

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
CARRERA DE FARMACIA**



**REVESTIMIENTO DE TABLETAS A BASE DE DISPERSIONES
ACUOSAS**

Monografía para optar al título de Lic. Químico-Farmacéutico

Autores:

**Br. Horacio Huáscar López Martínez
Br. Arlen Yarince Tinoco Parrales**

Tutora:

Lic. Elena Balladares Cuadra

Asesor:

Dr. José Calero Montoya

Enero 2005

AGRADECIMIENTO

- ❖ A Dios todo poderoso: por brindarnos amor, paciencia y sobre todo sabiduría para culminar nuestros estudios y así poder servir a nuestro prójimo profesionalmente.
- ❖ A nuestros padres, por estar a nuestro lado desde siempre, les queremos.

De manera muy especial:

- ❖ A nuestra tutora Lic. Elena Balladares Cuadra, quien con su excelente conducción hizo posible la realización de este trabajo.
- ❖ A los Laboratorios: PANZYMA y MAURICIO DIAZ MULLER, especialmente al Sr. Eigil Hoigjelle, Dra. Conny Figueroa, Lic. Ana Roque, Dr. José Calero, Lic. Ramiro Armas, por su útil colaboración tanto en materiales y maquinaria como en conocimientos. ¡Muchas gracias!
- ❖ A todas las personas, amigos y familiares que nos brindaron su apoyo a lo largo de nuestra carrera y en la culminación de este proyecto.
- ❖ A todos los docentes de nuestra facultad, que a lo largo de nuestra educación universitaria se esforzaron para transmitirnos sus conocimientos y hacer de nosotros profesionales integrales de la salud. De forma muy especial a la Lic. María Mercedes Pacheco Solís por todo su apoyo y colaboración a lo largo de la carrera.

LOS AUTORES

DEDICATORIA

A Dios, Nuestro Señor, por permanecer junto a mi siempre, especialmente en los momentos mas difíciles de mi vida, brindándome su amor infinito, fortaleza, paciencia y sabiduría, necesarios para alcanzar mis metas, y por manifestarse grandemente en mi vida y en la de mi familia.

A mi mama, Deyanira Parrales, por su gran amor y entrega, su apoyo incondicional ininterrumpido, su tiempo y noches de desvelo, su arduo trabajo, su protección y ternura maternales, por depositar su confianza en mi, por constituir en mi vida un ejemplo intachable a seguir y por sus lágrimas. Te amo MAMI.

A mi papa, Victor Hugo Tinoco, por estar al lado de su familia, porque desde niña sembró en mi mente la idea de un mundo más justo e igualitario para todos, porque crecí viéndole dedicar su vida a luchar por sus convicciones, porque siempre he podido enorgullecerme de sus valores como ser humano y por esos momentos felices de infancia.

A mis abuelitos: mamelita y tito, papi y abuelita Clemen (q.e.p.d), de quienes he recibido muchísimo amor y siempre muy sabios consejos, y a quienes admiro mucho por su forma de ser especial y única.

A mis hermanos Yahoska, Cristian, Victor, Devi y Huguette, por ofrendarme su amor y por todo lo que juntos hemos vivido.

A Horacio, por estar junto a mi y ayudarme a sacar nuestras vidas adelante, superando los obstáculos y problemas que se nos han presentado. Te Amo.

A aquellos licenciados, que viviendo la docencia como un apostolado nos enriquecieron de conocimientos y nos formaron de manera integral, poniendo en esta tarea todo su empeño.

Arlen Yarince Tinoco Parrales.

DEDICATORIA

A Dios, quien es la semilla de todo lo bueno que crece dentro de mi; dador de muchas virtudes como la libertad de escoger, lo cual forja que tipo de hombre queremos ser y sinónimo del inmenso amor para con nosotros.

A mi madre, mujer de canas ahora, mujer fuerte y llena de fe, incansable en la lucha de llevarme por el camino del bien , ejemplo del amor de Dios. No pasa un día sin que vos madre me enseñes algo que me haga crecer de espíritu y mente. Sos uno de mis tesoros.

A mi padre, un hombre lleno de buenos sentimientos movidos por tu característica bondad y lealtad . Sos de los hombres que saben, y han vivido que es en verdad tomar en serio la vida a muy temprana edad y lo mas importante saberla aceptar, siendo así un ejemplo para tu familia, tus allegados y para mi.

A mis hermanos Félix , Raquel y Octavio seres tan distintos que a lo largo del compartir me han enseñado a ser responsable, a sonreírle a la vida y a descubrir que solo yo puedo dar solución a mis propios problemas.

A Arlen, por estar conmigo siempre, por ser mi gran amiga y compañera. Sos un ser con mucha paciencia y con mucho talento para mostrar. Soy tan predecible con vos que muchas veces olvido decirte que también te amo.

A aquellas personas que ahora ya no están conmigo y que todavía tienen que ver con el hombre que soy.

Horacio Huáscar López Martínez

INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN -----	1
2. OBJETIVOS -----	3
2.1. OBJETIVO GENERAL-----	3
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS-----	3
3. MARCO TEORICO -----	4
3.1. GENERALIDADES-----	4
3.2. VENTAJAS-----	4
3.3. TIPOS DE REVESTIMIENTO-----	5
3.4. REVESTIMIENTO CUTICULAR O PELICULAR-----	5
3.5. MATERIALES DE REVESTIMIENTO-----	9
3.6. EQUIPOS Y TÉCNICAS UTILIZADAS EN EL PROCESO DE REVESTIMIENTO-----	18
3.7 CONTROL DE CALIDAD-----	24
4. MATERIAL Y METODO -----	27
4.1. VARIABLES-----	27
5. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES -----	27
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS -----	28
6.1. TABLA No.1: EQUIPO/ APARIENCIA-----	28
6.2. TABLA No.2: LIQUIDO DE REVESTIMIENTO/ APARIENCIA Y GANANCIA DE PESO-----	29
6.3. TABLA No.4: ENSAYOS REALIZADOS A LAS TABLETAS REVESTIDAS-----	31
7. CONCLUSIONES -----	32
8. RECOMENDACIONES -----	33
9. BIBLIOGRAFÍA -----	34
10. ANEXOS	

1. INTRODUCCION

El revestimiento de formas medicamentosas, especialmente píldoras, es conocido desde la antigüedad. En las farmacopeas de fines de siglo se citaban ya los siguientes revestimientos: chocolate, colodión, pan de plata, pan de oro, gelatina, queratina, azúcar.

El “padre del revestimiento de las píldoras” fue probablemente Razi(850-932 d. de C.), que usó mucílago de semillas de zaragatona para recubrir píldoras de sabor desagradable, y se atribuye a Avicena la introducción en farmacia de las píldoras revestidas de plata y oro. En cierta época se popularizó el revestimiento de píldoras con talco finamente pulverizado, llamado “cubierta de perla”. Garot introdujo en 1838 el revestimiento de píldoras con gelatina.

El revestimiento de píldoras con bálsamo de tolú se recomendó por primera vez en 1860, aproximadamente. En 1884, Unna introdujo la capa entérica recubriendo con queratina las píldoras, Fantus en 1916, estudió la “Medicación confitada” y en 1918 introdujo los gránulos revestidos de Tolú y azúcar. Sucky, comentando los numerosos adelantos logrados, afirmaba que “lo desagradable se ha hecho agradable; una realización notable de la farmacia moderna”. En 1920 se anunció un revestimiento de cera para las tabletas venenosas, insolubles en cualquier líquido del cuerpo; se trataba con esta cubierta de evitar los envenenamientos accidentales y se utilizaba el contenido de la tableta partiéndola.

Las primeras píldoras revestidas se prepararon a mano por método rudimentario. Se manejaban las píldoras una a una, bien clavándolas en la punta de una aguja o empleando pinzas para sumergirlas en las solución de revestimiento. Mas adelante se usaron pequeños tubos a cuyo extremo se fijaban por succión las píldoras, para sumergir la mitad de cada píldora en la solución, y luego se invertía el proceso para revestir la otra mitad.

Con el transcurso del tiempo hubieron algunos intentos en la industria para fijar normas en los procedimientos de revestimiento y en algunos casos aplicar técnicas de automatización en las operaciones. Koren y Benton trataron de establecer un método normalizado para revestir tabletas y afirmaron que es especialmente importante que los líquidos y sólidos usados es las soluciones para revestir se combinen en una proporción definida, eliminando de esta forma el empirismo en la parte mas variable de la operación.

A inicios de 1950 ocurrieron los dos mayores descubrimientos en el proceso de elaboración de tabletas. Las maquinas para revestir tabletas por compresión y las maquinas de revestimiento pelicular aparecieron en el mercado. Estas fueron aceptadas con entusiasmo en los años 60’s pero la técnica de revestimiento utilizada en ese entonces (grageado azucarado) es raramente empleada hoy en día por la industria.

En 1954 Laboratorios Abbott creó una línea completa de tabletas revestidas; las primeras en salir fueron las de Eritrosina-sulfas y los Iberol filmtabs. En este mismo año Spradling obtuvo dos patentes, asignadas a The Upjohn Company, de cubiertas de tipo pelicular para grageas. En este proceso se emplean soluciones acuosas o acuo-alcohólicas de hidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica con colorantes disueltos o sin ellos y con dióxido de titanio en suspensión, que se emplea cuando se desea una cubierta delgada en las pastillas.

En los años posteriores los solventes orgánicos fueron reemplazados por los solventes acuosos ya que estos no presentan riesgo de toxicidad, inflamabilidad y explosión.

En la actualidad los revestimientos con películas poliméricas acuosas están proporcionando buenos resultados dentro de la industria farmacéutica debido a las múltiples aplicaciones que incluyen desde el revestimiento de un tableta hasta la elaboración de las formas orales de liberación controlada, así como por su capacidad de producción y economía.

