



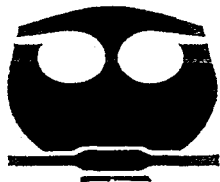
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS TECNICAS  
DE MICROENCAPSULACION EMPLEADAS  
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
EDGAR SANTILLAN GUTIERREZ**



México, D. F.

1990



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.

## INDICE

I.	CAPITULO I	
	INTRODUCCION .....	3
1.1	Objetivo .....	4
II.	CAPITULO II	
	GENERALIDADES .....	5
2.1	Marco Historico .....	5
	Aplicaciones farmacéuticas .....	9
III.	CAPITULO III	
	MÉTODOS Y TÉCNICAS DE FABRICACION .....	17
3.1	Coacervación simple	
3.1.1	Técnica de fabricación .....	17
3.1.2	Excipientes .....	23
3.1.3	Variables del proceso .....	24
3.2	Coacervación compleja	
3.2.1	Técnica de fabricación .....	26
3.2.2	Excipientes .....	31
3.2.3	Variables del proceso .....	33
3.3	Dispersión - evaporación	
3.3.1	Técnica de fabricación .....	35
3.3.2	Excipientes .....	38
3.3.3	Variables del proceso .....	40
3.4	Polimerización interfacial	
3.4.1	Técnica de fabricación .....	42
3.4.2	Excipientes .....	45
3.4.3	Variables del proceso .....	47
3.5	Recubrimiento en bombo	
3.5.1	Técnica de fabricación .....	49
3.5.2	Excipientes .....	52
3.5.3	Variables del proceso .....	54
IV.	CAPITULO IV	
	CONTROL DE CALIDAD .....	56
V.	CAPITULO V	
	ESTUDIOS Y RELACIONES MATEMATICAS .....	62
VI.	CAPITULO VI	
	PROYECCION EN DIVERSOS CAMPOS DE APLICACION .....	67

## INDICE

2

VII.	CAPITULO VII CRITICA COMPARATIVA .....	70
VIII.	CAPITULO VIII CONCLUSIONES .....	80
IX.	CAPITULO IX BIBLIOGRAFIA .....	82

## CAPITULO I

## INTRODUCCION

Las microcápsulas son pequeñas entidades compuestas por un núcleo; y un material de recubrimiento.

Desde su creación las microcápsulas han tenido diversas aplicaciones, que han ido desde la manufactura de papel copia sin el uso de carbón convencional, hasta su uso en la composición de insecticidas, material fotográfico, etc.. Lo anterior ha tenido como finalidad el mantener inalteradas las propiedades del material que se recubre, hasta el momento de su uso.

Así mismo la microencapsulación ha tenido aplicación en la Industria Farmacéutica, basándose en la inalterabilidad de las propiedades del material encapsulado para eliminar incompatibilidades entre materiales, evitando así reacciones entre los componentes.

La eliminación de sabores y olores desagradables, debido a ciertos ingredientes de las formas farmacéuticas, ha sido posible gracias a ésta tecnología.

La protección de fármacos contra ciertas contingencias ambientales por inestabilidad de éstos a la luz, humedad u oxidaciones provocadas por los componentes del aire, han sido otra de sus aplicaciones.

La alteración de propiedades físicas de ciertos fármacos, como la disminución de su solubilidad, abatimiento de su volatilidad ó la transformación de fármacos líquidos en sólidos, ahora es posible gracias a la microencapsulación.

El manejo de materiales tóxicos, que pueden poner en riesgo la salud de los operadores, es otra de las aplicaciones de las microcápsulas.

Podemos mencionar que uno de los principales usos de ésta tecnología es la fabricación de formas de dosificación que permitan obtener la liberación del fármaco en tiempos preestablecidos ó de forma continua, durante largos períodos de tiempo.

Actualmente la investigación de nuevas formas de aplicación de las microcápsulas ha alcanzado tan alto nivel que se emplean en la manufactura de células artificiales conteniendo enzimas, así como células vivas en su interior.

### 1.1 OBJETIVO

Considerando la importancia de la aplicación de ésta tecnología en la Industria Farmacéutica, es el objetivo del presente trabajo:

Realizar una crítica comparativa de las técnicas de microencapsulación de uso en la Industria Farmacéutica.

Mediante:

- a) La revisión de las bases fundamentales de cada técnica de microencapsulación.
- b) El establecer sus variables más importantes.
- c) Dar a conocer los excipientes más usuales que emplean.
- d) Mencionar brevemente el control de calidad de éste tipo de forma farmacéutica.

## CAPITULO II

## GENERALIDADES

Debido a que las técnicas de microencapsulación han alcanzado un alto nivel de aplicación industrial, el propósito de éste capítulo es el de dar a conocer su desarrollo histórico y su empleo actual en la industria farmacéutica.

## 2.1 MARCO HISTORICO.

1885: Upjohn describió la preparación de píldoras a partir de núcleos constituidos por granulos de azúcar, talco y agua; los cuales fueron colocados en un bombo, se humectaron y se adicionó el fármaco previamente pulverizado. Se repitió la operación cuantas veces fué necesario hasta obtener esferas de tamaño adecuado (1).

1930 - 1940: Barrett Green desarrolló el proceso de coacervación de gelatina para la producción de papel copia sin carbón. Se microencapsuló en gelatina una fase oleosa conteniendo un precursor colorido. Las microcápsulas fueron adheridas a la superficie posterior de una hoja de papel, la ruptura de éstas liberó el precursor debido a la presión del instrumento de escritura, reaccionando entonces con un rebrimiento inorgánico sobre la otra hoja de papel; formando así la imagen de la copia (2).

1940: Lipowski patentó la producción de sustancias medicinales recubiertas, variando el material y número de capas aplicadas. Administró una mezcla de éstas microcápsulas a un paciente, obteniendo absorción a diferentes periodos de tiempo (3).

1945: Fox y Opferman patentaron un proceso de microencapsulación, tratando las microcápsulas de gelatina con formalina, obteniendo la liberación del fármaco en el intestino y no en el estómago (4).

1950 - 1960: Durante éste período se desarrollaron una serie de productos denominados medicamentos de acción prolongada, sostenida ó programada; con la propiedad de proporcionar niveles sanguíneos adecuados durante un período de

tiempo considerable (5).

1952: S.K.F. introdujo la forma de dosificación capsular denominada "SPANSULE", conteniendo el ingrediente activo distribuido sobre una gran cantidad de esféras pequeñas: con diferente tiempo de liberación (5).

1956: Blithe estableció que la dosificación por "SPANSULES" soluciona el problema referente a las tabletas recubiertas que permanecen en el estómago sin disolución, hasta entrar al duodeno; microencapsuló sulfato de dexamfetamina empleando granulos de azúcar como núcleo y diferentes espesores de recubrimiento, de un material ligeramente soluble en el estómago, logrando una liberación continua durante un largo periodo de tiempo en el tracto gástro-intestinal (6).

1956: Chandmery y Saunders establecieron los factores que determinan la liberación del medicamento contenido en microcápsulas. Efectuando estudios in vitro, observó que la liberación es dependiente de la concentración de electrolitos del medio líquido empleado en la extracción y del tamaño de partícula de la microcápsula (5).

1958: Lowery recubrió granulos de azúcar conteniendo nitroglicerina como principio activo y derivados de celulosa como matrial de recubrimiento (7).

1959: Du Font preparó fibras de poliamida por medio de polimerización interfacial (2).

1959: Wittbecker publicó los detalles de un proceso de polimerización interfacial entre un cloruro de ácido y un compuesto con hidrógenos reactivos (1,6,hexametildiamina y cloruro de sebacoilo (8).

1959: Wagner preparó microcápsulas recubiertas con un polimero de ácido maléico - estireno, cuya sensibilidad es evidente a un determinado pH, evitando de ésta manera su disolución en el estómago (9).

1960: Rosen aplicó tartrato de trimeprazina sobre la superficie de "pellets" de azúcar utilizando gelatina hidroalcohólica como adhesivo (10).

1963: Enz y King emplearon como materiales de recubrimiento entérico, una gran variedad de compuestos tales como: goma laca, alginato de calcio, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de amilosa, copolímeros de ácido maléico-estireno así como acetato ftalato de polivinilo (11).

1963: Tanaka efectuó estudios in vivo en perros y humanos, con la finalidad de observar el efecto de formalina



sobre las propiedades de liberación de microcápsulas de gelatina las cuales contenían sulfanilamida y riboflavina. (12).

1963: Shepard recubrió bencil penicilina, aplicando películas de monoestearato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol mirístico y cera de abejas; obteniendo de ésta manera propiedades entéricas (13).

1964: Heimlich, a partir de recubrimientos de monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, alcohol hidroxiestearílico y cera microcristalina, obtuvo microcápsulas de liberación sostenida (14).

1964: Luzzi y Gerraugthy microencapsularon aceites como parafina líquida, aceite de ajonjolí con ácido oléico, para observar sus características de liberación sostenida (15).

1964: Phares y Sperandio encapsularon: riboflavina, aceite de hígado de tiburón, penicilina G procainica, micro-resinas de intercambio iónico, aspirina y acetanilida; empleando un sistema de gelatina - agua - sulfato de sodio (16).

1964: Lantz y Robinson formaron microcápsulas de un material lipídico mezclado con el fármaco correspondiente, fundieron dicha mezcla y la atomizaron pasandola a través de una corriente de aire frío. Las microcápsulas obtenidas se desintegraron lentamente en el aparato digestivo (17).

1965: Schroeter empleó ceras y polímeros de celulosa como películas de liberación controlada para la microencapsulación de novobiocín sódico, aplicado sobre "pellets" de azúcar (18).

1966: Glassman empleó metilcelulosa, copolímeros de estireno - anhídrido maléico y acetato ftalato de celulosa para obtener microcápsulas de liberación prolongada a partir de "pellets" de azúcar (19).

1968: Chang y Poznansky reportaron la permeabilidad de iones de bajo peso molecular, tales como: urea, creatinina, glucosa, y ácido salicílico; a través de películas de nylon, observando una variación, en su liberación, inversamente proporcional al espesor de la película (20).

1970: Luzzi y Zoglio microencapsularon fenobarbital sódico, empleando como material de recubrimiento una película de nylon 6-10, observando una lenta liberación del fármaco cuando las microcápsulas se tabletearon (21).

1970: Peters preparó microcápsulas de liberación controlada empleando como materiales de recubrimiento etil

celulosa, ceras y aceite de ricino hidrogenado (22).

1970: Lehman desarrolló una serie de materiales para el recubrimiento de microesferas, tales como copolímeros de características aniónicas ó catiónicas a base de dimetil amino etil metacrilato y ésteres neutros del ácido metacrílico (mejor conocidos como EUDRAGIT); que presentan ciertas características de solubilidad y permeabilidad que varían dentro de ciertos límites (23).

1970: Vrancken y Clareys microencapsularon una serie de fármacos a base de poliestireno como material de recubrimiento (24).

1971: Nixon y Walker emplearon gelatina como material de recubrimiento para la elaboración de microcápsulas de sulfadiazina, observando variaciones en su liberación debidas al tamaño de partícula (25).

1971: Chang y colaboradores microencapsularon asparaginasa con películas semipermeables de nylon; como tratamiento de tumores en ratones, debido a su liberación prolongada (26).

1976: Moratada utilizó la técnica de Dispersión - Evaporación para la microencapsulación de sulfatiazol empleando etilcelulosa como material de recubrimiento (27).

Actualmente el empleo de ésta forma farmacéutica ha alcanzado un extenso desarrollo debido al avance de la tecnología, así como por el amplio campo de aplicación industrial de la microencapsulación.

## 2.2 APLICACIONES FARMACEUTICAS.

La microencapsulación de medicamentos tiene muchas aplicaciones como: eliminar problemas de olor y/o sabor desagradables; proteger al medicamento de la humedad, luz u oxidaciones, incrementando su estabilidad; disminuir su volatilidad; eliminar incompatibilidades entre principios activos; mejorar características de flujo; producir medicamentos de liberación sostenida; producir células artificiales evitando reacciones inmunológicas; evitar irritación gástrica; reducir las propiedades higroscópicas de ciertos fármacos, etc..

La siguiente tabla muestra una gran variedad de principios activos que han sido microencapsulados para obtener una ó alguna de las ventajas antes mencionadas. Además, debido al gran potencial que ofrece la microencapsulación, se pueden desarrollar una infinita variedad de medicamentos, empleando esta forma farmacéutica.

FARMACO	MOTIVO DE SU MICROENCAPSULACION	ACCION FARMACOLOGICA	REFERENCIA
Acetazolamida	L.S.	Diurético	28
Acetanilida	L.S.	Antipirético	16
Adriamicina	L.S.	Antibiótico	29, 30, 31
Aminofilina	E.S.	Relajante Muscular	28
Amitriptilina	L.S.	Antidepresivo	28
Ampicilina	E.S.	Antibiótico	28, 32
Acido Ascórbico	M.E.	Vitamina	28, 33, 34, 24
L-Asparaginasa	L.S.	Antileucémico	35
Aspirina	M.E.; E.I.; L.S.; E.S.	Analgesico	28, 36, 37, 38, 16
Bacampicilina	E.S.	Antibiótico	39
Beclamida	E.I.; E.S.	Anticonvulsivo	28
Benzalconio Cloruro	L.S.	Antitranspirante	40
Benzico Acido	L.S.	Preservador Alimenticio	41, 42
Butobarbitona	E.S.	Hipnótico Sedante	28
Cafeína	L.S.	Estimulante S.N.C.	40
Cianocobalamina	M.E.	Vitamina	28, 43, 44,

M.E. Mejorar Estabilidad.

R.I.G. Reducción de Irritación Gástrica.

M.C.F. Mejorar Características de Flujo.

E.O. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.

L.S. Liberación Sostenida.

E.S. Enmascarar Sabores.

Ciclandelato	E.S.	Vasodilatador	28
Ciclazocina	L.S.	Antagonista Narcótico	45
Cisteína	E.O.; E.I.; E.S.	Aminoácido	28
Cítrico Acido	M.E.; E.I.; E.S.	Excipiente	28
Clofibrato	M.C.F.	Anticolesterol	28
Cloramfenicol	E.I.; L.S.	antibiótico	28, 46, 72
Clorfeniramina Maleato	L.S.	Antihistaminico	28
Clorotiazida	L.S.	Diurético	47
Clorpromazina Clorhidrato	L.S.	Tranquilizante	28
Cloxacilina	E.S.	Antibiótico	28
Codeína Fosfato	L.S.	Analgésico	28
Dexametazona Palmitato	L.S.	Antiinflamatorio	48
Diazepam	L.S.	Tranquilizante	28, 40
Dicloxacilina	E.S.	Antibiótico	28
Difenilhidramina Clorhidrato	L.S.	Antihistaminico	28, 40
Dihidralazina Sulfato	L.S.	Antihipertensivo	49, 49
Dimeticona	M.C.F.	Antiflatulento	28

M.E. Mejorar Estabilidad.

R.I.S. Reducción de Irritación Gástrica.

M.C.F. Mejorar Características de Flujo.

E.O. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.

L.S. Liberación Sostenida.

E.S. Enmascarar Sabores.

Disulfiram	E.S.	Inhibidor Enzimático	28
Doxiciclina Clorhidrato	E.S.	Antibiótico	28
Doxorubicina	L.S.	Antibiótico	50
Eprazinona	L.S.; M.C.F.	Antitusivo	51
Eritromicina Propionato	L.S.	Bactericida	52
Fenacetina	M.E.; E.I.	Analgésico	28, 53, 54
Fenformina Clorhidrato	L.S.; E.S.	Antidiabético	28
Fenilbutazona	R.I.G.; E.S.	Analgésico	28
Fenilefrina Clorhidrato	L.S.; E.S.	Simpaticomimético	28
Fenilpropanolamina Clorhidrato	L.S.; E.S.	Simpaticomimético	28
Fenitoina	L.S.	Antiepileptico	40
Fenobarbital Sódico	L.S.	Hipnótico Sedante	55, 56, 57 58
Ferroso Citrato	M.E.	Suministro de Hierro	28
Ferroso Fumarato	E.I.; L.S.; E.S.	Suministro de Hierro	28
Ferroso Sulfato	M.E.; R.I.G.; E.I.; L.S.; E.S.	Suministro de Hierro	28

M.E. Mejorar Estabilidad.  
 R.I.G. Reducción de Irritación Gástrica.  
 M.C.F. Mejorar Características de Flujo.  
 E.G. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.  
 L.S. Liberación Sostenida.  
 E.S. Enmascarar Sabores.

Glicerilo Trinitrato	L.S.	Vasodilatador	28
Higado de Bacalao, aceite	M.C.F.; E.O.; E.S.	Vitaminico	28
Hioscina Metanitrato	E.I.; E.S.	Anticolinérgico	28
Indometacina	R.I.G.	Analgésico	28, 59, 60, 61
Isoniazida	L.S.	Bactericida	62
Levodopa	M.E.	Antiparkinsoniano	28
Litio Carbonato	L.S.; E.S.	Tranquilizante	28
Lomustine	L.S.	Anticanceroso	63, 64
Meclofenoxato Clorhidrato	M.E.; E.S.	Estimulante central	28
Meprobamato	L.S.; E.S.	Tranquilizante	28
Metacualona	E.S.	Hipnótico Sedante	28
Metantelina Bromuro	L.S.	Antimuscarínico	40
Metilamfetamina Clorhidrato	L.S.; E.S.	Estimulante Central	28
Metionina	E.O.; E.S.	Aminoácido	28
Mitomicina C	L.S.	Anticanceroso	65, 66
Morfina Sulfato	L.S.	Analgésico	40

M.E. Mejorar Estabilidad.  
 R.I.G. Reducción de Irritación Gástrica.  
 M.C.F. Mejorar Características de Flujo.  
 E.O. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.  
 L.S. Liberación Sostenida.  
 E.S. Enmascarar Sabores.

Naproxén	L.S.	Antiinflamatorio	67
Nicotinamida	M.E.; E.S.	Vitamina	28
Nitrofurantoina	R.I.G.; L.S.; E.S.	Antimicrobiano	28, 68, 69
Nortriptilina	L.S.; E.S.	Antidepresivo	28
Noscapina	L.S.	Espectorante	28
Oxazepam	L.S.	Sedante	70
Oxitetraciclina	E.S.	Antibiótico	28, 81, 71
Pancreatina	L.S.	Digestivo	72
Papaverina Clorhidrato	L.S.	Relajante Muscular	28
Paracetamol	R.I.G.	Analgésico	28, 73
Penicilina G	L.S.	Bactericida	12
Pentaeritritol Tetranitrato	L.S.	Vasodilatador	28
Pentobarbitúrico Acido	L.S.	Hipnótico Sedante	74
Pepsina	L.S.	Digestivo	72
Pilocarpina	L.S.	Muscarínico	75, 76
Piridoxina Clorhidrato	M.E.; E.S.	Vitamina	28
Potásio Cloruro	L.S.	Hipertensivo	77
Prednisolona	E.S.	Corticosteroide	28, 78

M.E. Mejorar Estabilidad.  
 R.I.G. Reducción de Irritación Gástrica.  
 M.C.F. Mejorar Características de Flujo.  
 E.O. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.  
 L.S. Liberación Sostenida.  
 E.S. Enmascarar Sabores.



