and L. Lachman. Marcel Dekker, New York 1980.*

- Shwartz, J. B.: *Optimization techniques in pharmaceutical formulation and processing, edited by Banker and C. Rhocles. Marcel Dekker, New York 1978.*

-Tager, A., *La fisico-química de los polímeros. Mir publishers, Moscú, 1972.*