En Nicaragua, actualmente pocos laboratorios de la industria farmacéutica han desarrollado una técnica de revestimiento de tabletas, por lo que nuestro trabajo está dirigido a establecer las condiciones óptimas necesarias para desarrollar, a nivel piloto, una técnica de revestimiento de tabletas a base de dispersiones acuosas.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Ensayar revestimientos de tabletas a base de dispersiones acuosas determinando las condiciones de proceso que garanticen la calidad del mismo.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar las condiciones de carga y velocidad del equipo, adecuadas para el revestimiento.

Establecer el volumen del líquido de revestimiento, flujo, tiempo de esprayado y condiciones de secado.

Determinar la calidad del revestimiento en base a los ensayos realizados.

3. MARCO TEORICO

3.1. Generalidades del revestimiento

El revestimiento de tabletas es una técnica aplicada desde la antigüedad que consiste en proporcionarle a las tabletas una cubierta que sea capaz no solo de mejorar las características organolépticas del medicamento al que recubren y aumentar la estabilidad del preparado frente a influencias externas; sino que también ha de garantizar una buena resistencia contra el desgaste mecánico. Por otra parte las tabletas recubiertas deben garantizar una adecuada y eficaz liberación del principio activo permitiendo de esta manera que se obtenga el efecto deseado.

3.2. Ventajas del revestimiento

El revestimiento de tabletas tiene numerosas ventajas entre las cuales tenemos:

- Protege los ingredientes de la atmósfera. El oxígeno y el gas carbónico del aire pueden causar reacciones químicas en la droga en presencia de la humedad; la sustancia medicinal puede absorber humedad e hidratarse; la droga puede sufrir una reacción química con el vapor de agua del aire.
- Sirve para enmascarar el gusto y el olor desagradable.
- Mejora el aspecto de las tabletas y píldoras.
- Controla el lugar de acción de la droga. La cubierta entérica hace insoluble la forma de dosificación a su paso por el estómago y soluble en el intestino. Algunas formas de dosificación están laminadas de tal forma que se logra una liberación sostenida o prolongada de los medicamentos.
- Evita incompatibilidades cuando se incorporan dos o mas medicamentos en la misma forma de dosificación.
- Las drogas, en presencia de humedad, pueden reaccionar mutuamente durante la granulación. La preparación de granulados separados o la aplicación del componente peligroso en una capa laminada durante el recubrimiento son métodos para evitar esto.

3.3. Tipos de revestimientos:

3.3.1. Revestimiento Azucarado (ver anexos 10.2).

3.3.2. Revestimiento cuticular o pelicular.

3.4.Revestimiento cuticular o pelicular

La fabricación de grageas azucaradas, tan costosa en tiempo y materiales, y en la que los núcleos adquieren un notable incremento de masa y volumen (con elevados costos de envasado y transporte), ha promovido numerosas investigaciones tendentes a recubrir los núcleos de otras maneras. Las denominadas tabletas cuticulares, se caracterizan porque los núcleos solamente se recubren con una película relativamente delgada del material adecuado. La cara de revestimiento no modifica la forma original del núcleo, conservándose también totalmente los grabados o signos que posean los núcleos. A pesar de todo, esta cubierta ha de ser capaz no solo de impedir que se sienta el imposible mal olor o sabor del medicamento al que recubren y aumentar la estabilidad del preparado frente a influencias externas, sino que también ha de garantizar una buena resistencia contra el desgaste mecánico.

Por otra parte, las tabletas cuticulares no han de alejarse de las grageas azucaradas ni por su aspecto ni en su capacidad para la liberación del medicamento así protegido. Un importante criterio a favor del grageado cuticular es el de su tiempo de fabricación, considerablemente más breve. Este proceso se distingue de revestimientos por azúcar por los materiales usados y el espesor final de la capa. Las capas se preparan por depósito de polímeros que representan entre el 2-5% de peso final de la tableta.

El revestimiento por película se hace cubriendo las tabletas con una o más sustancias naturales o sintéticas como diluyentes, azúcares, plastificantes, resinas, gomas, alcoholes polihídricos, ceras y agentes saborizantes.

Este proceso de revestimiento se puede aplicar a píldoras polvos, cápsulas y gránulos. Estos polímeros pueden ser entéricos o no entéricos y se pueden utilizar para proteger los núcleos antes del revestimiento azucarado.

El grosor de la capa puede ser de 20-200 micrómetros y este no modifica la forma original del núcleo.

La liberación del fármaco se produce por formación de sales entre la laca y el jugo gástrico e intestinal y si la laca es insoluble en agua. Si el fármaco es insoluble en agua no se produce disgregación de la tableta sino que se difunde por la película o el agua penetra esponjando el núcleo y rompiéndolo.

3.4.1. Revestimiento pelicular entérico

El revestimiento pelicular puede ser empleado tanto en polímeros gastrosolubles como en polímeros gastrorresistentes en dependencia de las características del Principio activo.

Inicialmente se utilizaban materiales con propiedades entéricas como el caso de la parafina, queratina, espermaceti, cera carnauba, ácido estearico, aceite de castor hidrogenado, ceresina y zeína. El problema de estos materiales es que se erosionan fácilmente después de su ingestión y además su desintegración depende mucho del vaciado gástrico. Por esta razón no se utilizan actualmente. Hoy en día se utilizan materiales que forman una película cuya desintegración depende del pH haciendo que este sea insoluble en el fluido gástrico y soluble en el fluido intestinal.

Este tipo de revestimiento, también conocido como revestimiento entérico, resiste la acción del jugo gástrico y se desintegra o disuelve en el intestino:

Las razones de este revestimiento son las siguientes:

- Evitar la digestión o descomposición gástrica de una droga, como un preparado glandular o un antibiótico; por ejemplo: la eritromicina.
- Evitar las náuseas y el vómito causados por una droga; por ejemplo: emetina, atabrina y dietilestilbestrol.
- Evitar la dilución de la droga antes que llegue al intestino; por ejemplo: Antisépticos intestinales y Antihelmínticos.
- Evitar trastornos digestivos gástricos causados por la droga, como en el caso de medicamentos alcalinos.
- Proporcionar a la droga acción retardada; por ejemplo: de Barbitúricos, anfetaminas y aspirinas.
- Liberar el medicamento en el tracto intestinal para lograr una absorción óptima en el duodeno y en el yeyuno.

3.4.1.1. Requisitos para una buena cubierta entérica

- Debe ser atóxica.
- Tanto la cubierta como sus productos de degradación, caso de tenerlos deben ser fisiológicamente inactivos.
- No debe desintegrarse en el estómago durante el tiempo que una forma de dosificación con cubierta entérica puede esperarse que permanezca en el estómago.
- El intestino liberando de este modo el medicamento.

Los materiales de revestimiento pH-dependientes se pueden disolver desde pH5 hasta pH8 según sea la composición de sus grupos funcionales.

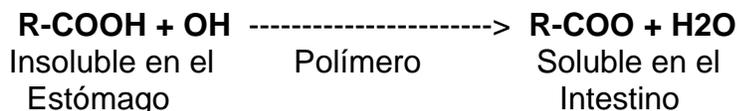
Los grupos ácidos a pH bajo(fluido gástrico), están no ionizados y por lo tanto la película no se solubilizará. Cuando el medicamento se vacía en el duodeno se ionizan los grupos ácidos y se incrementa la solubilidad de la película en el tracto gastrointestinal.

El tiempo de residencia gástrica depende del estado de estrés metabólico del cuerpo, tamaño de las tabletas, composición proteínica de la dieta, volumen de alimento, estado físico, contenido gástrico, características del fármaco, estadio de la enfermedad, posición del cuerpo y ejercicio físico. El vaciado gástrico ocurre entre 1.5 a 7 horas después de la ingestión del alimento. No se deben utilizar películas cuya liberación solo dependa del vaciado gástrico ya que existen variaciones de este entre los días inclusive en un mismo individuo.

3.4.1.2. Valores de Ph predominante en las porciones del tracto gastrointestinal:

<u>Sitio</u>	<u>pH</u>
Estomago -----	1-3.5
Duodeno -----	6.5-7.6
Yeyuno -----	6.3-7.3
Ileon -----	7.6
Recto -----	7.8

La disociación del fármaco ocurre en el intestino:



La constante de equilibrio es una función del pH del medio y del pKa aparente de la capa. Con la ecuación Henderson-Hasselbach se puede predecir la proporción de concentración de ácido ionizado respecto al no ionizado a un pH y pKa conocido del polímero. En general el pKa de los fármacos oscila entre 4 y 6.

$$\mathbf{pH - pKa = \log (\text{ionizado} / \text{no ionizado})}$$

La ionización causa una repulsión de cargas en el polímero haciendo que la cadena se estire, penetre agua y se desintegre.

3.4.1.3. Procedimiento del Revestimiento Entérico:

Preparar el bombo dejando en funcionamiento la inyección y extracción de aire. Luego aplicar 10 capaz de solución de revestimiento entérico a los núcleos teniendo en cuenta que después de cada aplicación (cada 5 minutos) se debe agitar manualmente el bombo para prevenir formación de grumos. Si todavía persiste los grumos, agregar talco. Después de la última aplicación, las tabletas se dejan rodar hasta que se sequen. Luego se someten a secar en un secador de bandejas a 40°C entre 12 y 24 horas.