Procainamida Clorhidrato	M.E.; L.S.	Cardio- depresor	28
Progesterona	L.S.	Anticonceptivo	63, 63
Propantelina Bromuro	L.S.; E.S.	Anticolinérgico	28
Propoxifeno Clorhidrato	M.E.; E.I.; E.S.	Analgésico	28
Quinidina Sulfato	E.S.	Cardio- depresor	28
Reserpina	M.E.	Antihipertensivo	28
Ricino Aceite	M.C.F.; E.O.; E.S.	Laxante	28
Riboflavina	M.E.; E.S.	Vitamina	28, 79, 41, 12, 16
Salicilamida	L.S.	Analgésico	80, 10
Salicílico Acido	L.S.	Analgésico	81, 42
Secretina	L.S.	Estimulante Pancreático	82
Sodio Benzoato	L.S.	Conservador	41
Sodio Cloruro	L.S.	Hipertensivo	83
Succinimida	E.S.	Antioxalúrico	28
Sulfadiazina	L.S.	Antimicrobiano	84
Sulfamerazina	L.S.	Antimicrobiano	72
Sulfametizol	L.S.	Antimicrobiano	85

M.E. Mejorar Estabilidad.  
 R.I.B. Reducción de Irritación Gástrica.  
 M.C.F. Mejorar Características de Flujo.  
 E.O. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.  
 L.S. Liberación Sostenida.  
 E.S. Enmascarar Sabores.

Sulfametoxasol	L.S.	Antimicrobiano	86, 87, 88 89
Sulfametoxidiazina	E.I.; E.S.	Antimicrobiano	28
Sulfanilamida	L.S.	Antimicrobiano	12
Sulfatiazol Sódico	L.S.	Antimicrobiano	40
Teofilina	L.S.	Antiasmático	90, 80, 40, 91
Tetraciclina Clorhidrato	M.E.; E.S.	Antibiótico	28, 91
Tiamina Clorhidrato	M.E.; E.S.	Vitamina	28
Triamcinolona Acetonido	L.S.	Corticosteroide	92
Trifluoperazina	L.S.	Tranquilizante	28
Trimeprazina	L.S.; E.S.	Antihistaminico	28

M.E. Mejorar Estabilidad.

R.I.G. Reducción de Irritación Gástrica.

M.C.F. Mejorar Características de Flujo.

E.O. Enmascarar Olores.

E.I. Eliminar Incompatibilidades.

L.S. Liberación Sostenida.

E.S. Enmascarar Sabores.

## CAPITULO III

### METODOS Y TECNICAS DE FABRICACION

El avance tecnológico que ha sufrido la microencapsulación en los últimos años, ha permitido la creación de múltiples técnicas para su aplicación en fármacos; por lo que a continuación revisaremos los fundamentos, las variables del proceso de fabricación así como los excipientes más comunes.

#### 3.1 COACERVACION SIMPLE.

##### 3.1.1 TECNICA DE FABRICACION.

La coacervación simple involucra el uso de un sólo coloide, generalmente gelatina en agua, debido a sus propiedades físicas y químicas; así como por que los parámetros que intervienen en éste proceso se pueden controlar fácilmente.

En éste sistema, la coacervación se lleva a cabo principalmente por la remoción del agua asociada alrededor del coloide disperso, por la acción de agentes con gran afinidad por el agua, como pueden ser sales o alcoholes. De ésta manera, las moléculas deshidratadas del polímero tienden a agregarse con las moléculas cercanas, formando una envoltura alrededor de la partícula de fármaco suspendida.

En la figura 3.1 se puede apreciar la secuencia de pasos a seguir en la elaboración de microcápsulas por este método, enumerándose los pasos de la manera siguiente:

En el primer paso se prepara la solución de gelatina, permitiendo su humectación en agua, durante doce horas previas a la preparación de las microcápsulas.

El segundo paso implica la suspensión del fármaco, ya sea en forma de partículas micronizadas de un tamaño

determinado, o bien puede emplearse un vehiculo oleoso (16, 54) el cual se vierte a la solución en forma de gotas de un tamaño determinado (93,94,95,12), manteniendo el sistema en agitación entre 20 y 30 r.p.m., evitando de ésta manera que las partículas formen aglomerados.

El tercer paso implica la adición del agente deshidratante, pudiendo ser este alcohol etílico al 70% ó bien una solución acuosa de sulfato de sodio al 20%; llevandose a cabo de ésta manera la formación de la película de gelatina alrededor de las partículas de fármaco.

El cuarto paso observa una disminución lenta de la temperatura del sistema, evitando la formación de agregados entre las partículas.

En el quinto paso, una vez alcanzada la temperatura entre 25 y 30°C, se lleva a cabo un período de enfriamiento brusco hasta 5°C, con lo que se alcanza la gelación de la película de gelatina formada.

En el sexto paso, una vez alcanzada la temperatura de 5°C, se decanta la solución, eliminando de ésta manera los materiales no reactivos que se encuentran disueltos en la solución, y se resuspende en una nueva solución de sulfato de sodio, con lo cual se lleva a cabo la fijación de la película sobre la superficie de la partícula.

En el séptimo paso, se decanta la solución y se resuspende el sedimento en una solución acuosa de formaldehído al 10%, durante un periodo de 2 horas, llevandose a cabo la desnaturalización y endurecimiento de la película.

En el octavo paso, se filtran las microcápsulas y se lavan con isopropanol para eliminar el formaldehído residual.

Finalmente, se filtran y se secan las microcápsulas a 36°C por un periodo de 4 a 12 horas, dependiendo de la humedad del sistema.

En la figura 3.2 se muestra un diagrama de tres fases para el sistema de coacervación simple, empleando gelatina como coloide y etanol ó sulfato de sodio como agentes deshidratantes. Como se puede observar, cuando se adiciona el etanol a una solución de gelatina al 10% en agua, punto X, (arriba de su punto de gelación), la separación de fase se inicia en el punto Y. El coacervado se forma como gotas, las cuales sedimentan, formando una región opaca en el fondo del recipiente donde se lleva a cabo la coacervación. Esto ocurre cuando la concentración de etanol se encuentra entre 50 y 60%; una concentración mayor de etanol puede ocasionar que el

total de la gelatina flocule, formando una masa precipitada. Se puede obtener un efecto similar usando metanol ó acetona como agente deshidratante; de igual manera se puede usar cualquier solvente orgánico. siempre que sea miscible con el agua y no sea solvente del polimero. La coacervación de algunos coloides hidrofílicos se puede inducir por la adición de grandes cantidades de varias sales; así por ejemplo, cuando se adiciona una solución de sulfato de sodio al 25% a una solución acuosa de gelatina al 5% (punto X de la figura 3.3), la separación de fases ocurre en el punto Y; así mismo una sobreadición de sal en este punto puede ser indeseable.

Pueden emplearse otras sales, por lo general, aquellas que contengan cationes con alta afinidad por el agua, por ejemplo: sales de sodio, potasio, amonio, etc..

Así, podemos mencionar que por este método se han microencapsulado materiales como: Aspirina, acetanilida (16), penicilina G (40,16), riboflavina (12), sulfanilamida (12), fenacetina (81,54), clorofibrato (95,96,93), aceites (94), y eritromicina (56).

**DIAGRAMA DE FLUJO.****COACERVACION SIMPLE.**

- Solución acuosa al 10% de gelatina.
- Calentar entre 40 y 60°C.
- Agitar de 20 a 30 r.p.m.
  
- Suspender el fármaco insoluble ó una solución oleosa en forma de gotas.
- Mantener la agitación.
  
- Adicionar el agente coacervante (ya sea solución de sulfato de sódio al 20% ó alcohol etílico al 70%).
  
- Enfriar lentamente a 25 - 30°C.
  
- Enfriar rápidamente a 5°C
  
- Decantar y resuspender en solución de sulfato de sódio.
  
- Decantar y resuspender en formaldehído.
  
- Filtrar y lavar con isopropanol.
  
- Filtrar y secar a 36°C de 4 a 12 horas.
  
- Producto final: polvo fluido.

figura 3.1

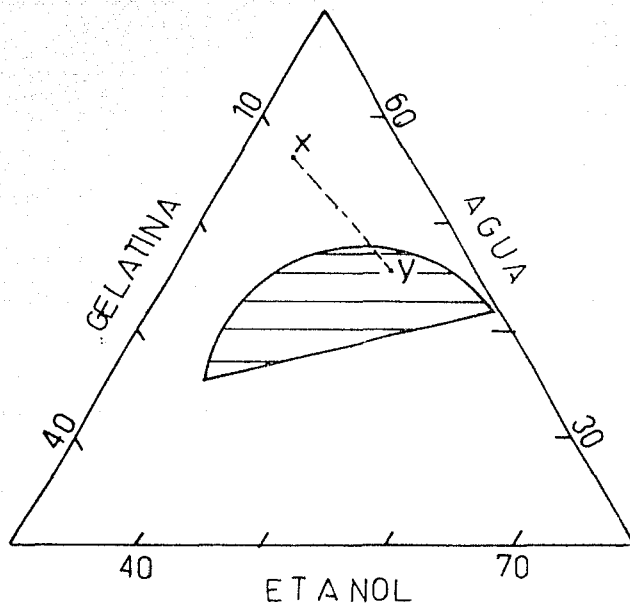


figura 3.2

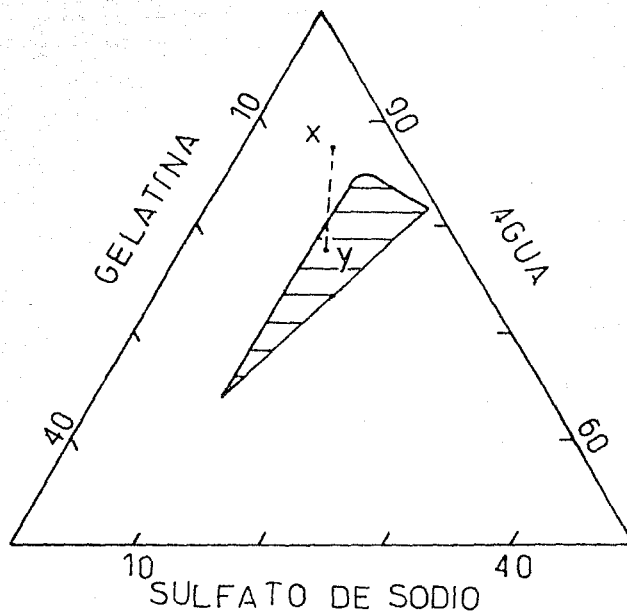


figura 3.3



### 3.1.2 EXCIPIENTES

Para la producción de microcápsulas por el método de coacervación simple, se emplean varios tipos de materiales, entre los que destacan:

#### COLLOIDES:

Este tipo de materiales conforman directamente la película exterior de la microcápsula, lo cual a su vez será responsable de la cinética de liberación del fármaco.

Así tenemos el uso de gelatina alcalinizada  $pI = 4,8$  a  $4,9$ ; bloom = 150 a 275 a  $pH = 6,7$ . (12,95,93).

De la misma manera, se emplea acetato ftalato de celulosa con un  $pH$  de hidrólisis de 9,7; contenido de 34,1% de ácido ftálico y 2,7% de ácidos libres; éste último se emplea debido a su baja toxicidad (54).

#### VEHICULOS:

En el caso de fármacos solubles en agua, éstos pueden suspenderse en un vehículo oleoso para que sea, éste último, posteriormente dispersado y/o emulsionado en el sistema coloidal. Entre éste tipo de vehículos oleosos podemos citar: aceite mineral (12), aceite de maíz, parafina líquida y hasta algunas ceras (77,93).

#### ADITIVOS:

Junto con los polímeros coloidales antes mencionados, se emplean cierto tipo de aditivos como son: sulfato de sodio (solución acuosa al 20%), etanol al 70%, fosfato disódico, solución de 2-propanol (16,47,95) como agentes deshidratantes; con lo que se induce la formación de coacervados, los cuales se depositan sobre la superficie de las partículas de fármaco.

Así mismo, se emplean agentes tensioactivos como es el caso de cetrimida y lauril sulfato de sodio; con lo cual se logra que el vehículo oleoso y la gelatina adquieran cargas opuestas, favoreciendo de ésta manera el depósito del coloide sobre el vehículo (93).

También se emplean plastificantes como por ejemplo: glicerol, sorbitol, propilén glicol 400, los cuales ayudan a un depósito uniforme de la película, y que ésta posea cierto comportamiento pseudoplástico, que evita la ruptura de la superficie de la película durante el proceso de secado (54,94).

Se hace uso también de agentes endurecedores como es: una solución de formaldehído U.S.P., ó mezclas de formaldehído - isopropanol (16,93); lo cual ayuda a la obtención de un polvo fluido como producto final. Así mismo, cabe hacer mención del hecho que, una carencia de tratamiento con agente endurecedor conduce a la formación de aglomerados.

### 3.1.3 VARIABLES DEL PROCESO.

Se ha observado, en el caso de coacervación simple, que la temperatura del sistema durante el proceso juega un papel muy importante en el tamaño de partícula final de las microcápsulas, ya que cuando se eleva la temperatura del sistema por encima del límite superior establecido, el tamaño de las partículas tiende a ser menor, también se ha observado que una baja temperatura propicia la formación de partículas más grandes (16). Esto se debe principalmente a la condición de que a temperaturas elevadas la viscosidad del sistema disminuye de tal manera que no permite un flujo adecuado de los coacervados sobre la superficie de las partículas, ya sea de sólido ó de vehículo oleoso (93). Así mismo, es evidente que en éste punto es igualmente importante la agitación del sistema, ya que en el caso de vehículos oleosos, una rápida agitación provocará la formación de partículas pequeñas, y más grandes cuando la agitación se hace más lenta.

Como se mencionó anteriormente, la coacervación de vehículos oleosos por éste sistema depende del tamaño de partícula obtenido en el caso de el método del capilar (96); el que lleva a la formación de gotas de aceite que caen al sistema de coacervación, por lo que la velocidad de goteo es un paso determinante del tamaño de partícula, así como el grado de emulsificación depende de la velocidad de agitación del sistema (95,96); ya que a velocidades lentas se tiene la formación de aglomerados, en cambio con una agitación adecuada se obtienen partículas de tamaño regular así como monodispersas.

Se puede llegar a tener una emulsión del tipo aceite en agua, de una solución de gelatina al 10% y el vehículo oleoso conteniendo al fármaco, empleando agentes tensoactivos como emulsificantes, obteniéndose partículas de tamaño pequeño, además el uso de tensoactivos implica una mayor propagación del coacervado sobre el sustrato, mostrando finalmente un comportamiento pseudoplástico (93).

Durante el proceso de coacervación, se ha determinado que la afinidad entre las gotas de aceite y las gotas de coacervado es grande por que la superficie de las dos fases llevan una carga eléctrica opuesta.

Se puede tener la opción de adicionar el vehículo oleoso después de haber inducido la coacervación del sistema con sulfato de sodio, ya que al caer las gotas del vehículo se controla el diámetro de las partículas, y al tenerlos uniformemente distribuidos, los coacervados se depositan sobre la superficie del vehículo, obteniéndose un buen recubrimiento de las partículas (94).

Se ha observado una dependencia de la liberación del fármaco con respecto al espesor de la pared formada, por que a una pared delgada corresponde una rápida liberación del fármaco; también se observa una tendencia de las partículas pequeñas a presentar paredes delgadas, ya que el espesor de la película formada disminuye al aumentar el Área superficial del total de las partículas (96).

Esta observación parece confirmar la hipótesis de que en un sistema de coacervación, donde parte del coloide presente se emplea en el recubrimiento del fármaco, el espesor de la cubierta está influenciado por el número de partículas presentes en el sistema (97).

Por lo que respecta al proceso de endurecimiento de la película, se sabe que el uso de una mezcla de formaldehído - isopropanol es adecuada en la obtención de una liberación sostenida del fármaco; pero una exposición excesiva provoca el resquebrajamiento de la película, afectando de manera directa la liberación del principio activo. Para solucionar parcialmente éste problema, se ha hecho uso de plastificantes (12,95).

Empleando plastificantes, se han obtenido partículas monodispersas de superficies lisas, sin rupturas y de película delgada. Empleando una solución de glicerol al 5% en agua, por 15 minutos, a 5°C, se previene la ruptura de la cubierta durante el secado, siendo el momento óptimo de la adición antes del último tratamiento con sulfato de sodio, llevando de ésta manera a una liberación controlada (54,94).

Lo anterior ha orillado a algunos autores (54,96), a proponer un mecanismo de liberación para éste tipo de microcápsulas, que es:

- 1) La película formada permite el paso del solvente por capilaridad observando una rápida liberación inicial del fármaco, atrapado dentro de la película.
- 2) El solvente se difunde en el interior de la microcápsula, observándose una liberación lenta en éste paso.
- 3) Se lleva a cabo la disolución del principio activo.
- 4) El fármaco disuelto difunde a través de la película, mientras se sigue disolviendo el fármaco.

Finalmente, se observa una cinética de liberación de primer orden para éste tipo de microcápsulas (94).

### 3.2 COACERVACION COMPLEJA.

#### 3.2.1. TECNICA DE FABRICACION

La coacervación compleja involucra el uso de más de un coloide, de los cuales los más frecuentemente usados son: gelatina y goma acacia; esto debido a su naturaleza no tóxica, además que las condiciones involucradas en este sistema se pueden controlar fácilmente.

La coacervación se lleva a cabo principalmente por la neutralización de cargas opuestas de ambos coloides, más que por deshidratación, como lo es el caso de la coacervación simple. Como es de esperarse, el sistema de coacervación compleja es dependiente del pH, el cuál debe ser ajustado a un punto en el cuál las moléculas presentes están cargadas opuestamente, esto es, el pH se ajusta hasta que la gelatina posee una carga positiva debajo de su punto isoelectrico y la goma acacia presenta una carga negativa en la dispersión coloidal, de aquí la importancia del control de pH del sistema (15).

En la figura 3.4 se puede apreciar la secuencia de pasos a seguir en la elaboración de microcapsulas por este método.

En el primer paso, en la preparación de las soluciones de gelatina y goma acacia, por separado, se deberá permitir la hidratación de éstos materiales durante 10 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente a 40°C durante 30 minutos.

En el segundo paso, se suspende el fármaco en forma de partículas micronizadas de un tamaño de partícula definido, ó se forma una emulsión por medio de un homogenizador para el caso de vehículos oleosos, ya sea en la solución de gelatina ó en la de goma acacia; o bien se puede llevar a cabo una mezcla de ambas soluciones antes de la adición del fármaco.

Siempre, en cualquiera de los casos, será necesario que el sistema se mantenga en un intervalo de temperatura de 50 a 55°C, lo cuál permite una óptima homogenización de los coloides; así como una buena agitación. Este último factor es muy importante en el espesor de la capa del producto final y

del tamaño y forma de las microcápsulas formadas en el caso de soluciones oleosas. Es muy importante hacer notar, en éste punto, que el pH de la solución deberá encontrarse entre 5.5 y 6.5, en el cual la gelatina y la goma acacia no reaccionan entre sí por poseer la misma carga eléctrica.