3.4.2. Ventajas del Revestimiento Cuticular sobre el Revestimiento Azucarado

El revestimiento cuticular presenta numerosas ventajas con respecto al revestimiento azucarado entre las cuales tenemos:

- Disminución del tiempo de revestimiento.
- No hay incremento significativo del peso de la tableta.
- No se requiere la etapa de impermeabilización de los núcleos.
- No afecta el tiempo de desintegración de los núcleos.
- Se puede usar con soluciones de revestimiento no acuosas.

3.4.3. Aplicaciones del Revestimiento Cuticular

El revestimiento cuticular se emplea en diferentes circunstancias:

- Cuando hay temor de destrucción o inactivación del fármaco (antibióticos, fermentos y órganos).
- En fármacos que irritan la mucosa gástrica, náuseas y vómitos (Ácido Salicílico, Arsénico, Mg, Fe, Bi, P, Sulfonamidas y Emetina).
- Cuando se desea liberar al intestino de vermífugos y antisépticos intestinales.
- Fármacos que dificultan la digestión (Taninos, Pepsinas y Peptonas).
- Efecto retardado (la capa puede retardar la desintegración entre 10 a 30 minutos).
- Para aumentar la absorción en el duodeno y yeyuno.
- Los gastroresistentes se deben administrar 30 minutos antes de las comidas.

3.4.4. Procedimiento del Revestimiento Cuticular

En este se debe controlar la humedad, ángulo de inclinación del equipo, junto con la inyección y extracción de aire caliente durante el proceso.

Primero se carga el bombo limpio con los núcleos, luego dejan rodar estos con la inyección y extracción de aire encendido. Posteriormente se procede a agregar la solución de revestimiento a temperatura un poco superior a la ambiental para que se cubran los bordes de los núcleos. Si la extracción de aire caliente se acelera se pueden raspar los núcleos y la temperatura de secado es muy alta, se pueden fundir las capas de la película.

Posteriormente se apaga el aire de inyección y se agrega otra porción de la solución y se repiten estas adiciones cada 10 minutos hasta agotar la solución de revestimiento. Se debe evitar que se deposite la película en el fondo del bombo porque puede producir descamación de los núcleos. Antes de las dos últimas aplicaciones se suspende la extracción del aire para que la película seque lentamente produciendo una superficie lisa y reflectiva. Finalmente las tabletas se dejan rodando libremente durante 25 minutos y se pasan a la estufa de secado de bandejas a temperatura menor de 40°C de 12-24 horas para que la película se consolide y se eliminen las trazas del solvente.

3.5. Materiales de revestimiento

3.5.1. Características del material de revestimiento ideal

Para que el revestimiento de tabletas sea el adecuado el material para revestir debe reunir ciertas características:

- Debe de ser estable durante el almacenamiento.
- Debe producir un revestimiento uniforme.
- Fácil de aplicar en equipos no tan complejos.
- No debe ser tóxico.
- No muy costoso.
- No debe ser reactivo.

3.5.2. Características del polímero ideal

Para asegurar que la solución de revestimiento sea de calidad el polímero debe reunir las siguientes características:

- Ser compatible con la mayoría de los pigmentos farmacéuticos.
- Ser estables a la luz, calor, humedad, aire y compatible con la formulación.

- Debe ser soluble en solventes de revestimiento.
- Poder disolverse a pH del tracto gastrointestinal.
- Debe ser capaz de producir una capa continua, lisa y elegante.
- Ser atóxico o inerte.
- Tener o no sabor, además de ser de color y olor aceptable.

3.5.3. Tipos de polímeros

3.5.3.1. Polímeros solubles en solventes orgánicos

Como materiales de revestimiento tienen aplicación, sobre todo, las combinaciones macromoleculares no solubles en agua y que, disueltas en disolventes orgánicos, revistan los núcleos formando sobre ellos una capa continua de laca.

La toxicidad, así como los riesgos de incendio y explosión de los disolventes exigen especiales medidas de seguridad. Las dispersiones acuosas de laca, de las que se dispone ya en la actualidad carecen de problemas en su empleo a ese respecto.

Primitivamente se utilizaron también combinaciones hidrosolubles (carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y polietilenglicoles). Este tipo de grageado no azucarado, que ha ido perdiendo importancia, ha sido tenido en cuenta solamente como grageado cuticular.

Como formadores de esta película o cutícula se han ensayado numerosísimas combinaciones sintéticas o semisintéticas y se han encontrado varias adecuadas (por ejemplo, bencilaminocelulosa, dietilaminometilcelulosa y poliestirols sustituidos), aunque no es muy grande el número de estas sustancias que se encuentran en el comercio. El Eudragit E tiene especiales ventajas. Está constituido por un polimerizado catiónico derivado del dimetilaminoetilmetacrilato y de otros ésteres del ácido metacrílico. Los grupos amino terciarios son ligeramente básicos y, en solución ácida, dan lugar a la formación de sales, por lo que las lacas de Eudragit E se disuelven en el jugo gástrico, en tanto que son insolubles en medio básico o neutro. El disolvente que se utiliza está formado por 60% de isopropanol y 40% de acetona, aproximadamente.

Para conseguir revestimientos finales coloreados, se utilizan o bien pigmentos de un solo color o bien mezclas de un pigmento blanco (titanio-dióxido) y un pigmento multicolor (colorantes fijados sobre soportes inorgánicos, por ejemplo, óxido de aluminio, insolubles en agua y disolventes orgánicos), con los que se pueden preparar los tonos de color deseado. Otros coadyuvantes son el talco y el magnesio-estearato, recomendados para asegurar que el

revestimiento resulte homogéneo y liso, así como ceras mixtas, utilizadas por su efecto lustroso.

Dentro de los polímeros solubles en solventes orgánicos tenemos:

a. Goma Laca: es una resina natural de procedencia animal y no constituye una sustancia definida, sino que se trata de poliésteres de diversos alcoholes con ácidos hidroxicarbonados, como por ejemplo: el ácido aleurítico. La goma laca contiene además hasta un 10% de ceras y componentes coloreados. Se disuelve bien en etanol. La goma laca se saca de diversos árboles sudasiáticos. Por la picadura y succión de las hembras fecundadas de la cochinilla *tachardia lacca* que parasita las ramas de estos árboles. La estructura esférica de los principales componentes de la goma laca condicionan su solubilidad en el medio alcalino del jugo intestinal. Debido a la aspereza de la goma laca es necesario el empleo de un correctivo suavizante (casi siempre, aceite de ricino, alcohol cetílico y ácido esteárico (1-3%)). La goma laca tiende a resinificarse, por lo que existe el peligro de que las formas medicamentosas por ella vayan perdiendo por envejecimiento su solubilidad en el jugo intestinal y resulten inactivas, por lo tanto. Como producto natural, no tiene composición constante, por lo que resulta aconsejable cerciorarse de la aptitud del correspondiente producto controlando su disgregabilidad.

3.5.3.2. Polímeros solubles en solventes acuosos

Las desventajas que presentan las dispersiones de laca han conducido al desarrollo de dispersiones acuosas artificiales sobre bases de resinas acrílicas.

Se trata de suspensiones acuosas finas, estables, de partículas predominantemente esferiformes (partículas de látex) submicroscópicas, de 0.1-1 micrómetro de diámetro. Su obtención se consigue mediante polimerización de una emulsión. La formación de película sobre los núcleos tiene lugar progresivamente. Al evaporarse el agua se reúnen las partículas de látex en grupos esferiformes. Condicionadas por las fuerzas capilares presentes entre las partículas, éstas se deforman cada vez más. Finalmente, confluyen formando una película de polimerización continua.

Como sistemas coloidales, estas dispersiones acuosas son sensibles a influencias externas (electrolitos, variaciones de pH, disolventes orgánicos) que pueden dar lugar a su coagulación. Las dispersiones coaguladas no son dispersables de nuevo y, por tanto, no son ya utilizables.

Los aditivos emulgentes y estabilizadores contrarrestan tales fenómenos. En el comercio se encuentran diferentes tipos de Eudragit para dispersiones acuosas que, en general, se utilizan a mayor concentración que las formulaciones de laca orgánica, con el fin de garantizar la formación rápida de

revestimiento. Los procedimientos de aplicación no se diferencian fundamentalmente de los empleados para el revestimiento con lacas mediante disolventes orgánicos. Los dispositivos técnicos que son necesarios para el trabajo con disolventes orgánicos (debido a la toxicidad, combustibilidad o posible peligro de explosión de los mismos) resultan superfluos en el trabajo con dispersiones acuosas.

Dentro de las dispersiones acuosas de laca tenemos las siguientes:

a. OPADRY II : Consiste en una combinación de excipientes para la cara de revestimiento acuoso. Incluye plastificantes y pigmentos.

Opadry II es una combinación de polímeros y polisacáridos que ofrecen ventajas en la productividad sobre la fórmula original del Opadry.

Características:

Opadry II cuenta con las siguientes características:

- Sistema pigmentado con baja viscosidad, lo cual reduce el tiempo del proceso y facilita su aplicación.
- Se mezcla fácil con agua en soluciones las cuales están listas en 45 minutos y son fáciles de limpiar.
- Se puede mezclar o combinar con polímeros plastificantes y pigmentos.

Productividad del revestimiento

Reconstituye el contenido de sólidos comparados con las suspensiones convencionales de revestimiento, sin incrementar la viscosidad. Esto conlleva a que el tiempo del proceso disminuya así como el empleo de agua. Estas variables garantizan un ahorro de energía y aumentarán el uso de este compuesto.

Composición:

- PVA: polímero
- Talco: antiadherente/ antiglidante
- PEG: antiadherente
- Dióxido de Titanio: opacificante
- Pigmento: colorante

b. OPAGLOS II: es un sistema de revestimiento que presenta brillo intenso, un solo paso de aplicación, es coloreable y es acuoso.