El siguiente paso, implica el ajuste del pH dentro de un intervalo de 3.9 a 4.5, en donde la gelatina adquiere una carga positiva, y la goma acacia una carga negativa; con lo que se lleva a cabo la formación del coacervado; así mismo, se permitirá la disminución paulatina de la temperatura, permitiendo la estabilización parcial de los coacervados alrededor del fármaco.

El paso siguiente involucra la disminución repentina de temperatura, acelerando la gelación de la capa de coacervado, llevándose a cabo un endurecimiento parcial.

Posteriormente, se adiciona una solución de formaldehído U.S.P., lo que provoca la desnaturalización de la gelatina ocasionando el endurecimiento permanente de la película formada, lo cual se logra en un periodo de 2 horas.

El siguiente paso implica la filtración y lavado de las microcápsulas con agua destilada, con la finalidad de eliminar los residuos coloidales no reactivos y posteriormente, un lavado con isopropanol al 70% para retirar la mayor cantidad posible de agua ligada a la capa formada y eliminar los residuos de formaldehído y evitando la formación de aglomerados en el producto final (98).

Finalmente se seca el producto a 36°C durante un periodo de 4 a 12 horas, dependiendo de la humedad residual de la cubierta, obteniéndose un polvo fluido de microcápsulas individuales, y en caso de obtenerse agregados éstos se tamizarán por malla 20 (15).

En la figura 3.5 se observa un diagrama de tres fases para un sistema de coacervación gelatina - acacia - agua a temperatura elevada. En el punto X se tienen altas concentraciones de ambos polímeros, al adicionar agua a menor temperatura, se observa una disminución de la concentración de ambos, hasta alcanzar niveles propios para la coacervación (punto Y), así como una adecuada temperatura del sistema.

La coacervación ocasiona que el sistema se torne turbio, formando un sedimento en la parte inferior, si éste no se agita.

Podemos mencionar que, se han encapsulado por éste método sustancias tales como: sulfametoxazol (87); sulfamerazina (72); sulfadiazina (84); clorotiazida (47); pancreatina, colagenasa B (72); ácido pentobarbitúrico (74); oxazepam (70); indometazina (59); alcohol estearílico

(98,97); aceite de oliva (83); y colorantes (99,100).

Se ha observado que por éste método se pueden microencapsular partículas de hasta 250 micrómetros de diámetro (98,72).

Como es de esperarse, las características del producto final dependerán del grado de microencapsulación así como del espesor é integridad de la película depositada.

**DIAGRAMA DE FLUJO.****COACERVACION COMPLEJA**

- Solución acuosa al 3% de acacia (previa hidratación).
- Temperatura de 50 - 55°C; pH = 6.5 .
- Agitación 250 a 400 r.p.m..
  
- Suspender partículas de fármaco ó emulsionar una solución oleosa, hasta obtener gotas del tamaño requerido.
  
- Adicionar una cantidad igual de solución acuosa de gelatina al 3%, a una temperatura entre 50 y 55°C.
- Mantener en agitación por 5 minutos.
  
- Ajustar el pH entre 3.9 y 4.5
- Enfriar lentamente a 26°C manteniendo la agitación
  
- Enfriar rápidamente a 5°C hasta observar la formación de las microcápsulas.
  
- Adicionar solución de formaldehído U.S.P.
- Mantener en agitación por 2 horas.
  
- Filtrar y lavar con agua destilada.
  
- Filtrar y lavar con isopropanol al 70%
- Mantener la agitación por espacio de 30 minutos.
  
- Secar a 36°C por espacio de 4 a 12 horas.
  
- Producto: polvo fluido.

figura 3.4

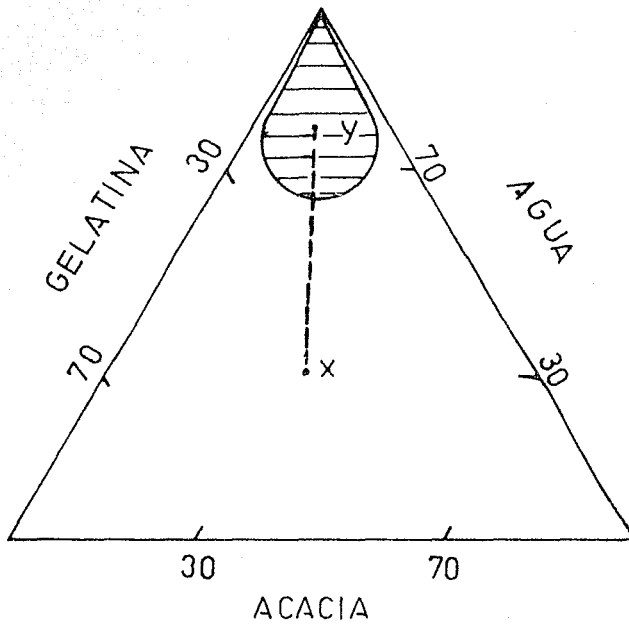


figura 3.5



### 3.2.2 EXCIPIENTES

Para la producción de microcápsulas por el método de coacervación compleja acuosa, se emplean varios tipos de materiales como son:

#### Coloides:

Este tipo de materiales, son los responsables directos de la formación de la película exterior que conforma a la microcápsula. Así, tenemos que los coloides más empleados son: gelatina de piel de cerdo,  $PI = 4.9$  a  $8$  con un punto de fusión (de su solución al 3%) de  $29^{\circ}C.$ ; goma acacia U.S.P. (59,99), que en solución al 3% en agua, mezclada con la solución de gelatina, es el coloide más usado en éste sistema. Al igual que éstos coloides, se pueden emplear otros en el mismo sistema acuoso, como son mezclas del tipo polietilén glicol y etil celulosa (83); carbopol 941 y gelatina (84); etil celulosa y gelatina (70); y otros.

#### Vehículos:

En el caso en que los fármacos sean solubles en agua, se podrá emplear un vehículo oleoso, para su dispersión ó solución, como lo es el caso de la parafina líquida (99), petrolato líquido oleoso (15); ya que no presentan índice de saponificación. Este último se emplea en forma de mezcla con aceite de coco sin valor ácido (15).

En forma semejante, se emplean películas de recubrimiento para que los fármacos acuosolubles puedan ser microencapsulados por el método de coacervación compleja en medio acuoso, sin riesgo de que se disuelvan durante el proceso; Ejemplos de dichos materiales son: cera de carnauba (77); ácido esteárico (98,97), así como mezclas del tipo etilcelulosa - cera de carnauba (77), con la cuál se obtuvieron excelentes resultados en la formación de una película permeable, y en la obtención de microcápsulas de conformación esférica.

Con éste mismo fin, se emplean polímeros del tipo acetatoftalato de celulosa (en etanol - acetona); hidroxipropilmetilcelulosa (en etanol - cloroformo); butiratoacetato de celulosa (en propilén glicol); y etilcelulosa (en acetona). Esto con la finalidad de formar membranas permeables en presencia de soluciones iónicas (77).

#### Aditivos:

En conjunto con los polímeros antes mencionados, se emplean cierto tipo de aditivos como glicerina y otros poliioles, los cuales se utilizan, por su propiedad de incrementar la viscosidad y densidad del sistema coloidal, lo

cuál parece inhibir la formación de las microcápsulas, ya que por lo general es provocado por la turbulencia de la agitación. La óptima concentración es de 28.7% v/v en el caso de la glicerina. Así mismo disminuyen la temperatura de gelación, influyendo en la hidratación de los coloides y previniendo la formación de vacuolas en la superficie de las microcápsulas (72).

En forma semejante se emplean cierto tipo de agentes tensoactivos como el trioleato 85 (arlacel 85); oleato de sodio; polisorbato 20 (tween 20); acetato de sodio (15,98).

Los vehículos oleosos se emplean con la finalidad de facilitar la coacervación de las gotas de aceite, debiéndose tener la precaución de no emplear concentraciones altas por el riesgo de obtener películas incompletas.

También se emplea óxido de polietileno como agente separador de fases (99).

Así como los coloides son indispensables para la formación de la película exterior de la microcápsula, también es necesario emplear materiales endurecedores de ésta película. Este es el caso del formaldehído, el cual se utiliza en solución al 4% durante un periodo de 4 horas (72); obteniéndose con ésto una liberación más lenta del fármaco. Se ha observado que el empleo de éste material en concentraciones mayores, trae como consecuencia un desmoronamiento de la película formada debido a una desnaturalización excesiva (74). Se ha encontrado que el tamaño de las cápsulas tratadas con formaldehído son menores que las no tratadas, debido a la contracción de la película durante el proceso de desnaturalización (87).

### 3.2.3 VARIABLES DEL PROCESO.

Se ha observado un marcado efecto de la velocidad de agitación del sistema sobre la forma de las microcápsulas obtenidas; a velocidades mayores de 400 r.p.m. se obtienen microcápsulas elípticas y llenas de vacuolas en su superficie debido al entrapamiento de aire en la solución (16). También altas velocidades de agitación impiden la encapsulación de partículas pequeñas (98).

Se sabe que el espesor de la pared disminuye conforme aumentan las proporciones de sólido y aumenta el diámetro de la partícula (97).

También se ha concluido que con un pH alto al final se obtienen paredes gruesas, así como a pH bajos se obtienen paredes delgadas (87).

Observaciones experimentales muestran una variación en el tamaño de las microcápsulas, obteniéndose partículas grandes a pH bajos y a pH altos se obtienen pequeñas.

El tamaño de las microcápsulas tratadas con solución acuosa de formaldehído al 4%, fué mayor que el de las no tratadas, ya que ésto previene la contracción de las microcápsulas por deshidratación durante el proceso de secado (87).

Con respecto al coeficiente de permeabilidad (ver sección 4.2) éste disminuye con una reducción del tamaño de la cápsula (83).

Se ha propuesto un mecanismo de liberación que, en vista de la naturaleza hidrofílica de la gelatina y de la acacia, supone a la pared de la microcápsula como un gel, aún después del endurecimiento. Así los iones son transportados por capilaridad a través de la pared. Bajo éstas condiciones la velocidad de transporte del ión se espera que dependa del espesor de la pared, del volumen total de las microcápsulas y su área superficial total (83).

Por lo que respecta a la forma de las microcápsulas, se ha observado que la velocidad de enfriamiento después de la coacervación es un factor importante en la formación de esferas (98), en el caso de tener una solución oleosa, y de la porosidad de la película, por lo que se recomienda una velocidad de enfriamiento de 0,3°C por minuto para obtener óptimos resultados (83). Es por eso que se recomienda una disminución de temperatura a 26°C durante el proceso ya que de ésta manera se previene la vacuolación de la superficie de las microcápsulas (72).

Cuando se emplea agua en los lavados finales, se hincha

la película, y al secarse se contrae, por lo que las microcápsulas de pared gruesa retardan su contracción al llevarse a cabo el proceso de secado. También, se ha concluido que a valores de pH altos se obtienen superficies lisas y a pH bajos se obtienen superficies rugosas, de esta manera el agente endurecedor previene el arrugado que ocurre durante la deshidratación y el proceso de secado. Las microcápsulas que se secan por aspersión presentan superficie lisa y pocas con superficie rugosa, además de un cambio en la morfología del cristal del fármaco microencapsulado, mientras por secado convencional el cristal permanece sin cambio. Se observa también que el uso de formaldehído provoca una disminución en la porosidad de la pared, así como una carencia de formaldehído provoca mayor porosidad (87).

En ocasiones, cuando el material por encapsular funde entre 50 y 60°C, se obtienen cápsulas mayores de 230 micrómetros, lo cual se ha observado con el uso de alcohol esteárilico. Esto tal vez se deba a que la goma acacia tenga una mayor afinidad por la superficie del fármaco líquido, adsorbiéndose en ésta, y posteriormente la gelatina reaccione con la acacia adsorbida (98).

En algunos casos se emplean membranas poliméricas para impermeabilizar núcleos solubles en agua.

Así se observa que el recubrimiento hecho con cera y etilcelulosa en núcleos acuosos, es muy bueno en la obtención de una liberación más lenta.

Finalmente parece suponerse un tercer mecanismo responsable de la microencapsulación de grandes partículas.

Se piensa que la capa delgada que se forma sobre las partículas grandes indica que la pared inicial se formó por interacción molecular entre la gelatina y la acacia, previamente atacada por el alcohol esteárilico durante la breve fusión en la solución de acacia, más que por coalescencia de coacervados preformados alrededor de la partícula (97).

Se ha observado también un incremento en la estabilidad del principio activo por largos periodos de tiempo (85).

### 3.3 DISPERSION - EVAPORACION.

#### 3.3.1. TECNICA.

El método de Dispersión - Evaporación del solvente se basa en el uso de polímeros biodegradables ó no biodegradables para la formación de la pared de las microcápsulas, la que será responsable de las características de liberación controlada del fármaco.

Como se estudiará más adelante, los parámetros involucrados durante el proceso de formación de las microcápsulas son fáciles de controlar, por lo que es un método de sencilla aplicación industrial.

Este método de micro capsulación se basa en la formación de una emulsión, cuya fase interna la forman un vehículo por lo general oleoso, en el cual el fármaco, de un tamaño de partícula apropiado, se encuentra disperso; y una fase externa que a su vez contiene un agente tensoactivo, que ayuda a la formación de la emulsión; y el polímero disuelto, el cual, al final del proceso conformará la pared de la microcápsula.

En la figura 3.6 se puede apreciar un esquema en el que se observa la secuencia de pasos que constituyen ésta técnica pudiéndose enumerar de la siguiente manera:

El primer paso implica la dispersión del fármaco en lo que será la fase interna de la emulsión, esto puede ser un líquido oleoso ó de otra naturaleza, siempre y cuando no disuelva al fármaco. El propósito de esto es que la microcápsula al final adquiera una forma esférica, por lo que el tamaño de partícula del fármaco deberá ser tan pequeño que no interfiera en la formación de la gota de aceite en la emulsión.

En el siguiente paso se lleva a cabo la formación de la emulsión, adicionando al sistema una segunda fase que será inmisible con la anterior, y que contendrá en solución a un agente tensoactivo y a un polímero que conformará la pared de la microcápsula.

La adición de ésta fase deberá ser bajo las condiciones de temperatura y agitación adecuados para la formación de la emulsión, según sea el caso de las fases.

En el tercer paso se lleva a cabo la evaporación del 60% de la fase externa, que es el solvente del polímero, lo que trae como consecuencia un incremento en la concentración del polímero, que finalmente recubrirá por completo a la fase interna, con el fármaco disperso en ella, formando de ésta manera a la microcápsula. No es conveniente evaporar una mayor cantidad de solvente por que la presencia del agente emulsificador en el sistema, trae como consecuencia la presencia de cristales del fármaco acumulados en la superficie de la microcápsula, haciendo imposible el control de la liberación del fármaco.

En el siguiente paso, las microcápsulas ya formadas se dejan sedimentar, permitiendo que se separen hacia el fondo del recipiente, después de lo cuál el solvente se sustituye por una porción igual de líquido nuevo, eliminando de ésta manera el agente tensoactivo presente en la solución.

Después se reanuda la agitación y se eleva la temperatura, eliminando completamente el solvente del polímero, conformando éste último la pared de la microcápsula.

Se filtran y se secan, obteniendose así las microcápsulas en forma de polvo fluido.

**DIAGRAMA DE FLUJO.****DISPERSION - EVAPORACION.**

- Dispersión del fármaco en una fase oleosa (fase interna).
- Formación de una emulsion por adición de una solución de polímero, agente tensoactivo y fase externa.
- Evaporación de un 60% de fase externa.
- Sedimentación de las microcápsulas
- Sustitución del solvente (fase externa), por solvente nuevo.
- Evaporación completa del solvente del polímero (fase externa).
- Filtración
- Secado.

figura 3.6

### 3.3.2 EXCIPIENTES.

Gupta (43) microencapsuló vitamina B<sub>12</sub> por dispersión en una solución de shellac - P.E.G. 6000 como polímeros y tween 80 como agente emulsificador, en acetona como solvente. Esta fase se emulsificó a su vez en una solución de span 20, como emulsificador auxiliar, en parafina líquida. Por elevación de temperatura se indujo la evaporación de acetona precipitando así los polímeros de la emulsión; formando una película protectora que recubre a las partículas de vitamina B<sub>12</sub> conformando la pared de las microcápsulas.

Pongpaibul (60) microencapsuló indometazina por dispersión de ésta en una solución de eudragit, como polímero, en alcohol anhidro. Esta solución se emulsificó con otra de span 85 como agente emulsificante, en aceite mineral - silición fluido. La emulsión se llevó a cabo hasta obtener un tamaño de partícula determinado. En éste momento se indujo la evaporación del alcohol anhidro, provocando la formación de la película de eudragit alrededor de las partículas de indometazina.

Moratada (27) dispersó sulfatiazol en una solución de etilcelulosa, como polímero, en triclorometano, ésta fase a su vez se emulsificó en otra consistente de lauril sulfato de sodio como agente emulsificador, en agua. Una vez alcanzado el tamaño de partícula adecuado se evaporó el solvente orgánico, obteniendo de ésta manera las microcápsulas.

Wakiyama (102) disolvió tetracaina en una solución de ácido poliláctico, como polímero; en cloruro de metileno, ésta fase se emulsificó a su vez en otra de gelatina al 1%, como agente emulsificante, en agua. Una vez formada la emulsión, por evaporación del cloruro de metileno, obtuvo las microcápsulas en la fase acuosa.

Gracheva (46) preparó microcápsulas de levomicetina a partir de una emulsión constituida por la dispersión de fármaco en petrolato líquido, y una solución de acetatoftalato de celulosa en acetona - etanol. Dicha emulsión se sometió a la evaporación del solvente acetona - etanol dando lugar a la formación de una película de acetatoftalato de celulosa alrededor de las gotas de petrolato líquido, quedando el fármaco microencapsulado.

Benoit (101,63) microencapsuló una serie de fármacos entre los que destaca la progesterona. Esto lo logró dispersando una cantidad de fármaco en una solución de ácido poliláctico (como polímero) en cloruro de metileno. Esta fase se emulsificó en una solución de alcohol polivinílico (agente emulsificador) en agua. Por evaporación del cloruro de metileno se obtuvo finalmente el fármaco microencapsulado en



una película de ácido poliláctico.

### 3.3.3.VARIABLES DEL PROCESO.

El proceso de Dispersión - Evaporación del Solvente para la formación de microcápsulas es muy sencillo, pero existen variables que afectan las características del producto obtenido, por ejemplo, la temperatura de evaporación del solvente, naturaleza y cantidad del agente emulsificante, estructura y peso molecular del polímero empleado y la estabilidad del fármaco.

Así se tiene que el solvente orgánico empleado deberá mostrar un bajo punto de ebullición con la finalidad de lograr su eliminación del sistema mediante un ligero aumento de temperatura, por burbujeo de aire ó un gas inerte a través del sistema ó la aplicación de vacío en conjunto con un ligero aumento de temperatura, con el objeto de evitar la degradación de fármaco por efecto del calor.

Debido a la rápida eliminación del solvente se logra que el polímero se deposite sobre la superficie de las partículas del fármaco, y a su vez, que ésta película se endurezca por falta de solvente, evitando de esta manera la formación de aglomerados (103,101,2B,104,105,106).

Por lo que respecta al agente emulsificante, éste debe ser capaz de emulsificar a las dos fases constituyentes de la emulsión, aunque ésta característica presenta el inconveniente de solubilizar parte del fármaco en la fase orgánica, lo que da lugar a la formación de cristales en la superficie de las microcápsulas durante el periodo de evaporación del solvente. Para evitar éste problema, antes de finalizar la evaporación total del solvente, se dejan sedimentar las microcápsulas parcialmente formadas y se reemplaza el solvente orgánico, el cual mantiene en solución al agente emulsificante, por una porción igual de solvente, prosiguiendo con la evaporación total del solvente orgánico (101,63).

Es muy importante determinar la cantidad de solvente que se debe evaporar para cuidar que las microcápsulas no formen agregados durante el periodo de remoción del solvente. Así, hay un periodo de tiempo crítico en el cual el agente emulsificante se debe remover (74), periodo que debe determinarse para cada combinación polímero - fármaco - solvente (101).

En el caso de emplear más de un polímero se observa que una mayor proporción de aquel que es más soluble en agua influye de manera directa en la liberación del fármaco debido a la formación de canales en la película, que aumenta la porosidad de la misma ocasionando una liberación más rápida del fármaco. (101,43).

La concentración de polímero empleada en la formación de las microcápsulas también tiene una gran influencia. Esto es, el uso de una baja concentración de polímero provoca que la película formada sobre la partícula de fármaco sea incompleta, por lo que la película no recubre totalmente al fármaco, haciendo nulo el efecto de liberación controlada de las microcápsulas, y en el caso de formarse la película, ésta será tan delgada y porosa que liberará rápidamente al fármaco. Así mismo, una elevada concentración de polímero, debido a un aumento en la viscosidad del sistema, incrementa el espesor final de la película, llevando a un tiempo más prolongado, la liberación del principio activo.

### 3.4 POLIMERIZACION INTERFACIAL.

#### 3.4.1. TECNICA DE FABRICACION.

Este método involucra la polimerización de varios monómeros en la interfase de una emulsión, formando así una película que encapsula a la fase dispersa de dicha emulsión.

Por lo general, en la fase dispersa de la emulsión (fase acuosa) se encuentra disuelto uno de los monómeros que intervienen en la polimerización, así como el fármaco que se va a encapsular, ya sea disuelto ó en forma de dispersión.

En la fase continua (fase no acuosa), se encuentra disuelto el segundo monómero, el cuál al estar en contacto con el monómero disuelto en la fase dispersa, reacciona polimerizándose en la interfase de la emulsión, formando así una película que recubre a la fase dispersa.

Es necesaria la adición de un agente emulgente para estabilizar la emulsión formada, y la adición de una solución amortiguadora de pH, para neutralizar los subproductos de la polimerización.

En la figura 3.7 podemos observar un diagrama de flujo para la producción de microcápsulas por éste método.

En el primer paso se disuelve ó dispersa el fármaco en una solución acuosa amortiguadora de pH, esto con la finalidad de neutralizar los subproductos formados durante la reacción de polimerización. Así mismo se suspende un coloidal hidrofílico para proteger los grupos reactivos del fármaco ó materiales a encapsular que puedan reaccionar con los monómeros durante la polimerización.

También en ésta solución se disuelve el monómero hidrofílico que tomará parte en la reacción de polimerización.

En el segundo paso se adiciona a la solución anterior (fase dispersa acuosa) una solución de agente emulgente como estabilizador de la emulsión, en un solvente ó mezcla de solventes no acuosos y mediante agitación se forma una emulsión agua en aceite. Una vez formada, la emulsión se enfría con la finalidad de disipar el calor generado durante la reacción de polimerización, y de esta manera no se dañen los fármacos termolábiles que se encapsulen por éste método.

En el tercer paso se adiciona, a la emulsión formada,

una solución del segundo monómero, disuelto en el solvente ó mezcla de solventes no acuosos que se emplearon en la formación de la emulsión del paso anterior. La emulsión se mantiene en agitación hasta que la polimerización llegue a su fin, lo cuál podrá inducirse por la adición de una cantidad extra de solvente no acuoso.

En el cuarto paso, las microcápsulas formadas se filtran y lavan con una cantidad adicional de fase no acuosa, hasta la eliminación total de monómeros residuales, así como de subproductos de la polimerización; y se almacenan, ya sea resuspendiendo en un vehículo apropiado ó secando las microcápsulas en forma de polvo fluido hasta su uso.

## DIAGRAMA DE FLUJO.

### POLIMERIZACION INTERFACIAL

Solución acuosa del fármaco, monómero hidrofílico, coloide y solución amortiguadora de pH.

Adición de fase no acuosa conteniendo agente emulsificante. Mediante agitación se forma la emulsión y se enfría el sistema.

Adición de monómero hidrofóbico en la fase no acuosa manteniendo agitación hasta formar la emulsión.

Se lavan las microcápsulas formadas y se resuspenden en vehículo apropiado hasta su uso.

figura 3.7

## 3.4.2. EXCIPIENTES.

Siguiendo esta técnica, Edman (35) microencapsuló L - asparaginasa como principio activo, empleando una película polimérica de poli(acrilamida ó poli(acril dextran. Disolviendo la L - asparaginasa en una solución acuosa de un monómero acrílico (acrilamida, N, N' metilén bisisacrilamida ó acril dextrán) en solución amortiguadora de fosfato de sodio a pH de 7.4, a esta solución se adicionó peroxidisulfato de amonio como catalizador; esta solución se mezcló con una fase no acuosa constituida por una mezcla cloroformo - tolueno (1 : 4) conteniendo un derivado de polioxietileno como agente emulsificante. Este sistema se emulsificó mediante el uso de un homogenizador formando una emulsión en aceite, a la cual se adicionó N,N,N',N' tetrametilendiamina como acelerador. Durante el proceso, mediante burbujeo de nitrógeno, se eliminó el oxígeno presente ya que éste inhibe la reacción de polimerización.

Una vez formadas las microcápsulas, se centrifugaron, se lavaron con solución de fosfato de sodio a pH de 7.4 y se resuspendieron finalmente en solución salina.

Mc Ginty y colaboradores (40) microencapsularon una gran variedad de fármacos, entre los que destacan: cafeína, sulfatiazol sódico, fenitoina, diazepam, morfina y clorhidrato de difenilhidramina; usando nylon 6-10 como polímero de recubrimiento.

Estos autores disolvieron el fármaco en una solución acuosa de hexametilendiamina como monómero; esta solución fué emulsificada, mediante un homogenizador, con una fase orgánica constituida por una mezcla ciclohexano - cloroformo proporción (4 : 1).

Posteriormente se adicionó a éste sistema una solución de cloruro de sebacilo en ciclohexano - cloroformo como monómero complementario, efectuándose así la reacción de polimerización.

K. Bala y P. Vasudevan (82) formaron microcápsulas de secretina como principio activo, usando como polímero L - lisina - cloruro de poli(acrilato).

Disolvieron el principio activo en una solución de L - lisina, como monómero, y una solución amortiguadora de trometamina - bicarbonato de sodio. Esta fase acuosa se agregó sobre una mezcla cloroformo - ciclohexano (4 : 1) hasta la formación de la emulsión. A ésta se adicionó como monómero complementario una solución de cloruro de poli(acrilato en dimetilformamida, con la finalidad de llevar a cabo la polimerización. Posteriormente las microcápsulas fueron lavadas con una solución de polioxietilén sorbitán,

resuspendiendolas finalmente en solución salina.

M. Arakawa y T Fondo (107) encapsularon hemolisado de carnero como principio activo, en una película de poli-tereftaloil - L - lisina, empleando como fase acuosa una suspensión del hemolisado de carnero, L - lisina como monómero y carbonato de sodio como regulador de pH y como fase no acuosa una solución de trioleato de sorbitán como agente emulsificante en una mezcla de ciclohexano - cloroformo (2:1). Formaron una emulsión agua en aceite a la que adicionaron una solución de dicloruro de tereftaloilo en una mezcla ciclohexano - cloroformo, llevándose a cabo la polimerización. Las microcápsulas formadas se centrifugaron y resuspendieron en una solución de monoaurato de polioxietilen sorbitán en agua.

Koishi (74) encapsuló varios fármacos empleando politereftalamida como polímero.

La fase acuosa estuvo constituida por el fármaco, 1,6 - hexametiléndiamina como monómero y carbonato de sodio como regulador de pH. La fase no acuosa la constituyeron una mezcla de ciclohexano - cloroformo (4:1) y span 85 como agente emulsificante. Una vez formada la emulsión se adicionó una solución de cloruro de tereftaloilo, como monómero, en mezcla ciclohexano - cloroformo.

Las microcápsulas formadas se separaron por centrifugación y fueron lavadas con tween 20, resuspendiendo al final las microcápsulas en una solución de tween 20.



### 3.4.3. VARIABLES DEL PROCESO.

Con el objeto de obtener microcápsulas de características uniformes se han observado un número de variables importantes que influyen sobre éstas.

El tamaño de partícula obtenida depende directamente del tamaño de las partículas de la fase dispersa en la emulsión, y ésta depende de la temperatura del sistema, ya que por lo general mayores temperaturas traen como consecuencia que dicho tamaño sea pequeño y uniforme, debido a una disminución de la viscosidad del sistema.

La velocidad de polimerización también se ve influida de manera directa por la temperatura, ya que un aumento de ésta ocasiona un incremento en la velocidad de polimerización, mientras que una disminución trae como consecuencia una velocidad de polimerización más lenta.

Esto afecta directamente la porosidad de la película que conforma a la microcápsula; así, una polimerización rápida hace que la película formada sea porosa y débil, mientras que una polimerización lenta la forma gruesa, poco porosa y resistente.

Otro factor importante que afecta la porosidad de la película es la selección del solvente no acuoso que forma la emulsión. Por ejemplo, el uso de cloroformo tiende a formar películas gruesas y poco porosas, mientras que el ciclohexano forma películas lisas, delgadas y muy porosas. Una combinación adecuada de ambos solventes forman películas delgadas, fuertes y relativamente poco porosas.

El grado de polimerización se controla mediante la concentración de los monómeros, ya que a menor concentración la extensión de la polimerización es menor, finalizando por agotamiento de alguno de los reactivos ó por dilución de éstos.

Otra variable de interés durante el proceso de formación de las microcápsulas es la velocidad de agitación del sistema, ya que ésta influye de manera directa en el tamaño de partícula de la fase dispersa. de tal manera que una agitación vertiginosa conduce a la formación de pequeñas gotas de tamaño uniforme, en cambio una lenta agitación del sistema produce gotas de grán tamaño y de distribución no uniforme.

Arakawa y colaboradores observaron que un incremento en la concentración del agente emulsificante presente en el sistema provoca que el tamaño de partícula de la fase dispersa sea uniforme, previniendo que se lleve a cabo una coalescencia en la fase dispersa.

El pH final del sistema influye en las propiedades de

liberación del fármaco en la microcápsula formada, ya que afecta las características iónicas del fármaco encapsulado, del fármaco encapsulado, y puede hacer que éste precipite dentro de la microcápsula, lo que evitaría su liberación, ó que incremente la ionización de éste haciendo su liberación más rápida. Por ejemplo, el uso de diaminas durante el proceso produce un pH alcalino dentro de la microcápsula, mientras que el uso de formaldehído produce un pH ácido.

### 3.5 RECUBRIMIENTO EN BOMBO.

#### 3.5.1 TECNICA DE FABRICACION.

El método de recubrimiento en bombo se basa en la aplicación de una película de recubrimiento por aspersión, sobre la superficie de matrices inertes que contienen adherido a su superficie el principio activo.

Este método de fabricación es relativamente sencillo en su aplicación, y además emplea materiales de uso común en los laboratorios farmacéuticos.

La microencapsulación por éste método presenta tres fases: En la primera se preparan las matrices inertes. En la segunda se efectúa la adhesión del principio activo sobre la superficie de la matriz. Y en la tercera se aplican las soluciones de recubrimiento a éstas matrices hasta obtener un tiempo de liberación adecuado.

En la figura 3.B se observa un diagrama de flujo para la elaboración de microcápsulas por éste método; dicha figura muestra los siguientes pasos:

#### Fase I Preparación de Matrices Inertes.

Para la selección de la matriz inerte, se parte de azúcar granulada comercial; éste material reúne las características ideales como son: dureza, baja friabilidad; tamaño de partícula adecuado y el ser de fácil adquisición.

Esta azúcar granulada se tamiza para obtener un tamaño de partícula adecuado y uniforme, de tal manera que pase através de una malla número 40, pero que sean retenidas por una malla número 60, éste tamaño de partícula es ideal ya que permite que éstas rueden libremente en el interior del bombo durante el proceso.

Los granulos de azúcar se colocan en un bombo convencional de acero inoxidable de 36 pulgadas de diámetro, una velocidad de 35 revoluciones por minuto y un ángulo de inclinación de +/- 45°.

Una vez en rotación el bombo, se adiciona lentamente una solución adhesiva, generalmente jarabe U.S.P., hasta lograr que los granulos presenten una consistencia pegajosa; por lo general se forman aglomerados, los que deben homogenizarse manualmente hasta obtener una mejor distribución del jarabe en el lecho de granulos.

Una vez que se han humectado los granulos de azúcar, se adiciona un excipiente de engrosamiento finamente pulverizado, con la finalidad de alisar su superficie así

como para dar forma esférica.

Posteriormente se secan éstos granulos por la aplicación de una corriente directa de aire caliente (60°C).

Esta operación se repite hasta obtener granulos bien conformados, de superficie lisa y de un tamaño de partícula adecuado, que dependerá directamente de la dosis de principio activo que va a recibir, así como del tamaño de la cápsula de gelatina dura que servirá como contenedor final de las microcápsulas. Estos granulos se conocen convencionalmente con el nombre de matrices inertes (11).

#### Fase II Adhesión del Principio Activo.

Las matrices inertes obtenidas se colocan nuevamente en el bombo de recubrimiento y se les aplica una solución adhesiva, con el objeto de que el principio activo se adhiera sobre la superficie. Generalmente al adicionar esta solución adhesiva, se forman aglomerados, los cuales deben dispersarse manualmente, obteniéndose de esta manera una distribución homogénea del adhesivo.

A continuación se adiciona a éste sistema una cantidad adecuada de fármaco finamente dividido. Posteriormente se adiciona un lubricante (por lo general talco), hasta lograr que las matrices se sequen, ya que de otra manera se provoca la formación de aglomerados. Se secan los matrices por la aplicación de una corriente de aire caliente (60°C). La operación se repite hasta obtener un tamaño de partícula adecuado así como la dosis de fármaco requerida.

Finalmente se secan las matrices conteniendo al fármaco, en hornos de charolas a 60°C y se tamizan para tener uniformidad del tamaño de partícula.

#### Fase III Recubrimiento.

Una vez secas las matrices conteniendo al principio activo y previamente seleccionadas en cuanto al tamaño de partícula, se colocan nuevamente en el bombo de recubrimiento y se aplica (por aspersión) una solución adecuada de recubrimiento, la cual será responsable de las características de liberación controlada del principio activo.

Generalmente durante esta parte del proceso, es común observar la formación de aglomerados, los cuales deben dispersarse manualmente, uniformizando de esta manera la aplicación de la película.

Después se secan las matrices mediante aire caliente hasta eliminar completamente el solvente de la solución de recubrimiento. Esta operación se repite hasta obtener el tiempo de liberación adecuado (175).

**DIAGRAMA DE FLUJO.****RECUBRIMIENTO EN BOMBO.****FASE I PREPARACION DE MATRICES INERTES.**

- Tamizar azúcar granulada por malla 40/60.
- Colocar en bombo de recubrimiento y aplicar solución adhesiva (homogenizar manualmente).
- Adicionar los excipiente de engrosamiento.
- Secar con aire caliente (60°C).
- Repetir el ciclo hasta obtener un tamaño de partícula apropiado.

**Fase II ADHESION DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

- Colocar en el bombo las matrices inertes y aplicar la solución adhesiva (homogenizar manualmente).
- Espolvorear fármaco y lubricante.
- Secar con aire caliente (60°C).
- Repetir el ciclo hasta obtener la dosificación apropiada.
- Secar con aire caliente (60°C).
- Tamizar al tamaño de partícula adecuado.

**Fase III RECUBRIMIENTO.**

- Colocar las matrices con principio activo en el bombo y aplicar solución de recubrimiento.
- Homogenizar manualmente y secar con aire caliente a 60°C.
- Repetir la operación hasta obtener un tiempo de liberación adecuado.

figura 3.8

### 3.5.2. EXCIPIENTES.

En la manufactura de microcápsulas por éste método se utilizan diversos tipos de materiales, dependiendo de la fase del proceso que se trate. Así tenemos que en la fase I se emplea preferentemente como matriz inerte granulos de azúcar refinada, debido a sus excelentes características de dureza, baja friabilidad, inocuidad, así como por ser un material muy sencillo de adquirir. Este material se selecciona en cuanto al tamaño de partícula, escogiendo aquel que permita su libre rodamiento en el interior del bombo, facilitando así la incorporación de los materiales adicionales.

La solución adhesiva, que permite la incorporación del excipiente de engrosamiento sobre la superficie de los granulos de azúcar, debe reunir características tales como: humectación uniforme de los granulos, así como adherir fácilmente el excipiente de engrosamiento y la rápida eliminación del solvente. Regularmente se emplea como solución adhesiva: jarabe U.S.P., una solución de polivinilpirrolidona en alcohol etílico, ó gelatina en solución hidroalcohólica.

Como excipiente de engrosamiento se utiliza almidón de maíz ó azúcar glass, ya que éstos materiales se adhieren fácilmente con la ayuda de la solución adhesiva, y su función es dar una forma esférica a los granulos de azúcar y obtener el tamaño adecuado de las matrices inertes que se formen.

En la fase II, se procede a adherir las partículas del principio activo finamente dividido en la superficie de las matrices inertes formadas durante la fase anterior.

Esto se logra mediante el uso de una solución adhesiva que sea compatible con el principio activo.

Se pueden emplear las soluciones adhesivas usadas en la fase I, ó una solución de goma laca en alcohol etílico; --- acetatoftalato de celulosa en acetona; polivinilpirrolidona y/o shellac en alcohol isopropílico; hidroxipropilmetilcelulosa en alcohol metílico; ó polivinilpirrolidona en agua.

Durante ésta fase del proceso, es imprescindible el uso de un agente lubricante que evite la formación de agregados, haciendo que los granulos rueden libremente en el interior del bombo de recubrimiento, de ésta manera se emplean estearato de magnesio ó talco.

Cabe hacer mención en ésta fase, que la adición del principio activo que será adherido a la superficie de las matrices inertes, deberá ser micronizado para asegurar que su distribución en las matrices sea uniforme.

En la fase III se aplica la película de recubrimiento, que será responsable de las características de liberación controlada del principio activo; ésta se adiciona en una

solución constituida por un solvente, un polímero y un plastificante.

El primero deberá ser de fácil evaporación así como poder disolver al polímero de recubrimiento; el segundo dará a la microcápsula la característica de poder disolverse en un tiempo determinado, lo cual se manifiesta por una liberación controlada del principio activo.

A la solución anterior, por lo general, se adiciona un agente plastificante, el cual da a la película un comportamiento pseudoplástico, que evita la ruptura de la película durante el secado, y hace resistente a las microcápsulas a la fricción a la que son sometidas en el bombo de recubrimiento. Cabe mencionar que el tiempo de liberación del fármaco dependerá del espesor de la película logrado durante el proceso de recubrimiento y de la naturaleza química de los excipientes.