Aplicaciones

Este polímero tiene las siguientes aplicaciones:

- Grageado azucarado: Reemplazo o mejora de los tiempos.
- Tabletas convencionales: recubrimiento con brillo/ reemplazo
- Brillo sobre otros sistemas de revestimiento,

Composición

Opaglos II esta compuesto de los siguientes elementos:

- CMC Sódica
- Poliazúcares
- Plastificantes
- Dióxido de Titanio
- Citrato de Sodio
- Colorantes: colorantes solubles, lacas alumínicas, oxido de hierro y dióxido de titanio.

Características de la solución:

- Contenido de sólido: 7.5%
- Ganancia de peso: 3%
- Tiempo de hidratación: 45 minutos
- Viscosidad: 300-450 cp
- PH: 6.8-7.2

Ojo: Agitar adecuadamente durante el Proceso.

c. SHELLAC: es la laca purificada y endurecida de la secreción roja del insecto laccifer (*Tachardia*) *lacca kerr*. Usualmente se extrae cortando las ramas con la resina, moliéndolas, y posteriormente macerándolas en agua y carbonato de sodio para remover el ácido láctico. Los gránulos obtenidos se secan para formar la laca que con posterior fusión y evaporación forman el Shellac. Su desventaja es la variabilidad lote a lote. Entre mas vieja sea la laca el gel resultante será mas viscoso y se endurecerán mas las capas prolongando el tiempo de desintegración,. No es soluble a pH ligeramente ácido.

d. HMEC(Hidroximetiletilcelulosa): Se produce por la reacción del cloruro de etilo y óxido de metileno con celulosa alcalina. Se clasifica en grados dependiendo de las viscosidades obtenidas en la solución acuosa. Es soluble en pocos solventes usados para revestir tabletas.

e. CMC(Carboximetilcelulosa Sódico): Es un polímero no entérico, soluble en agua e insoluble en los solventes orgánicos. No se utiliza mucho en el revestimiento entérico por que es muy soluble en agua. Las sales solubles en alcali del CMC desintegran rápidamente su cubierta.

f. PEG (Polietilenglicol) de Bajo y Mediano peso molecular: Son polímeros de óxido de etileno que se clasifican según su peso molecular en 600(que son líquidos a temperatura ambiente y son excelentes plastificantes) y 1000 y 6000(Sólidos blancos a temperatura ambiente con características cerosas y buenos formadores de capas).

En general son solubles en agua y líquidos gastrointestinales. Los revestimientos producidos por PEG mayores de 1000 son duros, lisos, sin sabor y atóxicos. Son sensibles a altas condiciones de temperatura y la mayoría funde a temperaturas entre 40 y 65°C. Sus películas tienen buen grosor, tienen continuidad y ejercen una buena barrera a los gases para el control de olores. Su combinación con CAP(Celulosa Acetato Ptalato) produce una película que es soluble en los jugos gástricos.

3.5.3.3. Polímeros del ácido metacrílico y ésteres metacrílicos (Gastrorresistentes)

Se trata en este caso, de polímeros aniónicos del ácido metacrílico o, alternativamente ésteres del ácido metacrílico, con adición de agentes plastificantes. El Eudragit L se disuelve por encima de pH 6 y el Eudragit S a pH 7.

Como disolvente se utilizan la acetona y el isopropanol y como ablandantes ciertos derivados del ácido ftálico.

Del diverso comportamiento de disolución y esponjamiento de estas sustancias surge la posibilidad, por mezclas adecuadas de ambos tipos de lacas, de poder fabricar revestimientos que gocen de las propiedades deseables en cada caso. El comportamiento de las distintas mezclas permite obtener productos que se disuelvan más o menos fácilmente en los álcalis, formando sales. En medio ácido, las películas de Eudragit S y L son impermeables al agua, por lo que ni esta puede penetrar ni la sustancia activa puede difundir fuera de la cubierta. Los metacrilatos polímeros son extraordinariamente resistentes frente a las enzimas digestivas segregadas por el organismo, pues las cadenas continuas de hidrocarburos no ofrecen puntos de ataque a los fermentos.

Dentro de los polímeros del ácido metacrílico esta:

a. ACRYL-EZE: Sistema de revestimiento enterico acrílico seco, dispersables en agua para ser posteriormente aplicado en la cubierta de sólidos, tabletas, gránulos y perlas.

Características

Acryl-eze cuenta con las siguientes características:

- Polímero acrílica de aplicación entérica.
- Polvo formulado.
- Fácil de dispersar(tiempo de preparación: 20 minutos).
- Sistema pigmentado, elimina necesidades de coloración.

Aplicaciones

Acryl-eze puede ser ocupado en:

- Tabletas, granulados y perlas.
- Alcalis(con sub-cubierta) y sustratos ácidos.

Composición

Acryl-eze está compuesto de los siguientes elementos:

- Eudragit L100-55: Polimero entérico
- Trietilcitrato: plastificante
- Viscozante
- Bicarbonato de Sodio: agente alcalinizante
- Talco: antiadherente
- Lauril sulfato de sodio: surfactante
- Pigmento

Almacenamiento

- Mantener a 30°C y menos del 75% relativo de humedad.
- Guardar en bolsas de polietileno(con desecantes).

b. CELULOSA FTALATOS: progresivamente se han ido imponiendo, como materiales de revestimiento resistente al jugo gástrico, los compuestos sintéticos de composición definida.

Así parece ocurrir con la celulosa - acetofalato (CAP) preconizado como material de revestimiento resistente al jugo gástrico y soluble en el intestino delgado en la que aproximadamente la mitad de tres grupos hidroxilo libres de cada unidad de glucosa de la molécula de celulosa están acetilados y

aproximadamente la 1/4 parte están esterificados con un grupo carboxilo del ácido ftálico. La solubilidad en ácidos débiles, medio alcalino o que contenga cationes, obedece a la formación de sales con los grupos carboxilos todavía libres del ácido ftálico Bibásico. Como disolvente para el CAP sirven, sobre todo, el isopropanol, la acetona y el cloruro de metileno.

3.5.4. Aditivos utilizados en el proceso de revestimiento

- **Diluyentes y lubricantes:** Son materiales insolubles en el solvente de revestimiento que reduce la adherencia del agente de revestimiento. Si el revestimiento es por azúcar los diluyentes a utilizar son: almidón, talco, CaCO₃, fosfato de calcio y dióxido de titanio. Los lubricantes también reducen la adherencia y ayudan a volver la superficie lisa. Ej: Carbosil.
- **Plastificantes y agentes de brillo:** Los plastificantes se usan para mejorar la calidad de la película, especialmente durante el secado cuando las capas se vuelvan frágiles y se agrietan. Los plastificantes internos involucran la modificación química de un polímero básico para obtener las propiedades físicas del polímero (grado y tipo de sustitución y longitud de cadena). Por el contrario, los externos actúan en las cadenas del polímero ej. Monoglicéridos acetilados, triacetina, dibutylsebacato, tensoactivos, glicerina. Otros plastificantes utilizados son: trietil citrato, triacetamina, dietil phtalato, polisorbato 80.

La mayoría de los derivados de celulosa de revestimiento son frágiles y necesitan un plastificante para evitar su agrietamiento. En soluciones acuosas, los plastificantes facilitan la formación de capas a bajas temperaturas. Su proporción es 1:0.2 (polímero: plastificante) el brillo se logra adicionando al final del proceso PEG y algunos tipos de ceras.

La concentración del plastificante en la solución depende de la naturaleza del polímero, método de aplicación y tipos de aditivo. Algunos aditivos actúan como plastificantes interrumpiendo la unión polímero-polímero produciendo una capa menos rígida. En general, los plastificantes se usan a una concentración mas baja que el polímero. Los derivados de phtalato que por tener un sabor amargo dan problemas al usarlos a bajas concentraciones. Los plastificantes pueden ser:

Internos: Hay modificaciones moleculares del polímero durante su manufactura. El polímero se altera por sustitución de los grupos funcionales controlando el número de cadenas laterales o la longitud de las moléculas. Esto hace que se fortalezca la capa, dar flexibilidad y resistencia al empegotamiento (entre tableta y tableta y entre tableta y carcasa), este empegotamiento se

resuelve agregando el plastificante o tensoactivo o aplicando polvos como el talco.

Externos: Se adicionan a la solución de revestimiento para que otorgue los efectos en la capa. Los materiales son líquidos de baja volatilidad que cuando se adicionan a los materiales formadores de capa incrementan la flexibilidad de la capa resultante. Debe tenerse en cuenta su influencia en el revestimiento, en la permeabilidad de la capa, sabor, toxicidad y compatibilidad con otros materiales de la capa.

- **Colorantes:** Estos se usan en el revestimiento por azúcar para darle elegancia y distinción al producto. Se prefieren los que son insolubles en agua por que se manipulan muy fácilmente. El colorante se escoge según su tamaño de partícula, solubilidad, poder de fijación de luz, y solubilidad. Entre los extraídos de fuentes naturales están: carotenoides, anato, amaranto, flavonas, clorofila, índigo, caramelo y carmina, siendo estos últimos los más estables. Los colorantes sintéticos líquidos son tintes solubles en agua que se precipitan con ciertas bases como la alúmina o talco porque otorgan una mejor fijación del color y estabilidad. Como estabilizantes de las películas no azucaradas se pueden usar PVP y PEG 500-600(del 10-20%) los antioxidantes como la vitamina C y E mejoran la estabilidad del colorante.
- **Opacantes:** Son materiales inorgánicos que esconden o cubren la solución de revestimiento, se utilizan solo cuando no se desean capas transparentes. Los más utilizados son: SiO₂, talco, silicato de aluminio, MgCO₃, MgO, CaSO₄, Y Al(OH)₃. Una presentación comercial muy utilizada es el Opadry.
- **Saborizantes:** Pueden ser en polvo o líquidos. Se deben adicionar a una solución formadora de la película cuando se necesita mejorar el sabor.
- **Tensoactivos:** Pueden utilizarse como plastificantes, por que ayudan a esparcir el polímero y a disolver la película durante la digestión. Además aumentan la solubilidad, reducen la tensión superficial y aumentan la disolución de la capa.
- **Solventes:** Se utilizan para disolver las soluciones de revestimiento. A cada uno de los núcleos se le adiciona varias veces en forma de spray la solución de revestimiento hasta que queden uniformemente cubiertos. Si la concentración de la solución de revestimiento es mayor al 12% se puede producir obstrucción de las boquillas. Se debe evitar el uso de solventes tóxicos e inflamables como el metanol, cloroformo,

acetona, metiletilcetona y diclorometano. El isopropanol no se recomienda por que deja olores fuertes.