Algunos sistemas de recubrimiento más utilizados son: solución de los polímeros hidroxipropilmetilcelulosa y/o etilcelulosa como polímeros, propilenglicol como plastificante y solvente. Así también etilcelulosa, metilcelulosa, ó acetatoftalato de celulosa como polímeros y cera de abejas como plastificante. Se emplean también copolímeros de estireno/ácido maléico usando ftalato de dibutilo como plastificante y cloroformo como solvente. Algunos autores reportan el uso de goma laca ó algunos tipos de Eudragit como lo son: RS, RL, S ó L; empleando como plastificante Ftalato de Dibutilo y solventes como alcohol etílico, acetato de etilo, alcohol isopropílico, acetona ó cloruro de metileno.

### 3.5.3. VARIABLES DEL PROCESO.

Para el proceso de recubrimiento en bombo existen variables sencillas de controlar, las cuales influyen considerablemente en las características finales de las microcápsulas, por ejemplo la aplicación de un volumen excesivo de solución de recubrimiento sobre el lecho de microcápsulas provoca que las matrices se adhieran a la superficie interior del bombo, así como la formación de aglomerados. Cuando se aplica un escaso volumen de solución de recubrimiento, no se logra una distribución uniforme de ésta en el lecho de las matrices, lo que ocasiona que la distribución de fármaco adherido en las microcápsulas no sea uniforme, éste problema también se presenta en el caso de una amplia carga de microcápsulas en el bombo de recubrimiento, ya que una gran carga provoca que la distribución de la solución adhesiva no sea homogénea, y cuando se adiciona el fármaco, éste no se distribuye de manera uniforme en todas las microcápsulas. Cuando la cantidad de solución de recubrimiento aplicada no sea la adecuada, la película formada no es uniforme provocando que la velocidad de disolución de las microcápsulas no sea igual, ya que algunas presentarán solución de recubrimiento y otras no.

Se ha observado que una mayor temperatura del aire aplicado trae consigo que la película de recubrimiento sea rugosa y se rompa, debido a un secado demasiado rápido de ésta, afectando las propiedades de liberación. Una adecuada velocidad de secado ayuda a alisar la superficie de las microcápsulas, así como una velocidad lenta ocasiona que las microcápsulas se peguen en las paredes del bombo.

Con una correcta velocidad del bombo, se logra un crecimiento uniforme de las matrices inertes en la fase I así como una adecuada distribución de la solución de recubrimiento en la fase III, una mayor velocidad provoca que la película de recubrimiento en la fase III se rompa al aumentar la fricción entre las microcápsulas, afectando la velocidad de disolución, facilitando el desprendimiento del fármaco adherido a la superficie de las microcápsulas, ocasionando una variación en la concentración del fármaco. Pero cuando se presenta una velocidad reducida, se facilita el crecimiento de las matrices durante su formación en la fase I.

La acumulación de polvos finos, debido a un exceso de éstos, provoca que la superficie de las microcápsulas se arruque, sea frágil y quebradiza y que se lleve a cabo un secado prematuro formando cubiertas no uniformes. En el caso de la fase II, si se adiciona un exceso de fármaco, no se logra que éste se adhiera a la superficie de las microcápsulas, ocasionando una pérdida de principio activo. Cuando no es suficiente la cantidad de polvo adicionado, (Fases I y II), las matrices no se cubren completamente, llevando a la formación de aglomerados.

Cuando se utilizan diferentes tamaños de partícula de



las matrices inertes durante el proceso, se ocasiona la formación de protuberancias en la superficie de las microcápsulas, debido a un recubrimiento no uniforme de éstas, afectando de manera directa la velocidad de liberación del fármaco.

Es recomendable el uso de costillas en la pared interior del bombo de recubrimiento, para ayudar a que las microcápsulas rueden libremente evitando que unicamente se delicen sobre la superficie del bombo (176).

## CAPITULO IV

## CONTROL DE CALIDAD.

Para certificar que las características del producto elaborado sean uniformes y satisfactorias en cuanto a liberación del fármaco, es imprescindible que las microcápsulas cumplan con los parámetros siguientes: a) Disolución b) Valoración del Principio Activo, c) Tamaño de Partícula, d) Espesor de la Película de Recubrimiento, e) Porosidad y f) Permeabilidad.

Dichas pruebas de control de calidad se tratarán a continuación.

## a) Disolución.

La prueba de disolución es una de las más importantes ya que muestra la capacidad de las microcapsulas para liberar de manera controlada, preestablecida, al fármaco.

Algunos autores (108,71,57,15,33,81,173,55,51,88) han empleado las pruebas oficiales (109) para mostrar esta propiedad de las microcápsulas.

Para efectuar esta prueba, se selecciona una muestra de tamaño adecuado, la cual se introduce en un cesto. El aparato U.S.P. contiene un medio de disolución adecuado a 37°C (el medio puede ser jugo gástrico ó intestinal). La muestra se introduce al medio de disolución, iniciando la agitación y considerando a éste tiempo como "tiempo cero". Las muestras a analizar se toman a diferentes intervalos de tiempo, dependiendo del período en que deben liberar al fármaco, reintegrando al sistema la cantidad de medio que se retiró al hacer el muestreo. Las muestras se filtran y se realiza el analisis del fármaco, por un método adecuado dependiendo de las características analíticas de éste.

Basándose en éste mismo sistema, algunos autores emplean ciertas variaciones en el método de disolución dependiendo de las características del principio activo, por ejemplo: se puede emplear una propela de tres hojas en lugar del agitador convencional (69); hacer uso de un agitador magnético (110); ó emplear tubos de vidrio en lugar de una

canastilla de disolución (111). Dichas variaciones dependerán de la correlación de resultados obtenidos para una disolución "in vitro" con datos "in vivo".

Las variables críticas que se deben controlar durante la prueba de disolución, serán aquellas que interfieran directamente con los resultados obtenidos de la prueba, como son: temperatura del sistema; velocidad de agitación; volumen del medio de disolución y cantidad de muestra empleada.

#### b) Valoración del Principio Activo.

La importancia de ésta prueba radica en certificar cuantitativamente que la dosis del fármaco contenida en las microcápsulas sea la correcta, para lo cual, generalmente se realizan los siguientes pasos:

Primero: eliminación de aditivos y/o materiales de recubrimiento.

Segundo: determinación cuantitativa del fármaco siguiendo la técnica analítica apropiada.

Para el primer paso, se someten las microcápsulas a un lavado con el solvente apropiado, de tal manera que se eliminen dichos materiales sin afectar la integridad del fármaco, y para el segundo paso se libera el fármaco contenido en las microcápsulas, efectuando posteriormente el análisis correspondiente.

#### c) Tamaño de Partícula.

Esta prueba se realiza con la finalidad de eliminar variaciones en el tamaño de partícula de las microcápsulas administradas para asegurar uniformidad en la dosis y tiempo de liberación del fármaco.

Esta característica de las microcápsulas se puede determinar mediante dos técnicas:

##### 1) Tamiz.

El tamaño de las microcápsulas se determina separando fracciones adecuadas de éstas por medio de un tamiz mecánico vibratorio (58,33,94). El tamaño promedio de la partícula se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\bar{d} = \frac{\sum X_i d_i}{\sum X_i}$$

donde  $X_i$  = por ciento de fracciones de partículas

$d_i$  = valor de las dimensiones de la malla.

## 2) Microscópio.

Para llevar a cabo esta determinación se puede hacer uso del microscópio óptico, algunos autores han tomado fotografías de campos de observación y sobre éstas tomaron medida de los diámetros de las partículas obtenidas (43,112); como ayuda de esta técnica se puede hacer uso de un homocitómetro para tomar la medida de las microcápsulas (20); usar un contador electrónico de partículas (107) ó un analizador de tamaño de partícula (54,87).

El método de control empleado dependerá específicamente de las dimensiones de las microcápsulas.

## d) Determinación del Espesor de la Membrana.

La determinación del espesor de la membrana se realiza como control indirecto del tiempo de liberación del fármaco, efectuando previamente la correlación correspondiente (generalmente a mayor espesor de la película de recubrimiento, mayor tiempo de liberación del fármaco).

Esta se puede efectuar por medio de los siguientes métodos:

### 1) Método Directo.

Se puede hacer la determinación del espesor, midiendo directamente éste de un corte efectuado a la microcápsula por un microtomo, una vez que éstas han sido embebidas en parafina (113); se mide un determinado número de muestras obteniéndose un promedio de dichas determinaciones (87,96). Como variante de la técnica anterior, se puede hacer la inmersión de las microcápsulas en una solución de gelatina en lugar de parafina, fijando el corte a la superficie del

portaobjetos con jarabe de levulosa. Esta técnica no requiere deshidratación del corte (51).

### 2) Método Indirecto.

El espesor de la pared se puede determinar considerando a las microcápsulas como una relación de dos esferas concéntricas : a la microcápsula como esfera exterior y al fármaco como interior (96). Considerando lo anterior se llega a la relación:

$$R - r = r \left[ \left[ \frac{W_w d}{(W - W_w) d_w} + 1 \right]^{1/3} - 1 \right]$$

siendo: R = Radio de la esfera exterior.  
 r = Radio de la esfera interior.  
 W = Peso total de la esfera (microcápsula).  
 W<sub>w</sub> = Peso de la pared.  
 d<sub>w</sub> = Densidad de la pared.  
 d = Densidad de la esfera interior.

Para poder utilizar ésta ecuación, se puede recuperar el material de recubrimiento extrayendo el principio activo sin dañar la película de recubrimiento mediante un solvente adecuado y pesándolo, tomando la densidad de los materiales con un picnómetro, con hexano como disolvente de desplazamiento (80,51); tolueno (97); N- heptano (33) ó algún otro material (96,60,62).

Haciendo los cálculos correspondientes se llega a obtener el espesor de la película de recubrimiento.

La primera técnica presenta el inconveniente de que la exactitud de la determinación depende de la precisión para obtener el corte exacto en la microcápsula, ya que cualquier desviación produce un corte distante del centro, lo que conduce a una determinación errónea. Esto se evita empleando la segunda técnica.

## e) Porosidad.

La prueba indica la cantidad de poros presentes en la película de recubrimiento, de lo cual dependerá la velocidad de liberación del fármaco.

Esta prueba se basa en la diferencia que existe entre el valor de volumen teórico y el valor real de éste parámetro considerando que las microcápsulas tienen una forma esférica.

Así, se establece la siguiente relación (60) :

$$\% \text{ Porosidad} = \frac{V_g - V_p}{V_g} \times 100$$

donde  $V_g$  = Volumen de la Partícula  
 $V_p$  = Volumen teórico de la microcápsula.

y

$$V_p = \frac{M_1}{D_1} + \frac{M_2}{D_2} + \frac{M_3}{D_3}$$

en que  $M$  = Peso de los polímeros y el fármaco.  
 $D$  = Densidad de los respectivos materiales.

La determinación del volumen de las microcápsulas puede llevarse a cabo por una técnica de desplazamiento de mercurio (60).

Otros autores (87) han establecido de manera similar la siguiente relación:

$$E = 1 - \frac{(C_g P_g + C_s P_s) P_m}{P_s P_g}$$

donde  $E$  = Porosidad de las microcápsulas.  
 $C_g$  = Porcentaje en peso del polímero.  
 $C_s$  = Porcentaje en peso del fármaco.  
 $P_s$  = Densidad de las partículas del fármaco.  
 $P_g$  = Densidad del polímero.  
 $P_m$  = Densidad de las microcápsulas.

En la cuál sustituyendo el valor de volumen teórico y real encontrados, se puede determinar la porosidad de las microcápsulas.

f) Permeabilidad.

Es muy importante determinar la permeabilidad de la membrana, con el objeto de establecer su capacidad para permitir el paso del fármaco a través de ésta, lográndo su liberación en un tiempo determinado (113).

La técnica más conveniente para medir la permeabilidad de la membrana es: determinar la velocidad con que un soluto atraviesa la microcápsula que contiene al fármaco, lo cual se puede determinar de la siguiente manera:

Se moldean membranas de un espesor similar (muy aproximado) al espesor que presenta la película de recubrimiento en la microcápsula; el moldeo de la membrana se lleva a cabo en una placa de vidrio, y ésta membrana se coloca en una celda de difusión (83,45), la cuál contiene el mismo volumen de cada lado, con la diferencia de que una de las celdas contiene una solución saturada de fármaco y del otro lado de la membrana se encuentra exclusivamente el solvente libre de fármaco. Las celdas se mantienen con agitación constante y a 37°C.

La permeabilidad se calcula de la velocidad de difusión del fármaco a través de la membrana, ya sea determinandose por conductividad (113) ó por algún otro método.

## CAPITULO V

ESTUDIOS Y RELACIONES  
MATEMATICAS.

La finalidad terapéutica de cualquier forma farmacéutica es aliviar un padecimiento, en la mayoría de los casos, mediante la pronta obtención de niveles adecuados de fármaco en sangre. Para esto, cualquier forma de dosificación deberá liberar el fármaco de una manera apropiada. El mecanismo de liberación de muchas formas de dosificación orales (tabletas, y cápsulas), se lleva a cabo después de la desintegración de la misma, exponiendo directamente el fármaco al medio de disolución (jugo gástrico ó intestinale). Para el caso de las microcápsulas, existen dos mecanismos de liberación: a) Por erosión y ruptura de la película que recubre al núcleo conteniendo al fármaco, y b) Por difusión del fármaco a través de la película de recubrimiento; que es el que se analizará en este capítulo.

Para explicar la velocidad de liberación de las microcápsulas por difusión, J.R.Nixon (114) plantea la siguiente ecuación:

$$R_r = \int (R_1 + R_2 + R_3) \quad (1)$$

donde  $R_1$  es la velocidad de penetración del solvente hacia el interior de la microcápsula;  $R_2$  la velocidad de disolución del fármaco y  $R_3$  la velocidad de difusión hacia el exterior. Normalmente a  $R_3$  se le considera ser la velocidad limitante del sistema.

## LEY DE DIFUSION DE FICK

El punto de partida para cuantificar el fenómeno de difusión, es la primera ley de Fick:

$$\frac{dc}{dt} = -DA \frac{dx}{dl} \quad (2)$$



donde  $dc/dt$  es la cantidad de soluto que se difunde en la unidad de tiempo, a través de un plano seccional de área  $A$ ; lo que es proporcional a la variación en términos de un gradiente de concentración  $dx/dl$  en la dirección  $l$ ;  $D$  es el coeficiente de difusión. El signo negativo implica que el flujo es en dirección de una disminución de concentración. (28,115,116,117,118,119).

Generalmente se consideran a las microcápsulas como partículas esféricas de un diámetro uniforme que no cambia a través de la difusión; así:

$$\frac{dc}{dt} \approx A \cdot D \cdot C \quad (3)$$

donde  $A$  es el área de la microcápsula,  $C$  la concentración del material en el núcleo y  $D$  el coeficiente de difusión.

Como no cambia el área superficial de la microcápsula, podemos escribir:

$$\ln(C-C_0) = -DA t + \ln C \quad (4)$$

donde  $C$  es la concentración inicial en el núcleo y  $C_0$  la concentración alcanzada en el exterior. Conociendo  $A$  y graficando  $\ln(C-C_0)$  contra  $t$  permite calcular  $D$ .

Además de la ecuación anterior (4); experimentalmente se ha observado para algunos tipos de microcápsulas que su cinética de liberación corresponde a una cinética de orden cero, esto es:

$$\frac{dc}{dt} = K(C_0 - C)^0 = K \quad (4a)$$

de donde podemos observar que la concentración de fármaco liberado es directamente proporcional al tiempo de exposición.

A diferencia de esto, existen microcápsulas cuya cinética de liberación del fármaco se apega a una cinética de primer orden, esto es:

$$\ln(C-C_0) = -DA t + \ln C \quad (4)$$

Se debe tomar en cuenta que, el proceso de liberación de fármaco a través de la película de recubrimiento de las microcápsulas está sujeto a un gran número de variables, las

cuales actualmente son estudiadas para poder predecir, cada vez con mayor exactitud, el comportamiento de liberación del fármaco a partir de las microcápsulas.

Bajo condiciones de área superficial constante, las ecuaciones de Noyes, Higuchi y Nerst, muestran una dependencia de primer orden en  $(C-C_0)$  y pueden ejemplificarse por la ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = K (C-C_0) = \frac{A}{V} K_L (C-C_0) = \frac{A D}{V h} (C-C_0) \quad (5)$$

donde  $V$  es el volumen del medio de disolución y  $h$  el espesor de la capa de difusión.

Aplicando la ley de Fick y tomando en cuenta el espesor de la película de recubrimiento, se tiene:

$$\frac{dc}{dt} = -DA \left[ \frac{C_m - C_f}{h} \right] \quad (6)$$

donde  $C_m$  es la concentración en la microcápsula,  $C_f$  la concentración en el medio de disolución y  $h$  el espesor de la barrera. Bajo éstas condiciones tenemos:

$$\frac{dC_m}{dt} = -Kt C_m \quad (7)$$

donde  $Kt = AD/Vmh$  y  $V_m$  es el volumen de las microcápsulas. Integrando ésta ecuación tenemos la siguiente ecuación de primer orden:

$$\log C_m = \log C_{m_0} - \frac{K}{2.303} t \quad (8)$$

donde  $C_{m_0}$  es la concentración del fármaco en la microcápsula al tiempo  $t_0$ .

Otros factores que influyen en la liberación del medicamento, además del espesor de la película de recubrimiento, son: la formación de una película estática sobre la superficie exterior de la microcápsula, que está constituida básicamente por solvente, bien pudiendo ser jugo gástrico ó intestinal; la presencia de poros que están constituidos en la película de recubrimiento, formando canales de comunicación entre la parte interna de la microcápsula y la parte externa de la misma; y su rugosidad. Para ambos casos Nang dedujo las siguientes expresiones:

$$\frac{dc}{dt} \text{ película estática} = \frac{DAs}{V\sigma} (C_{\infty} - C) \quad (9)$$

$$\frac{dc}{dt} \text{ película de recubrimiento} = \frac{DAs'\epsilon}{Vh} (C_{\infty} - C) \quad (10)$$

donde:  $As'$  = Área superficial externa de la microcápsula.  
 $As$  = Área de la película estática.  
 $D$  = Coeficiente de difusión.  
 $\epsilon$  = Coeficiente de tortuosidad, y porosidad.  
 $h$  = Espesor de la película de recubrimiento.  
 $\sigma$  = Espesor de la película estática.  
 $V$  = Volumen del medio de disolución.  
 $C_{\infty}$  = Solubilidad de la sustancia.  
 $C$  = Concentración.  
 $t$  = Tiempo.

Además de este tipo de factores, existen otros que aún no son cuantificables, aunque se ha podido observar su presencia. Estos factores son: el grado de polimerización del agente formador de la película de recubrimiento; la presencia de agentes plastificantes y/o de relleno en la película; las variaciones propias del espesor de la película de recubrimiento; la composición y viscosidad del solvente; el peso molecular del polímero. En ocasiones el solvente disuelve algunos de los compuestos de la película, incrementando la porosidad, o por el contrario la película puede hincharse reduciendo la velocidad de difusión del fármaco; la solubilidad del fármaco, el pH del medio de

disolución; el polimorfismo del principio activo, la presencia de agentes tensoactivos; la rugosidad de la superficie disminuye la dispersión de la película estática; la velocidad de agitación del sistema de disolución (28,114).

## CAPITULO VI

PROYECCION EN DIVERSOS CAMPOS  
DE APLICACION.

## 1.- APLICACIONES ACTUALES Y SUS TENDENCIAS.

Así como en el campo farmacéutico la microencapsulación ha tenido un amplio desarrollo, también ha evolucionado en otras ramas industriales tales como la textil, cosmética, agropecuaria, hulera, plástica, etc. El reconocimiento a dicho desarrollo se ejemplifica a continuación.

En la industria de los adhesivos, se microencapsulan agentes endurecedores, los cuales se liberan al aplicar una presión sobre las partes de ensamble, por ruptura de las microcápsulas y el adhesivo se endurece (174,120). En otra variedad de adhesivos el agente endurecedor es liberado paulatinamente, de las microcápsulas (121).

En el caso de resinas epóxicas se microencapsulan catalizadores que son liberados al aplicar calor durante el moldeo (104). Así mismo se microencapsulan compuestos que mejoran las propiedades térmicas, mecánicas y acústicas de resinas termoestables (105,122). La microencapsulación de compuestos como "fillita", mejora la flexibilidad, resistencia, viscosidad y reduce el peso de pinturas y resinas plásticas (123,124).

Para el proceso de vulcanización de hule, se microencapsulan agentes vulcanizantes los cuales son liberados a una temperatura predeterminada, lo que permite una mayor versatilidad al proceso (125).

Se han microencapsulado agentes antiestáticos que mejoran las propiedades de resistencia térmica, la tensión y la estática de fibras textiles (126). Del mismo modo se microencapsulan tintas y colorantes fotocromáticos así como colores termocromáticos, que permiten un cambio en la coloración de telas bajo diversas condiciones ambientales (127,128,129,130).

En la industria metal-mecánica se microencapsulan compuestos anticorrosivos que se emplean como películas de recubrimiento (131).

En el caso de insecticidas éstos se, han microencap-

sulado para su aplicación como películas de liberación prolongada, así como en compañía de perfumes que enmascaran su presencia (132,133,134).

Durante el entrenamiento policíaco se emplean pistolas de aire con colorantes acuosolubles microencapsulados (135).

Así como Green Barrett en 1930 inició sus estudios de microencapsulación para obtener papel copia sin el uso de papel carbón, actualmente se microencapsulan promotores de color, con el mismo fin (139 a 145).

Se microencapsulan compuestos fotosensibles para el revelado e impresión de fotografías (146,147).

En el campo de la iluminación se microencapsulan compuestos termocrómicos que aplicados en el filamento de lámparas incandescentes colorean la luz producida (148).

Se han creado resinas y pinturas autoextinguibles con la microencapsulación de compuestos halogenados (149,150).

En la formación de ánodos para baterías alcalinas se microencapsulan compuestos que ayudan al transporte, de la energía eléctrica (151).

En el caso de temperaturas extremas (mayores a 100 °C), se pueden microencapsular compuestos termocrómicos cuya respuesta es del orden de milisegundos (152).

La industria cosmética presenta un amplio desarrollo en el campo de la microencapsulación, como es el caso de la fabricación de cremas (153), lociones anticáspas (154), cremas dentales (155), así como la creación de colonias con perfumes que permiten obtener fragancias con una misma intensidad durante periodos prolongados de tiempo, ó proporcionando distintos aromas en tiempos preestablecidos (156,157). En el caso de propagandas, se microencapsulan colonias ó perfumes adhiriéndose al papel de las revistas (158,159). De la misma manera se adhieren microcápsulas de perfumes ó fragancias sobre la superficie de papel tapiz liberando su aroma a través del tiempo (160).

En el área alimenticia los saborizantes son microencapsulados liberando su contenido por ruptura (161).

La microencapsulación ha alcanzado tal desarrollo que actualmente se emplea en la manufactura de "células artificiales", esto es: se microencapsulan isletas de Langerhans, las cuales son las responsables de la producción de insulina en individuos con diabetes, evitando la respuesta inmunológica, ya que la pared de la microcápsula evita la entrada de anticuerpos, pero permite la liberación de insulina

(162,163,164,165). Otra aplicación en el área biológica es la microencapsulación de antígenos ó anticuerpos que permiten visualizar una respuesta antígeno-anticuerpo; ya que éstas microcápsulas presentan una mayor porosidad (166,167,168,169,170). En la investigación de la función celular, se microencapsulan compuestos fluorescentes que permiten una mejor definición de funciones celulares como fagocitosis, movilidad de membranas, reacciones enzimáticas, etc. (171).

En la industria farmacéutica la microencapsulación se aplica ampliamente en la administración de compuestos anticancerígenos de acción prolongada (172).

## 2.- APLICACIONES FUTURAS.

Debido a sus propiedades la microencapsulación tiene un grán potencial en diversas aplicaciones. Por ejemplo, en el área alimenticia podría emplearse en la conservación de alimentos, preservación de las características de color, olor, ó sabores fácilmente degradables.

En la industria fotográfica se podrá dar realce a la impresión de anuncios comerciales de diversos tipos reforzando con la microencapsulación los aromas relacionados al producto.

En el campo de la salud, así como se han logrado microencapsular isletas de Langerhans, se podría alcanzar un amplio desarrollo en la microencapsulación de otro tipo de células ó tejidos como por ejemplo células hepáticas, enzimas, coenzimas, modificadores de la respuesta inmunológica, etc..

En el campo agropecuario, podrían desarrollarse promotores de crecimiento para animales, plantas, implantes de agentes antimicrobianos, así como agentes antiparasitarios. Podrían microencapsularse agentes herbicidas, fertilizantes, insecticidas, e inclusive microorganismos fijadores de nitrógeno.

Green Barrett al desarrollar un papel copia sin el uso de papel carbón, jamás imaginó el amplio campo de aplicación que actualmente presenta la microencapsulación y se puede decir que su futuro se verá limitado solamente por la imaginación del ser humano.

## CAPITULO VII

## CRITICA COMPARATIVA.

En las secciones anteriores se han descrito las principales características de las técnicas de microencapsulación más usuales en la industria farmacéutica, pero para elegir la más apropiada para un fármaco determinado, se deben tomar en cuenta varios parámetros, como son:

1.- Considerar el estado físico del fármaco, si es sólido ó líquido, sus propiedades fisicoquímicas como solubilidad, carácter acido-base, etc..

2.- Considerar la capacidad que se tenga en cuanto a instalaciones y/o equipo así como la facilidad de adquisición de materias primas.

3.- Es importante la elección del material de recubrimiento ya que de éste dependerá el lograr las características deseadas para las microcápsulas, como tiempo de liberación, encubrimiento de olores y/o sabores, protección del fármaco contra factores ambientales como luz, humedad, oxígeno, eliminar incompatibilidades, etc..

## 7.1 COACERVACION SIMPLE.

Considerando que la técnica se basa en el depósito de la película de recubrimiento sobre la superficie de partículas dispersas en el solvente por remoción de éste del medio circundante, el fármaco podrá ser integrado en forma de partículas insolubles en el sistema y/o líquido que se ha adsorbido en matrices inertes.

La base técnica tiene el inconveniente de que la película de recubrimiento y el fármaco deben ser afines en el sistema líquido, ya que de lo contrario el fármaco rechaza a la película de recubrimiento por efecto de carga eléctrica opuesta, así mismo no debe presentarse una interacción química entre el fármaco y el coloide formado.

La formación del coloide es dependiente de la temperatura, ya que esto limita la formación de microcápsulas de un tamaño de partícula uniforme, obteniéndose partículas de tamaño no uniforme cuando éste factor no es bien controlado durante el proceso de formación de las microcápsulas. Así mismo influye en el espesor de la película que se forma alrededor de las partículas de fármaco, afectando directamente el



tiempo de liberación del principio activo, así como el tipo de protección (medio ambiental ó interacción a otros materiales).

La velocidad de agitación del sistema es importante ya que influye en el tamaño de partícula de la microcápsula, lo que puede traer como consecuencia la formación de aglomerados y/o partículas individuales, provocando variaciones en la dosis administrada así como en el tiempo de liberación de las microcápsulas.

El endurecimiento afecta la liberación del fármaco, ya que una deficiente aplicación del proceso de endurecimiento de la película de recubrimiento, provoca que ésta sea quebradiza y el tiempo de liberación del fármaco no pueda controlarse debidamente.

Así mismo presenta ciertas ventajas como son: El poder microencapsular materiales oleosos, lo que implica un mayor alcance en cuanto a la variedad de fármacos que puedan ser microencapsulados por ésta técnica.

Se pueden emplear materiales de tipo natural ó sintético para llevar a cabo la formación de la película de coacervado, lo que amplía grandemente la variedad de fármacos que puedan microencapsularse.

Por lo que respecta al tamaño de partícula, éste no es un factor limitante para utilizar ésta técnica, ya que pueden incluirse fármacos de diversos tamaños de partícula que van desde 2 a 2000 micrómetros, lo que permite también la inclusión de vehículos que debido a su elevada viscosidad, no puedan utilizarse en otras técnicas.

En cuanto al pH del fármaco, ésta técnica se restringe a materiales de naturaleza ácida como puede encontrarse en la literatura reportada al respecto; esto limita severamente el uso de ésta técnica.

Así mismo es muy importante señalar que el material de recubrimiento no deberá presentar afinidad por los grupos químicos del principio activo.

Respecto a los materiales empleados en ésta técnica, se puede observar, que son de una variedad tal que permite su adaptación a una gran gama de fármacos. Y la mayoría de ellos son materiales de fácil adquisición en la industria farmacéutica, como plastificantes, agentes tensoactivos y vehículos.

Se emplea un número reducido de materiales, facilitando su aplicación. Proporciona tiempos de liberación muy cortos, lo que restringe su uso a la vía de administración oral y/o su empleo como material de protección contra factores ambientales ó de protección química contra interacciones con otros fármacos.

Se puede decir que el equipo empleado en su elaboración es de uso común en la industria farmacéutica, lo que facilita la aplicación de la técnica. La única limitante es el uso de un agitador que permita controlar fácilmente la agitación del

sistema, lo que no presenta dificultad en cuanto a adquisición.

No se requieren instalaciones especiales, lo que incrementa las posibilidades de aplicación de la técnica.

## 7.2 COACERVACION COMPLEJA.

Tomando en cuenta que ésta técnica se basa en la neutralización de cargas opuestas de dos coloides que interactúan entre sí, se debe considerar como factor importante la carga eléctrica que presente el fármaco, ya que influye en la formación de la película de recubrimiento, por lo que los principios activos deberán presentar carácter casi neutro. Es importante que esté presente en forma de coloides disperso en el sistema de encapsulación.

La técnica presenta el inconveniente de basarse en la neutralización de cargas opuestas de dos coloides, lo que implica un mayor grado de dificultad en la elección de los coloides que darán origen a la película de recubrimiento, de tal manera que deberán efectuarse estudios tanto de compatibilidad de los coloides con el fármaco a encapsular, como del punto en el cual deberá llevarse a cabo dicha neutralización, motivo por el cual el fármaco deberá ser insoluble en la fase de coacervación. Además el sistema presenta dependencia del pH, ya que éste es responsable de efectuar la neutralización de las cargas de los coloides - formando así la película de recubrimiento sobre el núcleo. Este factor no deberá influir en la naturaleza del principio activo a encapsular, es decir, éste deberá ser estable al pH que se maneje en el sistema. El pH influye en otras características de las microcápsulas, como es la morfología de la película formada; el tamaño de partícula obtenido y el más importante que es el espesor de la película de recubrimiento, que puede afectar las características de liberación del fármaco que presenten las microcápsulas.

Otro inconveniente es que el tamaño de partícula y la morfología de las microcápsulas obtenidas dependen de la velocidad de agitación del medio de coacervación, lo que conduce a variaciones en la porosidad de la película y en el tiempo de liberación del fármaco. Debe procurarse que el tiempo del proceso de endurecimiento sea el correcto, ya que de éste también depende la porosidad que presente la película y el tiempo de liberación.

La técnica presenta la ventaja de poder emplear coloides naturales, lo que implica el asegurar la biodegradación de las microcápsulas en un período de tiempo más corto que el que presentan los materiales sintéticos.

Así mismo, pueden obtenerse tamaños de partícula tan

pequeños que se puedan usar para vía de administración tópica, obteniéndose amplios rangos en el tiempo de liberación del principio activo, que van de 2 a 24 horas.

Debido al periodo de tiempo tan variable que puede presentarse con éste tipo de recubrimiento, se puede emplear para proporcionar al núcleo, la característica de liberación controlada, así como protección contra condiciones del medio ambiente ó para prevenir incompatibilidades de otros materiales dentro de la misma forma farmacéutica.

Se usan vehículos oleosos, así como agentes tensoactivos, que amplían la gama de fármacos que se microencapsulan, ya que, no sólo se limita su uso a fármacos sólidos.

Emplea equipo de uso común en un laboratorio farmacéutico, sin hacer uso de instalaciones especiales, lo cual la hace una técnica de elección.

### 7.3 DISPERSION - EVAPORACION.

Ya que ésta técnica se basa en la evaporación del solvente de un polímero que se deposita sobre la superficie de la fase interna de una emulsión, el fármaco debe incluirse en dicha fase interna para lograr una microencapsulación homogénea y, así mismo, el fármaco sufra la menor disolución en la fase continua de la emulsión.

La técnica presenta la ventaja de poder microencapsular un fármaco, sin que haya una interacción entre el polímero formador de la película de recubrimiento y el principio activo que se va a microencapsular; no depende de la temperatura de evaporación del solvente, ya que para lograrlo puede hacerse uso de una eliminación del solvente mediante evaporación a presión reducida, lo que permite su aplicación a fármacos termolábiles; muestra una dependencia directa de la velocidad de liberación del fármaco, con respecto a la cantidad de polímero empleado para la formación de la película de recubrimiento, ya que el espesor, así como la porosidad de ésta dependen de la cantidad de polímero que interviene en su formación.

Mediante ésta técnica se pueden obtener microcápsulas de diferentes tamaños de partícula, dependiendo de la dispersión de la fase interna en la externa de la emulsión formada durante el proceso. Esto implica el poder emplearla en diversas formas farmacéuticas que van desde una tableta ó cápsula, a una suspensión parenteral. No depende tanto del pH del medio de formación ni del fármaco, ya que el polímero usado es inerte.

Emplea un número relativamente pequeño de materiales de fácil adquisición, pero de un costo considerable. Además existe una amplia variedad de polímeros formadores de la película de recubrimiento, que pueden adaptarse con relativa facilidad para un fármaco específico. Muestra periodos de

liberación muy amplios, lo que facilita el uso de la técnica tanto en la elaboración de microcápsulas para liberación controlada, como para protección del fármaco contra las condiciones ambientales como: luz, humedad, ó para evitar incompatibilidades con otro tipo de principios activos.

Los fármacos ideales para microencapsularse por este método deben ser de carácter neutro y sobre todo, insolubles en la fase continua de la emulsión formada, ya que de lo contrario, quedará incluido en la película lo que hará que el tiempo de liberación obtenido no sea uniforme, ni se pueda controlar.

Esta técnica presenta la desventaja de necesitar equipo e instalaciones sofisticadas por el manejo de solventes, además que la inversión para el equipo es muy elevada.

#### 7.4 POLIMERIZACION INTERFACIAL.

Considerando que esta técnica se basa en la interacción de dos monómeros disueltos, cada uno en una fase distinta, para posteriormente dar lugar a una emulsión; se puede pensar que el fármaco pueda integrarse a la fase que más convenga para que sufra la menor disolución en la fase opuesta y los rendimientos sean los apropiados.

La técnica tiene el inconveniente de que los grupos reactivos de los monómeros pueden interaccionar con los grupos funcionales de los fármacos ocasionando la alteración de los mismos, por lo que debe estudiarse que no exista incompatibilidad monómero - fármaco. Presenta una dependencia en cuanto a la temperatura del sistema y a la agitación del mismo, ocasionando variaciones en el tamaño de partícula de la microcápsula; puede provocar la formación de aglomerados e influye en la velocidad de polimerización pudiendo ocasionar que esta sea tan rápida que no permita la completa formación de las microcápsulas ó que, debido a que se encapsule un fármaco termolábil, deba emplearse una temperatura baja y el proceso se prolongue por periodos de tiempo demasiado largos.

Con una rápida polimerización, se obtienen películas muy porosas y una rápida liberación del fármaco. Una polimerización lenta lleva a la formación de películas poco porosas capaces de liberar al fármaco tan lentamente como se desee.

La concentración de los monómeros empleados es el factor que determine la magnitud de la polimerización, espesor y porosidad de la película.

Presenta la ventaja de obtener tamaños de partícula tan pequeños, que se pueden administrar por vía intravenosa sin riesgo de trombosis y haciendo que el medicamento actúe más rápido. El pH del fármaco, afecta su liberación, ya que por afinidad por los grupos químicos de la película de

recubrimiento, se puede, parcialmente controlar su velocidad de liberación.

Emplea materiales muy reactivos, de tal forma que se tiene el riesgo que alguno de éstos interactúe con el principio activo, inactivándolo.

Proporciona tiempos de liberación hasta de 40 días, habilitando a las microcápsulas como transporte de enzimas ó sustancias como insulina, etc..

Esta técnica tiene la ventaja de poderse aplicar a fármacos ácidos ó neutros, solubles ó insolubles en agua, ya sea en forma de partículas dispersas ó bien material biológico.

Por lo que respecta al equipo, éste es muy sofisticado así como sus instalaciones, lo que hace a ésta técnica ser altamente costosa.

#### 7.5 RECUBRIMIENTO EN BOMBO.

Esta técnica se basa en la aplicación de una película de recubrimiento sobre una matriz, se puede pensar que el fármaco pueda incluirse adherido a la superficie de matrices inertes ó bien disuelto y constituido en la propia matriz; asegurando de ésta manera su uniformidad en la dosificación.

Dependiendo de las características químicas y físicas del principio activo, debe elegirse un material para la película capaz de protegerlo, y de brindar un tiempo de liberación apropiado, sin inactivarlo.

Como inconveniente, presenta una gran variedad de parámetros que afectan tanto las características físicas como la liberación del fármaco.

Existe influencia de la temperatura sobre el tiempo de liberación, ya que una temperatura elevada rompe la película de recubrimiento, eliminando sus propiedades. Una baja temperatura incrementa el tiempo de aplicación de la película, prolongando inútilmente el proceso de microencapsulación.

El tamaño de partícula de la matriz inerte influye en la uniformidad del tiempo de liberación obtenido por las microcápsulas, ya que un grán tamaño de partícula ocasiona la formación de protuberancias en la superficie de las microcápsulas, afectando el depósito de la película, por otro lado, un tamaño pequeño fomenta la formación de cargas estáticas que rechazan al fármaco.

La cantidad de polvos influye en la dosificación del principio activo, ya que ocasiona que éste no se adhiera en la proporción adecuada, dando origen a la formación de aglutinados.

La carga inadecuada del bombo ocasiona la formación de aglomerados y lleva a un crecimiento no uniforme de los núcleos y por tanto de las microcápsulas.