La naturaleza y características de la película dependen del solvente usado por ejemplo los compuestos cristalinos generan soluciones reales, mientras que ciertos polímeros no producen soluciones saturadas sino que aumentan la viscosidad del medio con el aumento de la concentración. La solvatación ocurre cuando el polímero en contacto con el solvente comienza a hincharse. Entre mas fuerte sea la atracción entre el polímero y el solvente mas fácil ocurre la solvatación.

3.6. Equipos y técnicas utilizadas en los procesos de revestimiento

3.6.1. Parámetros a estandarizar antes del proceso de revestimiento

Antes de realizar el proceso de revestimiento es necesario tomar en cuenta los siguientes parámetros:

- Composición y aditivos a la solución de revestimiento
- El sistema de atomización, para lograr una distribución homogénea del agente de revestimiento.
- El equipo de revestimiento a utilizar.
- El tipo y cantidad de solución colorante.
- Tipo de solvente de revestimiento.

3.6.2. Recomendaciones para llevar a cabo en el proceso de revestimiento

Para realizar el proceso de revestimiento adecuado debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

- No regresar las tabletas que adhieran después de la adición de varias capas.
- No llevar a cabo un acabado fino en un bombo rugoso.
- No se recomienda enmascarar el color en exceso adicionando más capas de azúcar.
- Si los núcleos tienen almidón como desintegrante, este puede robar agua de la capa de revestimiento provocando hinchamiento o agrietamiento de núcleos.
- Nunca aplicar una capa posterior sino hasta que la anterior se haya consolidado.

- No brillar las tabletas en un área con aire empolvado.
- No utilizar calor durante el barnizado, el calor afloja las capas cerosas y las deposita en el fondo de la tulipa.
- No aplicar calor inmediatamente después de la adición del polvo, hay que permitirle a los núcleos consolidarse.
- No agregar Shellac a las tabletas calientes.
- No prolongar el barnizado innecesariamente.
- No revestir los núcleos despigados o empolvados.
- No agregar solución de revestimiento azucarado sin la impermeabilización previa de los núcleos.
- No adicionar las capas de revestimiento si el polvo se acumula en el fondo del bombo.

3.6.3. Defectos de los comprimidos recubiertos

- **Arrugamiento:** Consiste en la formación de arrugas en la superficie de la capa de recubrimiento. Esto se produce debido a un mal secado y cuando la capa es muy gruesa. Este problema se corrige disminuyendo la velocidad del secado. En el recubrimiento por película, por ser esta tan delgada conserva las irregularidades de superficie de los núcleos.
- **Apelmazamiento:** Consiste en la unión de los núcleos formando racimos. Este problema se puede corregir de varias formas: variando la proporción del polímero, plastificante, o cambiando la velocidad de adición del polímero y de su secado.
- **Agrietamiento:** Este problema se detecta horas después de la operación de recubrimiento y secado cuando la película se enfría. La causa es la falta de tensión de la película. La solución al problema es aumentar la cantidad de plastificante.
- **Embombamiento (blistering):** Se produce cuando se secan muy rápido los comprimidos ya que el solvente arrastra el producto a la superficie a altas velocidades sin dejar consolidar y adherir la película al núcleo. Este problema se soluciona durante el secado, disminuyendo esta temperatura y aumentando el tiempo de este.
- **Florecimiento (Bloom):** Se produce por la solvatación parcial por del agua de la capa externa de la película y el material colorante produciendo relieve en la película. También se puede formar cuando los plastificantes migran a la superficie de recubrimiento.
- **Laminación (flake):** Ocurre cuando se remueve el recubrimiento fácilmente en forma de láminas después del recubrimiento. Se produce por el secado rápido entre las aplicaciones de la película. El exceso de

sólidos interrumpe la continuidad entre las capas de la película haciendo que esta se lamine.

- **Moteado:** Si la solución de recubrimiento no se mantiene en agitación durante la operación, los ingredientes insolubles se sedimentan provocando diferencias en el grosor de las capas en cada aplicación. Este problema se soluciona eliminando el exceso de plastificante o aditivos incompatibles con el polímero.

La presencia de las motas o manchas en la película también indica migración de los plastificantes, tintes u otros aditivos a la superficie. Así otra solución sería disminuir la velocidad del secado o cambiar los aditivos.

- **Puenteado (llenado):** Ocurre cuando se llenan las depresiones de los núcleos (grabados) debido a la mayor cohesión entre las capas del polímero que con el núcleo durante el proceso de secado. El problema se soluciona aumentando la afinidad de la cubierta con el núcleo por medio de la adición de plastificantes.
- **Raspado (orange peel):** Se produce por el secado rápido o la distribución inadecuada de la solución en los núcleos después de cada aplicación de ésta. Este problema se corrige controlando la velocidad del secado de manera que no se sequen demasiado los núcleos entre las aplicaciones del polímero. También bajando la viscosidad de la solución y acercando la boquilla del spray a los núcleos.
- **Transpiración o sudoración:** Ocurre cuando se forma una capa aceitosa o gotas de líquido en la superficie de recubrimiento, debida a la expulsión de los plastificantes y tensoactivos de la capa debido a fuerzas cohesivas del polímero. El problema se soluciona variando las proporciones y tipo de plastificante en la capa.

3.6.4. Distribución del movimiento de los núcleos

Los factores que influyen en el movimiento de los núcleos son: la forma del bombo, la velocidad de giro e inclinación, también la humedad y cantidad de núcleos. Algunos autores sostienen que durante la operación del bombo se forman tres zonas de movimiento de los núcleos :

- **Zona I (remolino):** Aquí se forma una rotación circular de los núcleos alrededor del eje sin que se confunda el estrato superior del inferior. Las grageas recorren esta zona en forma de zigzag.
- **Zona II:** Esta zona rodea a la zona I y tiene la mitad de su extensión. Esta es la principal zona del proceso de grageado, los núcleos gastan mucho tiempo recorriendo esta zona en forma rotatoria. Las grageas dan rotan sobre si mismas se sumergen y emergen en forma cíclica.

- **Zona III:** En esta zona las grageas tienen la mayor energía cinética y la caída en forma de cascada es más fluida. En ésta zona se debe adicionar la solución de recubrimiento evitando el problema de apelmazamiento de los núcleos. Desde aquí es muy fácil que los núcleos pasen a la zona II y a la I.



Figura 1. Diferentes tipos de tulipas de recubrimiento.

El diseño de los equipos no ha variado mucho en los últimos años, ya que se siguen prefiriendo las tulipas (bombos) de acero inoxidable o de cobre con recubrimiento de zinc. Los modelos Accela-Cota siguen siendo los más populares. Cada tulipa posee un sistema de inyección de aire caliente y frío junto con un sistema de extracción de la humedad y del polvo fino generado. Algunos equipos tienen un sistema de vertido de la solución de revestimiento en spray donde se debe controlar la presión del flujo (generalmente 1.5 a 3 atmósferas). Una tulipa de 90 centímetros de diámetro puede tener la capacidad de procesar 60kg de núcleos. Antes de colocar los núcleos en el bombo para el revestimiento azucarado se debe prever que el volumen final de estos puede ser hasta un 50% mayor que el inicial.

Antes del proceso la superficie interna de las tulipas se deben recubrir con una capa de azúcar para mejorar el flujo de los núcleos. Esto no es necesario en los equipos que traen unas nervaduras horizontales u obstáculos que facilitan el rodaje de los núcleos pero que dificultan su limpieza al final del proceso. Indirectamente, el flujo es influenciado por la velocidad del bombo, temperatura, la velocidad de inyección y extracción de aire y cantidad de polvo generado.

3.6.5. Sistemas de revestimiento

Existen diversos sistemas para recubrimiento de los núcleos cuyo principio se expresa a continuación:

- **Driacoater:** Consiste de un bombo común donde se inyecta el aire de secado a través de un orificio localizado en la superficie inferior del

bombo. Cuando el bombo empieza a rotar, el aire pasa a través del lecho de los núcleos y al mismo tiempo el aire de secado va fluidizando los núcleos. La extracción del polvo y la humedad se hace por detrás del bombo.

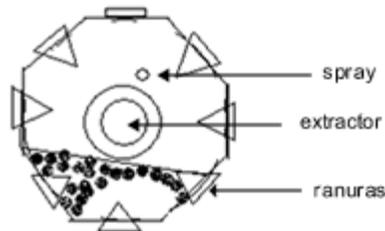


Figura 2. Sistema driacoater.

- **Espada de inmersión:** Es un sistema de dos cámaras que se introduce en el lecho de núcleos y facilita la inyección y extracción de aire a través de los orificios de la pared externa. Este sistema se puede utilizar para tanto para el recubrimiento azucarado como por película. Este sistema facilita producir el grajeado en máximo 6 horas.

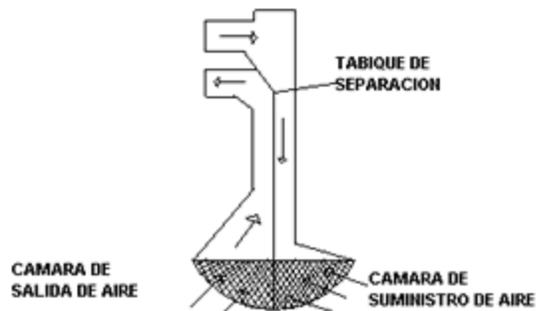


Figura 3. Método de espada de inmersión

- **Sistema torbellino (suspensión en el aire “Wurser”):** Consiste de un cilindro vertical con una cámara de recubrimiento donde se colocan los núcleos. Luego se activa la inyección de aire caliente en la cámara y se pone el lecho en movimiento. El aire asciende por el centro de la cámara llevando con los núcleos que han sido recubiertos con una solución aplicada por un sistema de spray. Los núcleos comienzan a secarse a medida que son transportados por la corriente de aire ascendente y luego caen produciendo un movimiento de cascada. Este ciclo se repite muchas veces. El secado de las capas se regula

controlando el aire de entrada y el de salida para controlar la velocidad de evaporación de solventes.

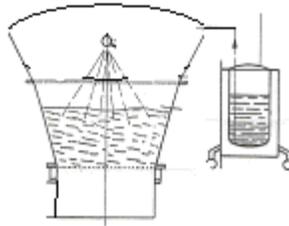


Figura 4. Esquema del sistema de recubrimiento wursler (torbellino)

Entre las ventajas del equipo esta que se puede regular la temperatura y velocidad del aire de inyección, el proceso es muy rápido (máximo 30 minutos), puede soportar cargas hasta de 80Kg de los núcleos, la capa formada es lisa y continua, se puede recuperar el solvente del polímero y no se requiere talco porque el secado es tan rápido que las tabletas están casi secas cuando ellas alcanzan la parte superior del equipo.

La desventaja es que el tamaño de partícula de la solución de recubrimiento debe ser tan pequeño, que el equipo no es útil para recubrimiento para azucarado sino para recubrimiento por película; otra desventaja es que los núcleos se pueden desgastar y romper.

- **Recubrimiento en spray:** Consiste de un sistema neumático o hidráulico que produce un movimiento turbulento en la corriente del líquido. Los modelos hidráulicos son fáciles de controlar porque no se ven afectados por el flujo del aire, y producen gotas micronizadas de la solución de recubrimiento. La velocidad de adición de la solución depende de la presión de la boquilla, tamaño de sus orificios y de su viscosidad. Las boquillas deben cubrir todo el lecho, ya que si el atomizado es muy amplio empegotará las paredes y si esta muy cerrado sobresaturada solo algunos núcleos y si esta muy lejos de los núcleos llegará seco el material de recubrimiento a los núcleos. El material de recubrimiento se aplica hasta que los núcleos estén uniformemente cubiertos. La ventaja es que este sistema se puede utilizar tanto para el recubrimiento azucarado como el recubrimiento por película.
- **Recubrimiento por inmersión:** Este sistema no es muy utilizado por la carencia de uniformidad de la película. Consiste en sumergir los núcleos en la solución de recubrimiento y luego se dejan rodar y secar en una tulipa.

3.6.6. Otros sistemas de recubrimiento

- **Electrostático:** Se basa en la aplicación de la solución de recubrimiento con una carga opuesta a la de los núcleos. Este proceso solo se puede aplicar en materiales que sean conductivos.
- **Por Capas del fármaco:** Consiste en el recubrimiento de los núcleos con una segunda capa del fármaco como ocurre en las tabletas de liberación controlada en la que una porción del fármaco esta en la capa externa disponible para liberarse en ciertos sitios del TGI.

3.7. Control de calidad

El ensayo de grageas concierne tanto a los núcleos como a las grageas propiamente dichas. Los métodos y aparatos analíticos son los empleados en el ensayo de tabletas.

En los núcleos de grageado hay que probar ante todo la resistencia mecánica (resistencia a la rotura y a la abrasión), que, debido a la sobrecarga que han de sufrir durante el proceso de grageado, debe de ser mayor que en el caso de las tabletas.

Por otra parte a pesar de su mayor resistencia, los núcleos han de poseer buena capacidad de desintegración, la cual se controla mediante los ensayos correspondientes. Además, es posible obtener conclusiones sobre la calidad de los núcleos mediante la determinación de la porosidad. Una porosidad escasa asegura la dureza del comprimido e impide la penetración del líquido de gragear en el núcleo pero, al mismo tiempo, actúa desfavorablemente en cuanto a la disgregabilidad. En caso de porosidad extremadamente baja tampoco resultan activos los agentes disgregantes.

Por lo general las farmacopeas prescriben solamente el ensayo de grageas, en los que deberá comprobarse el aspecto del preparado.

Así, las grageas deben ser uniformes en tamaño, forma y color y la superficie deberá ser brillante y sin defectos. Las medidas de diámetro, altura y espesor central de las grageas completan la inspección visual. La caracterización objetiva del color que es necesario realizar para asegurar la uniformidad de las partidas o lotes y la estabilidad frente a la luz durante el almacenamiento de las grageas, es facilitada por las adecuadas escalas cromáticas que sirven de comparación (por ejemplo, las DIN, Farbkarten) una caracterización exacta del brillo superficial podrá efectuarse dado el caso, mediante condiciones fotométricas o epiespectrofotométricas.

Junto con los requisitos obligatorios de gérmenes y constancia de peso, prevén las farmacopeas un ensayo de disgregación en el que, por lo general se utilizan fluidos orgánicos artificiales como medios de prueba.

Comprensiblemente, los tiempos de desintegración de las grageas son más prolongados que los de las tabletas. Para las grageas resistentes al jugo gástrico y solubles en jugo entérico se hace en primer lugar una prueba en jugo gástrico artificial y, a continuación en jugo entérico artificial. El ensayo de grageas tras su almacenamiento en cámaras climatizadas, a humedad ambiente relativa predeterminada o tras intensa irradiación lumínica da indicaciones también acerca de la estabilidad por almacenamiento bajo otras condiciones climáticas.

Como ya se había mencionado anteriormente, deben hacerse controles en el proceso que cubren las condiciones de operación del equipo como la velocidad de rotación, velocidad de inyección y extracción del aire, temperatura de secado además del monitoreo de la humedad relativa y temperatura ambiental. Durante el proceso se deben retirar los núcleos sucios y despicados.

El control de las materias primas no solamente debe cubrir al principio activo y los excipientes que se vayan a utilizar sino las tintas y solventes para el marcado de las grageas, ya que éstos no pueden ser tóxicos. Además las tintas se pueden combinar con aditivos (óxido ferroso, y polímeros) que colorea y facilita su adherencia al polímero. Los siguientes solventes se pueden utilizar para fijar la tinta en diferentes grados. Propilenglicol, metanol, etanol, butanol, Isopropanol. Las tintas a utilizar deben ser grado farmacéutico.

3.7.1 Ensayos realizados a las tabletas revestidas

Al producto terminado se le debe verificar los parámetros farmacopéicos como el color, brillo, diámetro, altura, desintegración, disolución, friabilidad y dureza. Las pruebas más importantes se enuncian a continuación:

- **Dureza y Friabilidad:** Dureza es la capacidad del comprimido para resistir la ruptura. Esta prueba es útil para determinar las propiedades de la capa, al igual que la friabilidad que mide la resistencia de la capa al rompimiento o al resquebrajamiento.
- **Desintegración:** La USP26 exige que primero se haga la prueba en el fluido gástrico simulado (pH 1.2) a 37°C por 1 hora. Luego las tabletas se retiran y no deben mostrar evidencia de desintegración, agrietamiento o suavización. Posteriormente éstas se someten a prueba con el fluido intestinal a 37°C, pH de 7.5 y por el tiempo estipulado en la monografía individual. La prueba se cumple si al final de todo este tiempo todas las tabletas se desintegran. Por el contrario, la BP exige que se haga la prueba en HCl 0.1 N por dos horas y en la solución buffer de fosfato pH 6.8 por una hora.

- **Disolución:** La USP26 exige que los comprimidos con recubrimiento entérico resistan dos horas a 37°C con agitación constante en HCl 0.1N. Posteriormente, se someten los comprimidos a solución buffer pH 6.8 por 45 minutos. Si se pasa esta prueba, no se garantiza la biodisponibilidad del fármaco porque existe variabilidad en el pH estomacal de las personas (1.5 a 5 dependiendo de la dieta alimenticia), y el tiempo de residencia gástrico (de 1 a 5 horas).

Otras pruebas que se realizan a las películas son la fuerza iónica (la Máxima carga por área que la capa puede soportar), flexibilidad (grado en que la capa se deforma sin ruptura y tensión superficial (Fuerza de tensión requerida para arrancar la película).

Existen algunas pruebas que se realizan In-Vivo como lo son las técnicas radiográficas (donde a los núcleos se les agrega BaSO₄ la liberación del fármaco se monitorea por rayos X), por regurgitación (donde al liberarse el fármaco con CaS se produce regurgitación en el espécimen), por tinción (donde al núcleo se le coloca un colorante para que tiña la orina o las heces al liberarse), biodisponibilidad (que monitorea la concentración plasmática del fármaco) y la escintigrafía gamma (donde al fármaco en el núcleo se le coloca un isótopo Cr 51, Tc 99, o hierro 59 y la liberación del fármaco se mide con una cámara de rayos gamma).