La técnica tiene la propiedad de poder microencapsular

materiales solubles ó insolubles en agua, líquidos ó sólidos, volátiles, termolábiles, etc..

La concentración de la solución de polímero aplicada determina las características de la película de recubrimiento, en cuanto a protección del fármaco y/o su liberación.

Mediante ésta técnica se obtienen microcápsulas de un tamaño de partícula considerablemente grande, lo que no permite su administración por vía intravenosa.

Se pueden microencapsular una amplia variedad de fármacos, tanto ácidos como básicos; líquidos ó sólidos.

La técnica emplea una gran variedad de materiales, aparte del polímero de recubrimiento, lo que la hace más versátil.

Presenta la ventaja de poder emplear polímeros tanto solubles en agua como en solventes orgánicos.

Cabe mencionar que se obtienen buenos tiempos de liberación que van desde escasos minutos hasta 7 días, lo que permite que ésta técnica pueda emplearse desde protección del fármaco contra condiciones ambientales, hasta para obtener una liberación de tipo programado.

Presenta la ventaja de emplear equipos é instalaciones de uso común en un laboratorio farmacéutico, por lo que la hace una técnica de mayor elección.

	COACERVACION SIMPLE.	COACERVACION COMPLEJA.	DISPERSION / EVAPORACION.	POLIMERIZACION INTERFACIAL.	REUBRINDIMIENTO EN BOMBO.
BASE TECNICA	Depósito de la película de recubrimiento por formación de coloides, alrededor de las partículas de un fármaco disperso. El depósito se lleva a cabo por fenómenos de deshidratación ó reecación de solvente, debido a adición de agentes con gran afinidad por él mismo.	Formación de coacervados por neutralización de cargas, con la cual, dos coloides interactúan por variación del pH del sistema. El fármaco se encuentra disperso en uno de los dos coloides.	El polímero se encuentra disuelto en la fase externa de una emulsión. El polímero se deposita sobre la superficie de la fase interna, la cual contiene al fármaco, por evaporación del solvente del polímero.	Polimerización de varios monómeros en la interfase de una emulsión, encapsulando la fase dispersa. El polímero se forma por la interacción de dos  tos, uno en cada fase. El fármaco se encuentra disuelto ó disperso, en la fase dispersa.	Aplicación de una película de recubrimiento, por aspersión, sobre matrices que contienen al fármaco adherido a su superficie.
VARIABLES	Temperatura: Influye en el tamaño de partícula del producto final, en el espesor de la película y en el tiempo de liberación del fármaco.	pH: Influye en el espesor de la película, y en la forma de la microcápsula.  Temperatura: Influye en la porosidad y forma de la película.	Temperatura: Influye en la velocidad de formación de la película.  Cantidad de polímero disuelto: Influye en el espesor de la película; en el tiempo de liberación del núcleo y en la porosidad de la película.	Temperatura: Influye en el tamaño de partícula final, por afectar la velocidad de polimerización.  Agitación: Afecta el tamaño de partícula de las microcápsulas obtenidas.	Uniformidad de Partícula. Da lugar a la formación de aglomerados y variación en la dosis por depósito no uniforme.  Humedad: En los núcleos, provoca variación de la forma y dosis del fármaco.
MAS IMPORTANTES	Agitación: Influye en el tamaño de partícula y en la formación de aglomerados.	Endurecimientos: Influye en la porosidad y tamaño de partícula de	la microcápsula.		Bombo: Provoca crecimiento no uniforme de los núcleos.  Velocidad de Evaporación: Ocasiona variación en la forma y dosis del fármaco.

	CONSERVACION SIMPLE.	CONSERVACION COMPLEJA.	DISPERSION / EVAPORACION.	POLIMERIZACION INTERFACIAL	RECUBRIMIENTO EN POROS.
EQUIPO	Mortajas Agitadores Filtros Micronizadores Hornos	Filtros Hornos Micronizadores Mortajas Agitadores	Reactores Agitadores Filtros Homogenizadores Micronizadores	Mortajas Agitadores Homogenizadores Hornos Micronizadores	Bombos Mortajas Micronizadores Agitadores Hornos Equipo de aspersión
MATERIALES	Coloides Vehiculos Aditivos Tensioactivos Plasticantes Endurecedores Emulsificadores	Coloides Vehiculos Aditivos Tensioactivos Endurecedores	Policeros Solventes Emulsificantes Vehiculos	Monoceros Fases inmiscibles Acortiguador de pH Catalizadores Aceleradores Emulsificadores	Matrices inertes Lubrificantes Adhesivos Materiales de engrosamiento Policeros Solventes orgánicos
PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	Disolución Tamaño de partícula Porosidad Fármaco total Espesor de la membrana Tiempo de liberación	Disolución Fármaco total Espesor de la membrana Tiempo de liberación Porosidad	Disolución Tamaño de partícula Tiempo de liberación Fármaco total Porosidad	Disolución Espesor de la membrana Fármaco total Permeabilidad Tiempo de liberación Tamaño de partícula	Disolución Tamaño de partícula Fármaco total Tiempo de liberación
TAMANO DE PARTICULA OBTENIDO	2 a 2000 $\mu$ m	1 a 715 $\mu$ m	270 a 10000 $\mu$ m	0.1 a 300 $\mu$ m	1000 a 2000 $\mu$ m
CINETICA DE LIBERACION OBTENIDA	Orden cero	Orden cero	Orden cero	Orden cero	Orden cero
TIEMPO DE LIBERACION DEL FARMACO	de 1 a 6 horas	de 2 a 23 días	de 2 a 28 días	de 4 a 40 días	de 1 a 12 horas



CARACTERISTICAS DEL FARMACO	CONSERVACION SIMPLE	CONSERVACION COMPLEJA	DISPERSION / EVAPORACION	POLIMERIZACION INTERFACIAL	RECUBRIMIENTO EN BOMBO
PROPIEDADES FISICAS	Sólido disperso ó líquido soluble ó insoluble en la fase de conservación.	Sólido disperso ó líquido insoluble en la fase de conservación.	Líquido ó sólido soluble en la fase interna de la emulsión.	Líquido ó sólido de un tamaño de partícula definido.	Sólido de un tamaño de partícula definido (micro-nizado).
CARACTERISTICAS ACIDO - BASE	Acido	Acido ó neutro	Neutro	Acido ó neutro	Acido, básico ó neutro
SOLUBILIDAD EN AGUA	Soluble	Soluble ó insoluble	Insoluble	Soluble	Soluble ó insoluble

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CAPITULO VIII

## CONCLUSIONES.

Considerando las bases expuestas durante la revisión de las técnicas de fabricación de microcápsulas, se puede concluir lo siguiente:

1.- La tecnología como tal es un grán adelanto en el proceso de dosificación de fármacos, ya que presenta una grán variedad de alternativas de aplicación, en las que pueden microencapsularse la mayoría de los fármacos existentes.

2.- La posibilidad de brindar una liberación controlada del fármaco, hace alcanzar uno de los principales objetivos de la terapéutica, que es mantener niveles de concentración dentro del índice terapéutico, sin alcanzar niveles tóxicos ó tan bajos que impidan el efecto terapéutico. De ésta manera, la liberación controlada del fármaco se presenta como una ventaja sobre otras formas de dosificación, las cuales, para mantener niveles terapéuticos adecuados, necesitan de una administración a intervalos de tiempo más reducidos.

3.- La técnica, aparte de alcanzar los beneficios de una liberación controlada, permite lograr la conjugación de varios fármacos, aunque reactivos entre si, en una misma forma de dosificación, sin presentar riesgos de incompatibilidad entre ellos.

Así mismo, es muy efectiva para lograr el abatimiento de características indeseables de ciertos fármacos como el evitar olores y sabores desagradables, incompatibilidades contra la luz, el aire, la humedad, etcétera. Se puede emplear en el implante de células funcionales sin tener el riesgo de rechazo inmunológico.

4.- La elección entre distintas técnicas, estará sujeta al objetivo final de la microencapsulación, esto es, si se requieren períodos largos ó cortos de liberación; si se necesita para la eliminación de incompatibilidades entre constituyentes de una formulación; si se requiere en la eliminación de características indeseables de los medicamentos, etcétera.

5.- Una de las limitantes fundamentales de ésta

tecnología es la repetitividad de resultados de lote a lote, en cuanto a tiempo de liberación, debido a variaciones en temperatura, humedad ambiental, tiempos y velocidades de agitación, etc., y a diferencias de las materias primas.

6.- La elegibilidad de la técnica queda sujeta a otro tipo de variables, como lo es la facilidad del uso de la misma. Así, se plantea la sistematización de los procesos para poder lograr la reproducibilidad de las características de las microcápsulas, sin la dependencia de la variable humana, durante su elaboración.

Otro factor fundamental, es contar con el equipo necesario para implementar el tipo de técnica, así como la facilidad y costo adecuado en la adquisición de las materias primas que intervienen en la elaboración de las microcápsulas.

7.- La elección de la técnica empleada queda restringida a los inconvenientes de cada uno de los procesos, como pueden ser mermas, variaciones en la dosificación, alteración de las propiedades del fármaco debidas a la reactividad entre constituyentes del sistema de microencapsulación, inactivación ó pérdida de actividad terapéutica por variabilidad del proceso, uniformidad de las características físicas (tamaño de partícula, porosidad y permeabilidad) de las microcápsulas obtenidas, etc..

8.- Puede considerarse de mayor elección aquella técnica que presente el menor número de variables, mayor facilidad en la adquisición de materias primas, menor costo en cuanto a materiales y equipo, mayor control de su proceso y que presente mejor reproducibilidad de resultados.

## BIBLIOGRAFIA.

A continuación se enlista la bibliografía empleada a lo largo del presente trabajo, en orden progresivo de aparición.

- 1.- U.S. Patent 312,041  
Feb. 1885
- 2.- J.E. Vandegaer  
Microencapsulation Processes and Applications  
Plenum, New York, 1974.
- 3.- Australian Patent 109,438  
Jan. 1940.
- 4.- U.S. Patent 2,390,088  
Dec. 1945.
- 5.- Asociación Farmacéutica Politécnica.  
Curso de Actualización sobre Tecnología Farmacéutica, 1984.
- 6.- U.S. Patent 2,738,303  
Mar. 1956.
- 7.- U.S. Patent 2,853,420  
Sept. 1958.
- 8.- E.L. Wittbecken y P.W. Morgan  
Interfacial polycondensation I  
J. Polym. Sci., 40: 289 - 297 (1959).
- 9.- J.G. Wagner, W. Veldkamp y S. Long.  
Enteric coatings IV. In vivo testing of granules  
and tablets coated with styrene - maleic acid  
copolymer.  
J. Amer. Pharm. Ass. Sci., 49: 128 - 132, (1960).
- 10.- E. Rosen, T Ellison.  
Comparative study in man and dog of the absorption  
and excretion of dextroamphetamine - <sup>14</sup>C sulfate  
in sustained - release and non sustained - release  
dosage forms.  
J. Pharm. Sci., 56: 365 - 369 (1967).

- 11.- U.S. Patent 3,081,233  
Mar. 1963.
- 12.- N. Tanaka, S. Takino y I. Utsumi.  
A new oral gelatinized sustained - release dosage  
form.  
J. Pharm. Sci., 52: 664 - 667 (1963).
- 13.- U.S. Patent 3,080,294  
Mar. 1963.
- 14.- U.S. Patent 3,119,742  
Jan. 1964.
- 15.- L.A. Luzzi y P.J. Gerraughty.  
Effects of selected variables on the extracta-  
bility of oils from coacervate capsules.  
J. Pharm. Sci., 53: 429 - 431 (1964).
- 16.- R.E. Phares y G.J. Sperandio.  
Coating pharmaceuticals by coacervation.  
J. Pharm. Sci., 53: 515 - 518 (1964).
- 17.- U.S. Patent 3,146,167  
Aug. 1964.
- 18.- U.S. Patent 3,220,925  
Nov. 1965.
- 19.- U.S. Patent 3,275,519  
Sept. 1966.
- 20.- T.M.S. Chang y M.J. Poznansky.  
Semipermeable aqueous microcapsules (artificial  
cells) V. Permeability characteristics.  
J. Biomed. Mater. Res., 2: 187 - 199 (1968).
- 21.- L.A. Luzzi, M.A. Zoglio y H.V. Manding.  
Preparation and evaluation of the prolonged  
release properties of nylon microcapsules.  
J. Pharm. Sci., 59: 338 - 341 (1970).
- 22.- U.S. Patent 3,492,397.  
Jan. 1970.
- 23.- U.S. Patent 3,520,970.  
Jul. 1970.
- 24.- U.S. Patent 3,523,906.  
Aug. 1970.

- 25.- J.R. Nixon y S.E. Walker.  
The in vitro evaluation of gelatin coacervate microcapsules.  
J. Pharm. Pharmacol. 23: 1475 - 1495 (1971).
- 26.- T.M.S. Chang  
The in vivo effects of semipermeable microcapsules containing L - asparaginase on 6C3 HED lymphosarcoma.  
Nature 229: 117 - 118 (1971).
- 27.- S.M. Moratada.  
Preparation of ethyl cellulose microcapsules using the complex emulsification method.  
Pharmazie 37: 427 - 429 (1982).
- 28.- Patrick B. Deasy  
Microencapsulation and Related Processes.  
Marcel Dekker Inc. 1984.
- 29.- T. Zoltan, R Kevin y R. Kathryn.  
Use of microspheres to direct the cytotoxic action of adriamycin to the cell surface.  
Microspheres drug therapeutic 139 - 149.  
David Stanley. 1984.
- 30.- N. Willmott, J. Cummins y A.T. Florence.  
Adriamycin - loaded albumin microspheres: preparation, in vivo distribution and release in the rat.  
Biopharm. Drug Dispos. 6(1) 91 - 104 (1985).
- 31.- N. Willmott, H.M.H. Kamel, J. Cummins, J.F. Stuart y A.T. Florence.  
Adriamycin - loaded albumin microspheres: lung entrapment and fate in the rat.  
Microspheres Drug Ther.: Pharm. Immunol.. 1984.
- 32.- G. Shigeru, U. Takahiro y A. Toshinobu.  
Preparation and biopharmaceutical evaluation of microcapsules of ampicillin.  
J. Pharmacobio - Dyn. 8(4) 270 - 277 (1985).
- 33.- M. Smejima, G. Hirata y Y. Koida.  
Studies on microcapsules. Part I. Role and effect of coacervation inducing agents in the microencapsulation of ascorbic acid by a phase separation method.  
Chem. Pharm. Bull. 30: 2894 - 2899 (1982).

- 34.- H. Takenaka, Y. Kawashima, Y. Chicamatsu y Y. Ando  
Mechanical properties, dissolution behavior and  
stability to oxidation of L - ascorbyl monoester-  
ate microcapsules prepared by a spray drying  
polycondensation technique.  
Chem. Pharm. Bull. 30: 2189 - 2195 (1982).
- 35.- E. Peter y S. Ingvar  
Acrylic microspheres in vivo VI: antitumor  
effect of microparticles with immobilized  
L - asparaginase against 6C3HED lymphoma.  
J. Pharm. Sci. 72(6) 654 - 658 (1983).
- 36.- M.H. El-Shaboury y A.H. Abdel-Gawad.  
Influence of microcapsule size on the  
bioavailability of acetylsalicylic acid (ASA)  
from ethylcellulose microcapsules.  
J. Drug. Res. 14(1 - 2) 16 - 18 (1983).
- 37.- W.J. Thiel y L.T. Nguyen.  
The production of granules and microcapsules  
containing 2 - 5  $\mu$ m particles by fluidized bed  
processing of ordered powder mixtures.  
Chem. Eng. Conf., 11th 621 - 628 (1983).
- 38.- S. Benita.  
Kinetic model identification of drug release  
from microcapsules using the nonlinear regression  
search procedure.  
Appl. Biochem. Biotechnol. 10: 255 - 258 (1984).
- 39.- J. Sjovall.  
Correlation between the bioavailability of micro-  
encapsulated bacampicillin hydrochloride in sus-  
pension and in vitro microcapsule.  
J. Pharm. Sci. 73: 141 - 145. (1984).
- 40.- J.W. McGinity, A. Martin, G.W. Cuff y A. Combs.  
Influences of matrices on nylon - encapsulated  
pharmaceuticals.  
J. Pharm. Sci. 70:(4) 372 - 375 (1981).
- 41.- A.A. El-Sayed, A.A. Badawi y A.M. Fouli.  
Effect of solvent used in the preparation of  
solid dispersions and microcapsules on the disso-  
lution of drugs.  
Pharm. Acta Helv. 57(2) 61 - 64 (1982).

- 42.- V. Didmar, I. Jalsenjak y T. Kondo.  
Influence of drug partition coefficient and pH value of skin solution on the permeability from porous thick-walled ethylcellulose microcapsules.  
J. Pharm. Pharmacol. 35: 482 - 485 (1983).
- 43.- R.G. Gupta y B.C. Rao.  
Microencapsulation of vitamin B - 12 by emulsion technique.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 11(1) 41 - 53 (1985).
- 44.- E. Piskin, C. Cakmakli, V. Evren, y M. Mutlu.  
Preparation of polyethylene glycol (PEG) coatings for microencapsulation of charcoal.  
Appl. Biochem. Biotechnol. 10: 183 - 92 (1984).
- 45.- N. Mason, C. Thies y T.C. Cicero.  
In vivo and in vitro evaluation of a microencapsulated narcotic antagonist.  
J. Pharm. Sci. 65(6) 847 - 50 (1976).
- 46.- I.I. Gracheva, R.B. Aisina, N.F. Kazanskaya y N.B. Demina.  
Preparation of acethylphtalylcellulose microcapsules containing levomycetin.  
Pharm. Chem. J. 15: 815 - 18 (1972).
- 47.- J.R. Nixon  
In vitro and in vivo release of microencapsulated chlorothiazide.  
J. Pharm. Sci. 70: 376 - 78 (1981).
- 48.- K. Yokoyama, H. Okamoto, N. Watanabe, T. Suyama y Y. Mizushima.  
Development of a corticosteroid incorporated in lipid microspheres (liposteroid).  
Drug. Exp. Clin. Res. 11(9) 611 - 20 (1985).
- 49.- L. Oner, H.S. Yalabik-Kas y A.A. Hincal.  
Formulation and release of dihydralazine sulfate from tabletted microcapsules.  
J. Microencapsulation 1(2) 123 - 30 (1984).
- 50.- K. Juni, K. Mori y M. Akagi.  
Preparation and evaluation in vitro and in vivo of polyactic acid microspheres containing --doxorubicin.  
Chem. Pharm. Bull. 33(1) 313 - 18 (1985).