3.7.2. Pruebas de estabilidad

Se realiza en la etapa de diseño y desarrollo. Mide la permeabilidad y absorción de agua por exposición directa de los núcleos recubiertos a condiciones de estrés de temperatura, luz y humedad. Se debe verificar que no se presente ninguno de los defectos vistos.

3.7.3. Reproceso del lote

Cuando existen defectos en el recubrimiento de las tabletas, éstas se deben lavar con agua hasta que el jarabe y las capas se eliminen y aparezcan los bordes. Luego las tabletas se colocan en etanol u otro solvente (isopropanol, o una mezcla metanol:agua) para favorecer el proceso de disolución de la capa de sellado y se regresan al bombo de recubrimiento para secarlas con aire caliente. Un reproceso no recomendado es que los comprimidos recubiertos por película se muelan, granulen y compriman a una presión mayor para corregir la presencia del material de recubrimiento. En los reprocesos el control de calidad debe ser muy estricto.

4. MATERIAL Y METODO

Es un estudio de desarrollo tecnológico de tipo descriptivo que trata de establecer las mejores condiciones, a nivel piloto, para aplicar una técnica de revestimiento de tabletas a base de dispersiones acuosas.

4.1. Variables

Las variables a considerar son:

- Equipo, se consideran los siguientes aspectos: carga, velocidad y grado de inclinación del bombo.
- Líquido de revestimiento, se consideran los siguientes aspectos: volumen, flujo, tiempo de esprayado y temperatura de secado.
- Calidad del revestimiento: se evalúa el producto final tomando como referencia la apariencia y ganancia de peso.

5. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIBLES	SUBVARIABLES	INDICADORES
Equipo	Carga	0.5-1.5kg
	Velocidad	8-12rpm
	Grado de inclinación	45°
Líquido de revestimiento	Volumen Flujo de esprayado Tiempo de esprayado Temperatura de secado	<u>Acryl-eze</u> <u>Opaglos II</u>
		100g/kg sln 429g/kg sln
		0.11g/min 0.15g/min
		180min 300min
		40-50°C 50-55°C
Calidad del revestimiento	Ganancia de peso	2-3%
	Apariencia	Lisa, homogénea y brillante.

6. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Los ensayos realizados nos han sido útiles para poder detectar en que parte del proceso estaban nuestros problemas y así poder dar una explicación del origen de estos, intentando dar solución a los mismos en los ensayos posteriores.

6.1. TABLA N° 1 : EQUIPO / APARIENCIA

No.	Polímetro	Carga del bombo (Kg)	Velocidad del bombo (rpm)	Grado de Inclinación	Apariencia
1	Acryl-Eze	0.5	9	45°	Mala
2	Acryl-Eze	1	12	45°	Mala
3	Acryl-Eze	1	12	45°	Regular
4	Acryl-Eze	1.5	9	45°	Mala
5	Opaglos II	1.5	12	45°	Muy Buena
6	Opaglos II	3	26	45°	Buena

En la tabla No. 1 están plasmados los datos correspondientes a los ensayos realizados con relación a la variable equipo y calidad del revestimiento. En los ensayos 1, 2 y 3 la carga es muy baja, a causa de esto el volumen del liquido de revestimiento es susceptible a una aplicación incorrecta y por ende a un desperdicio de las misma teniendo una apariencia de mala a regular, a diferencia del resto de los ensayos en los que se aumento la carga y se observó un gran cambio en la apariencia, excepto en el ensayo 4 que tuvo una mala apariencia debido a una velocidad baja para la carga haciendo que esta no presentara el movimiento en cascada que beneficia el proceso de revestimiento.

Además de los problemas de carga y velocidad se suman los del equipo utilizado para el procedimiento ya que son aparatos poco óptimos, como el uso

del termómetro no apto, un pequeño abanico como extractor de aire caliente, una secadora de cabello simulando fuente de calor, una pistola para pintar donde se puso el líquido de dispersión en un frasco y un compresor de baja presión (40-50 lbs.) el cual expulsaba el líquido de revestimiento; sin embargo el equipo antes mencionado nos permitió desarrollar nuestra propia técnica la cual es un proceso mas artesanal que automatizado.

Luego en el ensayo número 5 es donde se logra diferenciar la calidad del producto final gracias a la utilización de maquinaria industrial la cual es automatizada y en el cual todas las variables son reguladas por la equipo. No se califica como excelente por que los núcleos empleados en esta practica habían sido almacenados durante mucho tiempo provocando porosidad al momento de ser revestidas a causa de una dureza relativamente baja(6kg/f).

6.2. TABLA N° 2: LIQUIDO DE REVESTIMIENTO/ APARIENCIA/ GANANCIA DE PESO

No.	Polímero	Vol (Ml.)	Flujo de Espraya do (ml/min)	Tiemp o de Espray ado (seg.)	Tiem po de Seca do (min.)	Temp. Secado	Apariencia	Ganan cia de peso
1	Acryl-eze	50	60	30	25	50-60°C	Mala	1.4%
2	Acryl-eze	100	60	30	15	45°C	Mala	1.5%
3	Acryl-eze	100	60	30	25	45°C	Regular	1.7%
4	Acryl-eze	150	60	30	25	45°C	Mala	1.6%
5	Opagl os II	643	2.14	Cte.	Cte.	50-55°C	Muy Buena	2.6%
6	Opagl os II	1414	3.36	Cte.	Cte.	45-50°C	Buena	2.9%

En la tabla N° 2 están plasmadas las subvariables de mayor relevancia ya que estas influyen directamente en la calidad del producto final evitando de esta manera que se presenten problemas tales como: piel de naranja, gemelado, desprendimiento de algunas partes de la cubierta (agrietamiento) entre otras.

Los ensayos 1, 2 y 4 poseen una apariencia mala, en el ensayo numero 1 la falla esta en la velocidad del bombo la cual era demasiado lenta y el

tiempo de esprayado fue demasiado prolongado lo que provoco que los núcleos se humedecieran produciendo porosidad y mala distribución del liquido de revestimiento en la tableta.

En el ensayo número 2 la falla radicó en que el tiempo de secado fue demasiado corto provocando que las tabletas absorbieran el liquido de revestimiento y se hincharan debido a la humedad.

En el ensayo numero 4 estas subvariables fueron controladas en la medida de lo posible, sin embargo la falla fue que la velocidad del bombo era muy baja (9rpm) lo que provocó que el revestimiento no fuese homogéneo, ya que las tabletas recibían mucho liquido de revestimiento.

Por otra parte en el ensayo número 3 se obtuvo una apariencia regular ya que todas las subvariables del proceso fueron muy bien abordadas a excepción del flujo de esprayado el cual no era posible regular debido a que la boquilla de la pistola no era la adecuada.

En el ensayo número 5 se logró un completo control de las subvariables expuestas y por ende una mejor aplicación del liquido de revestimiento gracias a la maquinaria industrial.

Finalmente en el ensayo número 6 el problema estuvo en que las tabletas presentaron una dureza demasiado baja (1.3kg/f) lo que dió como resultado un agrietamiento de los núcleos y desintegración de algunos debido a que el agua es absorbida por algunos de los excipientes utilizados en la fórmula (almidón).

En la tabla No. 2 se puede observar el porcentaje de ganancia de peso de las tabletas revestidas ya que estos son cercanos a los establecidos en la bibliografía de cada polímero.

6.4. TABLA No.3: ENSAYOS REALIZADOS A LAS TABLETAS REVESTIDAS

No.	Polímero	Dureza (Kg/ F)	Tiempo de desintegración (Min)	Apariencia
1	Acryl-Eze	10.45	1.2	Tabletas con raspado Revestimiento no homogéneo
2	Acryl-Eze	8	< 1	Tabletas con agrietamiento Revestimiento no homogéneo
3	Acryl-Eze	9	11	Tabletas con brillo pero porosas y desgastadas de los bordes Revestimiento homogéneo
4	Acryl-Eze	6	10	Tabletas porosas y húmedas Desgaste de los bordes Revestimiento homogéneo
5	Opaglos II	6	8	Tabletas ligeramente desgastadas en el centro pero con brillo Revestimiento homogéneo
6	Opaglos II	1.3	6	Tabletas erosionadas(laminación) Revestimiento homogéneo

En la tabla No. 4 se observa que los ensayos 1, 2 y 3 presentan una dureza que cumplen con lo expuesto en bibliografía (8-12 kg/f), con respecto al tiempo de desintegración los ensayos también cumplen con el estándar de tiempo establecido (menor de 30 min.) aunque los ensayos 1 y 2 fueron muy cortos. La apariencia de las tabletas revestidas no fue la ideal porque el núcleo no presentó las características adecuadas que favorecen al proceso de revestimiento.

7. CONCLUSIONES

A través de los ensayos de revestimiento realizados a base de dispersiones acuosas podemos concluir que el establecimiento y control de las condiciones del proceso son indispensables para garantizar la calidad del revestimiento.

En base a los resultados obtenidos podemos mencionar que los factores mas críticos dentro del proceso son: flujo de esprayado y tiempo de secado.

Para el desarrollo de una forma farmacéutica recubierta es esencial el control de las características del núcleo o sustrato a recubrir y de las características de la suspensión recubridora.

El trabajo estuvo encaminado a comprobar que la estandarización de las variables y el arte de revestir pueden dar como resultado un producto de calidad que cumplan con los ensayos exigidos en la farmacopea.

8. RECOMENDACIONES

Sustituir los revestimientos a base de solventes orgánicos por revestimientos con dispersiones acuosas tales como Acryl eze,, Opaglos II, Opadry II, algunas variedades de Eudragit solubles en solventes acuosos, etc.

Ensayar sustitutos de polímeros de marca por otros genéricos mas económicos; como por ejemplo mezclas de derivados de la celulosa con opacificantes tipo Oxido de Titanio, plastificantes y colorantes.

Asegurar que los núcleos que van a ser revestidos cumplan con los parámetros establecidos en la farmacopea.

9. BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Remington's pharmaceutical sciences. 18ed. Eston: Mack Publishing; 1990: 1088-9.
- ❖ Lachman L, Lieberman H, Schwartz D. Pharmaceutical dosage forms. Tablets. 2ed. Philadelphia: Decker, 1992 ;(1): 247-284.
- ❖ Lachman Liberman H, Kaning j. The theory and practice of industrial pharmacy. 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986: 189-190.}
- ❖ Voight R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Comprimido. Zaragoza, España: Acribia; 2001: 228-229.
- ❖ José Luis Vila Jato. Tecnología Farmacéutica. Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas. España: Síntesis; Mayo 2001: 228-229.
- ❖ United States Pharmacopeia. National Formulary, 23 ed. Twinbrook Parkway Rockville: Mack Printing; 1995: 1477-2606, 2257, 2309.
- ❖ Beatriz Tamargo, *et al.* Revista Cubana Farm. Caracterización de un Sistema Acuoso de Recubrimiento de Película para Tabletas. 1998; 32(1): 21-27.
- ❖ Colorcon: Dispersions Opaglos II/ Opadry II/ Acryl-Eze
- ❖ http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacodocencia/09/intro/recubrimiento/etapas/recomendaciones/grageado/polimeros/aditivos/defectos/equipos/control_calidad.html.
- ❖ <http://w.w.w.colorcon.com>. Film Coating solutions for enhance coating productivity.
- ❖ <http://w.w.w.americhempharm.com>
- ❖ [http://w.w.w.cifn.unam.mx/La Ciencia En Tu Escuela/ medicamentos.ppt](http://w.w.w.cifn.unam.mx/La_Ciencia_En_Tu_Escuela/medicamentos.ppt)
- ❖ http://w.w.w.bvs.sld.cu/revistas/far/vol36_3_02/far01302.html

10. ANEXOS

ANEXO 10.1

Núcleos de grageado:

Hay que tomar en consideración como núcleos para grageado, las tabletas, los granulados y las píldoras. Tales núcleos son adecuados para ser revestidos cuando tienen suficiente estabilidad física para poder resistir el desgaste mecánico.

Estos núcleos deben cumplir con las siguientes características para ser revestidos:

- Debe garantizarse suficiente disgregabilidad.
- Debe limitarse su tamaño para no dificultar su ingestión.
- Deben de poseer formas esféricas, ovoides o circulares biconvexas u ovals biconvexas, de pequeño grosor o altura.
- Debe poseer un peso menor de 0.5gr.
- Deben estar desprovistos de polvo.
- Deben tener una textura adecuada(no muy blandos)para soportar la manipulación.
- Los núcleos quebrados se deben eliminar.
- No deben ser porosos.
- Deben ser impermeables para no absorber los solventes utilizados en el revestimiento.

ANEXO 10.2

Grageado azucarado:

Bajo el concepto de grageado se entiende, en general, el revestimiento de núcleos con numerosas capas de azúcar. Para ello, se va depositando sobre los núcleos un gran número de capas de azúcar, hasta conseguir que la gragea terminada haya aumentado un 30-40% sobre el peso primitivo. La principal desventaja de este proceso es que consume bastante tiempo.

ANEXO 10.2.1

Fases del Grageado:

Este proceso se subdivide en 5 fases:

a. Revestimiento protector: mediante el revestimiento protector, a modo de imprimación, recibe el núcleo una capa protectora que aumenta su resistencia mecánica, impide la penetración de humedad y aísla a las capas

sucesivas impidiendo que pase a ellas algún pigmento o mal sabor procedentes del núcleo y, además, redondea los bordes del núcleo.

b. Revestimiento de grageado: el revestimiento sucesivo de los núcleos constituye el proceso de grageado propiamente dicho. Al igual que en el revestimiento de protección el jarabe de grageado y el polvo de grageado se añaden a los núcleos mientras están girando y, a continuación, se procede a su secado. Este proceso ha de prolongarse hasta que la capa de grageado alcance una medida del 30-50% de la que corresponde al núcleo. El número de capas a aplicar es muy diverso, llegando hasta 40 capas con frecuencia.

c. Coloración: se efectúa, por lo general, durante el grageado, disolviendo para ello 1-3% del correspondiente colorante en el jarabe de gragear. Por este motivo, no siempre constituye una fase independiente de trabajo. En teoría, el proceso de revestimiento con el colorante solo debería iniciarse cuando la superficie de la gragea haya sido glaseada. Si no se hace así, es difícil obtener homogeneidad de color, produciéndose “nubes”.

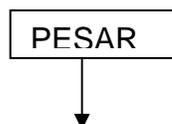
d. Glaseado: aún cuando se produce un considerable glaseado de la superficie de las grageas durante la fase de revestimiento y coloración, hay que realizar el glaseado propiamente dicho como preparación de las grageas para la fase del pulido. Para ello, la superficie interna del bombo no debe ser áspera. Puede ser necesaria su limpieza y acondicionamiento. Se glasea por aplicación del jarabe correspondiente, sin hacer uso de calor y evitando a todo trance el empolvamiento de los núcleos.

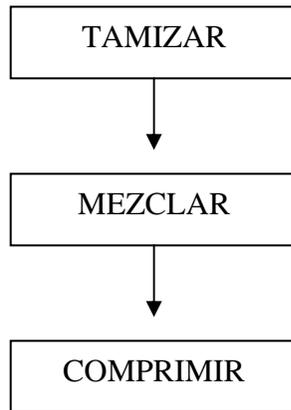
e. Pulido: después del glaseado completo, las grageas reciben el último abrillantado mediante un pulido que les proporciona su agradable aspecto lustroso definitivo. Aunque esta fase puede también realizarse en un bombo de gragear con la superficie interior pulimentada (por ejemplo, con capa de azúcar), se prefiere en la industria el uso de tambores especiales de pulir(con el interior acolchado con lona o forrado con lienzo o fieltro).

ANEXO 10.3

Cálculos y métodos utilizados durante el desarrollo del proceso:

Para poder revestir primero se decidió hacer los núcleos por compresión directa siguiendo un flujograma de proceso:





La formula a seguir fue:

- Almidón de maíz 15%
- Avicel ph 102 52%
- Talco 1.5%
- Estearato de magnesio 0.25%
- Lactosa 31.25%

ANEXO 10.3.1

Cálculos para preparar 1kg de núcleos:

Almidón de maíz(15%):

$$\begin{array}{rcl} 15\text{gr} & - & 100\text{gr} \\ x & - & 1000\text{gr} \end{array}$$

$$x = 150\text{gr de almidón.}$$

Avicel ph 102 (52%):

$$\begin{array}{rcl} 52\text{gr} & - & 100\text{gr} \\ x & - & 1000\text{gr} \end{array}$$

$$x = 520\text{gr de avicel ph 102.}$$

Talco(1.5%):

15gr - 100gr
x - 1000gr

x = 15gr de talco.

Estearato de magnesio (0.25gr):

0.25gr - 100gr
x - 1000gr

x = 2.5gr de estearato de magnesio.

Lactosa (31.25%):

31.25gr - 100gr
x - 1000gr

x = 312.5gr de talco.

ANEXO 10.3.2

Cálculos necesarios para determinar la cantidad necesaria de la solución de revestimiento:

ACRYL-EZE: Solución al 20%
Ganancia de peso:8%

8gr de acryl-eze - 100gr de núcleos
x - 1000gr de núcleos

x = 80gr de acryl - eze son necesarios para revestir un kg de núcleos.

20gr de acryl-eze - 100gr de solución de revestimiento
80gr de acryl-eze - x

x = 400gr de solución de revestimiento.

La cantidad de agua se define de la siguiente forma:
400gr de solución de revestimiento - 80gr de acryl-eze = 320gr de agua.

Estos 320gr de agua se mezclan con 80gr de acryl-eze para formar 400gr de solución.

El colorante es un excipiente opcional y cuando se decide utilizar se hace de la siguiente forma:

400gr de solución	-	100%
x	-	2%

x = 8gr de laca que se mezclan con los 320 gr de agua con agitación constante.

El uso de este excipiente se traduce a un 2% de la formulación.

OPAGLOS II Solución al 7%

Ganancia de peso:3%

3gr de opaglos II	-	100gr de núcleos
x	-	1000gr de núcleos

x = 30gr de opaglos II para un kg de núcleos

7gr de opaglos II	-	100gr de solución
30gr de opaglos II	-	x

x = 429gr de solución de revestimiento

La cantidad de agua se define de la siguiente forma:
429gr de solución de revestimiento - 30gr de opaglos II = 399gr de agua.

ANEXO 10.3.3

Cálculos para determinar la cantidad de liquido de revestimiento (ml) esprayado por minuto durante el proceso de revstimiento.

ACRYL-EZE:

20gr de Acryl-eze----100gr de solución de revestimiento----180 minutos.

$$x = \frac{100 \text{ gr de solución}}{180 \text{ minutos}} = 0.558 \text{ ml de solución por minuto.}$$

20gr Acryl-eze	-	100ml de solución
x	-	0.558ml de solución

x = 0.11g de Acryl- eze por minuto.

OPAGLOS II:

45gr de Opaglos II-----643gr de solución de revestimiento-----300 minutos.

$$x = \frac{643 \text{ gr de solución}}{300 \text{ minutos}} = 2.14 \text{ ml de solución por minuto}$$

45gr Opagloss II	-	643ml de solución
x	-	2.14ml de solución.

X = 0.15g de Opaglos II por minuto.