- 51.- L. Si-nang, P.F. Carlier y P. Delort.  
Determination of coating thickness of microcapsules and influence upon diffusion.  
J. Pharm. Sci. 62(3) 452 - 55 (1973).
- 52.- Fr. Patent 2,522,986  
Sept. 1983.
- 53.- T. Ishizaka y M. Koishi  
In vitro drug release from egg albumin microcapsules.  
J. Pharm. Sci. 72: 1057 - 061 (1983).
- 54.- J. Merkle y A. Speiser.  
Preparation and in vitro evaluation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules.  
J. Pharm. Sci. 62: 1444 - 48 (1973).
- 55.- Y. Ohara, M Arakawa, T. Kondo y K.B. Lee.  
Preparation of ethylcellulose/polystyrene composite microcapsules of two-phase structure and permeability of the microcapsule membranes towards phenobarbital.  
J. Membr. Sci. 28(1) 1 - 9 (1985).
- 56.- J.R Nixon y G.A. Agyilirah  
Effect of polyisobutylene on the properties of ethyl cellulose-walled microcapsules of phenobarbitone sodium.  
Acta Pharm. Technol. 28:137 - 140 (1982).
- 57.- C. Vuellmy, P. Speiser y M. Soliva.  
Microencapsulation of phenobarbital by spray polycondensation.  
J. Pharm. Sci. 66 (5) 631 - 34 (1977).
- 58.- I. Jalsenjak, F. Constantia y J.R. Nixon.  
The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethyl cellulose microcapsules.  
J. Pharm. Pharmacol. 28: 912 - 14 (1976).
- 59.- J.S. Rowe y J.F. Carles.  
Influence of the microcapsule wall on the assay of indomethacin microcapsules in the presence of antacids-implications for product stability.  
Int. J. Pharm. 13: 313 - 20 (1983).

- 60.- Y. Pongpaibul, J.C. Price y W.C. Whitworth.  
Preparation and evaluation of controlled release  
indomethacin microspheres.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 10(10) 1597 - 616 (1984).
- 61.- Y. Mizushima, Y. Wada, Y. Etho y K. Watanabe.  
Antiinflammatory effects of indomethacin ester  
incorporated in a lipid microsphere.  
J. Pharm. Pharmacol. 35(6) 389 - 9 (1983).
- 62.- J. Senjkovic y I. Jalsenjak.  
Effect of capsule size and membrane density on  
the permeability of ethyl cellulose  
microcapsules.  
Pharm. Acta Helv. 57(1) 16 - 19 (1982).
- 63.- J.P. Benoit, S. Benita, F. Puisieux y C. Thies.  
Stability and release of kinetics of drugs incor-  
porated within microspheres.  
Microspheres Drug Ther. 91 - 102 (1984).
- 64.- M.C. Bissery, F. Valeriot y C. Thies.  
In Vitro and in vivo evaluation of CCNU-loaded  
microspheres prepared from poly (+/-)-lactide)  
and poly( $\beta$ -hydroxybutyrate).  
Microspheres Drug Ther. 217 - 27 (1984).
- 65.- S. Fujimoto, F. Endoh, A. Miyakawa y H. Suzuki.  
Continued in vitro and in vivo release of an  
antitumor drug from albumin microspheres.  
Experientia 39(8) 913 - 16 (1983).
- 66.- R. Nemoto y T. Kato.  
Microencapsulation of anticancer drug for intra-  
arterial infusion, and its clinical applications.  
Microspheres Drug Ther. 229 - 43 (1984).
- 67.- D.J. Burgess y J.E. Carless.  
Manufacture of gelatin/gelatin coacervate micro-  
capsules.  
Int. J. Pharm. 27(1) 61 - 70 (1985).
- 68.- K.F.R. Chowday, K.V. Murty y A. Sri Rama.  
Preparation and evaluation of glyceryl  
monostearate microcapsules of nitrofurantoin.  
Indian Drugs. 22(11) 572 - 5 (1985).

- 69.- H.W. Jun y J.W. Lai.  
Preparation and in vitro dissolution tests of egg albumin microcapsules of nitrofurantoin.  
Int. J. Pharm. 16: 65 - 77 (1983).
- 70.- H.S. Yalabik Kas.  
Microencapsulation and in vitro dissolution of oxazepam from ethyl-cellulose microcapsules.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 9: 1047 - 1060 (1983).
- 71.- V. Vidmar, A. Smicic-Bubalo, I Jalsenjak.  
Poly(lactic acid) microencapsulated oxytetraciline; in vitro and in vivo evaluation.  
J. Microencapsulation. 1(2) 131 - 6 (1984).
- 72.- Newton, Mullen y Becker.  
Characteristics of medicated and unmedicated microglobules recovered from complex coacervates of gelatin-acacia.  
J. Pharm. Sci. 9, 1327 - 30 (1977).
- 73.- M. Donbrow, S. Benita y A. Hoffman.  
Microencapsulation of dichromate and paracetamol with eudragit retard polymers using phase separation by nonsolvent addition.  
Appl. Biochem. Biotechnol. 10 245 - 9 (1984).
- 74.- Luzzi and Gerraughty  
Effects of selected variables on the microencapsulation of solids.  
J. Pharm. Sci. 56: 634 - 38 (1967).
- 75.- W.M. Hou, S.Miyazaki y M. Takada.  
Pharmaceutical application of biomedical polymers. Part. XIII. Controlled release of pilocarpine hydrochloride from ethylene-vinyl alcohol copolymer matrixes.  
Chem. Pharm. Bull. 33(3) 1242 - 48 (1985).
- 76.- T. Harmia y P. Speiser.  
Nanoparticles as drug carriers for pilocarpine.  
Biopharm. Pharmacokinet, Eur. Congr., 2nd. 1, 268 - 71 (1984).
- 77.- M.S. Harris.  
Preparation and release characteristics of potassium chloride.  
J. Pharm. Sci. 70, 391 - 94. (1981).

- 78.- Eur. patent. 102,265.  
Jul. 1982.
- 79.- D. Szretter y Z. Zakrzewzly .  
Microencapsulation of riboflavin by dispersion  
congelating technique or by simple coacervation.  
Farm. Pol. 40(5) 275 - 9 (1984).
- 80.- S. Benita y M. Donbrow .  
Effect of polyisobutylene on ethyl cellulose -  
walled microcapsules: Wall structure and  
thickness of salicylamide and theophylline micro-  
capsules.  
J. Pharm. Sci. 71 (2) 205 - 10 (1982).
- 81.- A.M. Foul, A.A. El-Sayed y A.A. Badawi.  
Release of drugs from microcapsules of methacry-  
late polymers.  
Int. J. Pharm. 14(1) 95 - 102 (1983).
- 82.- B. Kiran y V. Padma.  
pH sensitive microcapsules for drug release  
J. Pharm. Sci. 71 (8) 960 - 2 (1982).
- 83.- I. Jalsenjak y t. Kondo.  
Effect of capsule size on permeability of gelatin  
- acacia microcapsules toward sodium chloride.  
J. Pharm. Sci. 70, 456 - 57 (1981).
- 84.- M.A. ElEgkey y N.A. ElGindy.  
Carbopol-gelatin coacervation and drug microen-  
capsulation.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 9(5) 895 - 908 (1983).
- 85.- D. Szretter y Z. Idzislaw.  
Preparation of thiamin nitrate microcapsules.  
Acta Pol. Pharm. 41 (2) 241 - 7 (1984).
- 86.- Y. Kawashima, S.Y. Lin y H. Takenaka.  
Polymorphism and drug release behavior of spray  
dried microcapsules of sulfamethoxazol with poly-  
saccharide gum and colloidal silica.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 9: 1445 - 63 (1983).
- 87.- H. Takenaka y Y. Kawashima.  
Micrometrics properties of sulfamethoxazole micro-  
capsules prepared by gelatin-acacia coacervation.  
J. Pharm. Sci. 69 513 - 16 (1980).

- 88.- A. Devay y I. Raci.  
Examination of parameters determining particle size of sulfamethoxazole microcapsules prepared by a new melt dispersion method.  
Pharm. Ind. 46(1) 102 - 103 (1984).
- 89.- H. Takenaka, Y. Kawashima y S.Y. Lin.  
Polimorphism of spray-dried microencapsulated sulfamethoxazole with cellulose acetate phthalate and colloidal silica, montmorillonite or talc.  
J. Pharm. Sci. 70(11), 1256 - 60 (1981).
- 90.- S. Benita y M. Donbrow.  
Release kinetics of sparingly soluble drugs from ethylcellulose walled microcapsules: theophylline microcapsules.  
J. Pharm. Pharmacol. 34: 77 - 82 (1982).
- 91.- M. El Samaligy.  
Polyacrylamide microbeads, a sustained release drug delivery system.  
Int. J. Pharm. 13: 23 - 34 (1982).
- 92.- H.J. Krause y P. Rohdewald.  
Preparation of gelatin nanocapsules and their pharmaceutical characterization.  
Pharm. Res. (5) 239 - 43 (1985).
- 93.- Siddiqui y Taylor.  
Physical factors affecting microencapsulation by simple coacervation of gelatin.  
J. Pharm. Pharmacol. 35, 70 - 73 (1983).
- 94.- Nicolayev y Rao.  
Effect of plasticizers on some physical properties of gelatin coacervate microcapsules.  
Indian J. Pharm. Sci. 45, 84 - 88 (1984).
- 95.- P.L. Madan.  
Chlorofibrate microcapsules: preparation and release rate studies.  
J. Pharm. Sci. 65 (10) 1476 - 79 (1976).
- 96.- P.L. Madan.  
Chlorofibrate microcapsules II: effect of wall thickness on release characteristics.  
J. Pharm. Sci. 70 430 - 33 (1981).

- 97.- F.L. Madan.  
Microencapsulation of a wall solid: wall thickness and surface appearance studies.  
J. Pharm. Sci. 63. (2) 280 - 84 (1974).
- 98.- P.L. Madan y Luzzi.  
Factors influencing microencapsulation of a waxy solid by complex coacervation.  
J. Pharm. Sci. 61 1586 - 88 (1972).
- 99.- Jpn. patent. 57,171,432.  
Oct. 1982.
- 100.- Jpn. Patent. 8,115,835.  
Feb. 1981.
- 101.- Thies.  
Biomedical application of microencapsulation.  
53- 74. (1984).
- 102.- N. Wakiyama y K. Juni.  
Influence of the physicochemical properties of polylactic acid on the characteristics and in vivo release patterns of polylactic acid microspheres containing local anesthetics.  
Chem. Pharm. Bull. 30: 2621 - 28. (1982).
- 103.- U.S. Patent. 3,960,757  
Jun. 1976.
- 104.- U.S. Patent. 4,503,161  
Mar. 1985.
- 105.- A. Bjedzky, A. Kwasek y S. Szychaj.  
Hollow glass microspheres as fillers for thermo-setting plastics.  
Kunststoffe. 75(7) 421 - 4 (1985).
- 106.- N. J. Morris y B. Warbuton.  
Three-ply walled w/o/w microcapsules formed by a multiple emulsion technique.  
J. Pharm. Pharmacol. 34, 457 - 79 (1982).
- 107.- M. Arakawa y T. Kondo.  
Preparation of hemolysate-loaded poly(N<sup>o</sup>, N<sup>o</sup> - L - lysinediylterphtaloyl) nanocapsules.  
J. Pharm. Sci. 70(4) 354 - 57 (1981).

- 108.- M. Regina Brophy y F.B. Deasy.  
Influence of coating and core modifications on  
the in vitro release of methylene blue from ethyl  
cellulose microcapsules produced by pan coating  
procedure.  
J. Pharm. Pharmacol. 33: 495 - 99 (1981).
- 109.- U.S.P. XXII  
Dissolution Test  
United States Pharmacopeial Convention Inc.  
p. 157B (1989).
- 110.- J.D. Schew, G.J. Sperandio y S.M. Shaw.  
Use of microcapsules as timed-release parenteral  
dosage form: application as radiopharmaceutical  
imaging agent.  
J. Pharm. Sci. 66(2) 172 - 77 (1977).
- 111.- M. T. Morales Delgado.  
Estudio del efecto de la concentración de  
sustancias de recubrimiento sobre la velocidad de  
liberación de fármacos en microesferas.  
Tesis 1985 U.N.A.M.
- 112.- V. Vidmar, I. Jalsenjak y T. Kondo.  
Volume of water - filled pores in the ethyl  
cellulose membrane and the permeability of micro-  
capsules.  
J. Pharm. Pharmacol. 34, 411 - 14 (1982).
- 113.- T. Kondo.  
Methods of evaluation of physical properties in  
the membrane of microcapsules.  
Membrane. 6(3) 159 - 67 (1981).
- 114.- J.R. Nixon.  
Release characteristics of microcapsules.  
Biomedical applications of microencapsulation.  
C.R. Press. 1984.
- 115.- M.T. Toral.  
Fisicoquímica de superficies y sistemas  
dispersos.  
Urmo Bilbao 1973.
- 116.- A. Sanroma Nicolán.  
Cinética de coloides, física, química y técnica.  
James W. Mc. Bain. 1970

- 117.- G.M. Barrow.  
Química física  
New York 1977.
- 118.- R. Chang.  
Physical chemistry with applications to biological  
systems.  
Mc. Millan Publications 1977.
- 119.- A.N. Martín.  
Principios de fisicoquímica para farmacia y  
biología.  
Ed. Alhambra, Madrid 1967.
- 120.- Jpn. Patent. 61,281,137  
Dec. 1986.
- 121.- Jpn. Patent. 63,030,583.  
Feb. 1988.
- 122.- L.S. Astakhov, V.G. Borban, Y V.A. Polyakov.  
Cyclic rigidity and durability of glass sphere-  
reinforced polyesters.  
Plast. Massy. (10) 58 1985.
- 123.- Brenntag L.T.D.  
Fillite - a lightweigh hollow microsphere:  
Applications in paint and resins.  
Paint. Resin. 55(2) 18 - 20 (1985).
- 124.- Brit. Patent. 2.144 141.  
Feb. 1985.
- 125.- U.S. Patent. 4,528,354.  
Jul. 1985.
- 126.- Jpn. Patent. 59, 125,977  
Jul. 1984.
- 127.- Jpn. Patent. 62,172,073  
Jul. 1987.
- 128.- Jpn. Patent 62,122,750  
Jun. 1987.
- 129.- Jpn. Patent 62,122,751  
Jun. 1987.



- 130.- Jpn. Patent 62,289,684  
Dec. 1987.
- 131.- Jpn. Patent 62,79,279  
Apr 1987.
- 132.- Eur. Patent. 120, 849  
Nov. 1984.
- 133.- T. Ohtsubo, S. Tsuda, H. Kawada, Y. Manabe y  
N. Kishibuchi.  
Fenitrothion microcapsule. II. formulation  
factors of the fenitrothion microcapsule  
influencing the residual efficacy against the  
German cockroach.  
Nippon Noyaku Gakkaishi 12(1) 43 - 7 (1987).
- 134.- S. Tsuda, T. Ohtsubo, H. Kawada, Y. Manabe y  
N. Kishibuchi.  
Studies on fenitrothion microcapsule. I. a way  
of action of the fenitrothion microcapsule as a  
residual cockroach control formulation.  
Nippon Noyaku Gakkaishi 12(1) 23 - 7 (1987).
- 135.- U.S. Patent 4,656,092  
Apr. 1987.
- 136.- Jpn. Patent 81,15,837.  
Feb. 1981.
- 137.- Jpn. Patent 81,15,836.  
Feb. 1981.
- 138.- U.S. Patent 4,356,109  
Oct. 1982.
- 139.- Jpn. Patent. 81,78,626  
Jun. 1981.
- 140.- Eur. Patent 120,504  
Oct. 1984.
- 141.- Jpn. Patent 62,111,786  
May. 1987.
- 142.- Jpn. Patent 62,111,787  
May. 1987.

- 143.- Eur. Patent 223,428  
May. 1987.
- 144.- Eur. Patent 219,619  
Apr. 1987.
- 145.- Jpn. Patent 62,152,780.  
Jul. 1987.
- 146.- P. Adair.  
Light-scattering imaging using photosensitive microcapsules.  
Res. Disc. 259, 565 (1985).
- 147.- Jpn. Patent 62,207,347.  
Sept. 1987.
- 148.- Jpn. Patent 62,206,082  
Sept. 1987.
- 149.- Jpn. Patent 58,132,056.  
Aug. 1983.
- 150.- Eur. Patent 136,360  
Jan. 1985.
- 151.- Jpn. Patent 60,093,758  
May. 1985.
- 152.- P.T. Ireland, y T.V. Jones.  
The response time of a surface thermometer  
employing encapsulated thermochromic liquid  
crystals.  
J. phys. E. Sci. Instrum. 20(10) 1195 - 9 (1987).
- 153.- Jpn. Patent 58,035,111  
Aug. 1981.
- 154.- Jpn. Patent 60,174,707  
Sept. 1985.
- 155.- I. Hirschfeld, M. Friedman, G. Golomb y  
D. Ben-Yaacob  
New sustained release dosage form of  
chlorhexidine for dental use: use for plaque  
control in partial denture wearers.  
Caries Res. 18(6), 519 - 24 (1984).

- 156.- U.S. Patent 4,428,869  
Aug. 1981.
- 157.- Y. Huy y J. Zou.  
Study on the release rate of microencapsulated  
fragrances by gas chromatography.  
Sepu. 5(4), 240 - 43 (1987).
- 158.- Anonymous.  
New ways to sample fragrances. Part. 1.  
Scentstrip.  
Drug. Cosmet. Ind. 131: 52 (1982).
- 159.- Eur. Patent 247,864.  
Dec. 1987.
- 160.- U.S. Patent 4,720,417  
Jan. 1988.
- 161.- S. Anandaraman y G.A. Reineccius.  
Microencapsulation of flavor.  
Food Flavoursings, Ingredients, Packag. Process  
1:14 17 - 18 (1980).
- 162.- G. Matthews y G.M. O Shea  
Optimization of microencapsulation parameters:  
semipermeable microcapsules as a bioartificial  
pancreas.  
Biotechnol. Bioeng. 27(2) 146 - 50 (1985).
- 163.- U.S. Patent 4,353,888  
Oct. 1982.
- 164.- A. Taunton-Rigby  
The encapsulation of pancreatic islets as an  
alternative to insulin therapy.  
World Biotech. Rep. 2: 517 - 28 (1985).
- 165.- J. Horanyi y L.M. Ketszthelyi.  
Chemically induced microencapsulated rat insuloma  
as a bioartificial endocrine pancreas.  
Z. Exp. Chir., Transplant K. Organe. 19(1)  
255 - 9 (1986).
- 166.- Jpn. Patent 60,035, 268  
Feb. 1985.
- 167.- Jpn. Patent 60,039, 564.  
Mar. 1985.

- 168.- Jpn. Patent 60,035,269.  
Feb. 1985.
- 169.- Jpn. Patent 62,007,508  
Feb. 1987.
- 170.- Eur. Patent 241, 042  
Oct. 1987.
- 171.- Jpn. Patent 60, 131,462.  
Dec. 1983.
- 172.- S. Motycka y J.G. Nairn  
Preparation and evaluation of microencapsulated  
ion - exchange resin beads.  
J. Pharm. Sci. 68(2) 211 - 215 (1979).
- 173.- N. Yasuo y W.F. Sidney.  
Microencapsulation of methylglyoxal and two deri-  
vatives.  
J. Pharm. Sci. 70(4) 385 - 86 (1981).
- 174.- Jpn. Patent. 60,007,931.  
Jan. 1985.
- 175.- T.H. Leaver, H.D. Shannon y R.C. Rowe.  
A photometric analysis of tablet movement in a  
side-vented perforated drum (Accela - Cota).  
J. Pharm. Pharmacol. 37 17-18 (1985).
- 176.- D.S.T. Heieh.  
Controlled Release Systems: Fabrication  
Technology.  
Vol I CRC Press Inc. (1988).