

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería

Implementación de un proceso azucarado de grageas utilizando un material de recubrimiento rápido para su producción en una planta farmacéutica.

Trabajo de graduación presentado por Miguel Fernando Montenegro López para optar al grado académico de
Licenciado en Ingeniería Química

Guatemala

2006

Implementación de un proceso azucarado de grageas utilizando un material de recubrimiento rápido para su producción en una planta farmacéutica.

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería

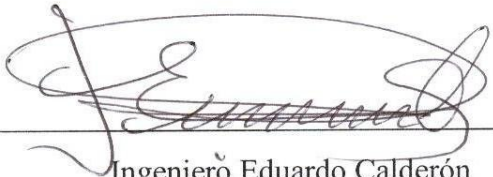
Implementación de un proceso azucarado de grageas utilizando un material de recubrimiento rápido para su producción en una planta farmacéutica.

Trabajo de graduación presentado por Miguel Fernando Montenegro López para optar al grado académico de
Licenciado en Ingeniería Química


Guatemala

2006


Vo. Bo.:

(f) 
Ingeniero Eduardo Calderón
Asesor

Tribunal:

(f) 
Ingeniero Eduardo Calderón

(f) 
Ingeniero Jorge Godínez

(f) 
Ingeniero Bruno Álvarez

Fecha de aprobación: 30 de mayo del 2006

PREFACIO

En la industria farmacéutica son muy utilizados los procesos de fabricación de medicamentos con grageado azucarado para enmascarar el sabor y mejorar la apariencia de algunos medicamentos, lo cual se ha hecho desde hace más de 150 años. Los procesos de grageado azucarado convencionales son largos y requieren invertir bastante tiempo y mano de obra experimentada para lograr grageas con apariencia aceptable, lo cual hace que este proceso sea costoso. El mercado actual de medicamentos es cada día más competitivo por lo que se requiere que las empresas disminuyan sus costos y tiempos de fabricación, siempre conservando los estándares de calidad, para mantenerse bien posicionados dentro del mercado.

Este trabajo presenta un proceso alternativo en la fabricación de grageas azucaradas, en el que no se requiere contar con personal con mucha experiencia, no se requiere demasiada atención por parte del operador para realizar el proceso y que es posible hacerlo en el menor tiempo posible. Además se buscó que el proceso pudiera ser repetitivo y controlado, cumpliendo así con las Buenas Prácticas de Manufactura logrando así, básicamente, un proceso industrial de grageado que es artesanal como lo es el proceso de grageado azucarado tradicional.

La limitante principal en el desarrollo de este tipo de procesos es que, si las características físicas del núcleo, como el grosor y el diámetro, varían en un porcentaje considerable, el proceso puede no dar los resultados buscados. Aún con esta limitante este trabajo puede servir de guía para el desarrollo de un nuevo proceso de recubrimiento en el que las características del núcleo varíen.

Por último, quisiera agradecer a los involucrados, ya sea directa o indirectamente en la realización de este trabajo de graduación. Especialmente al Ingeniero Eduardo Calderón por toda la asesoría brindada y a la Empresa Farmacéutica que me brindó los medios para poder llevar a cabo este trabajo de graduación.

RESUMEN

Este trabajo tiene como objetivo implementar un proceso de grageado azucarado utilizando un material de recubrimiento rápido en la industria farmacéutica, con el fin de obtener un proceso industrial que sirva como alternativa al proceso convencional en el cual se requiere contar con personal que tenga experiencia y que utilice su criterio para elaborar grageas de apariencia aceptable.

El proceso convencional de grageado azucarado tiene las etapas de recubrimiento protector (sellado), sub recubrimiento (engrosamiento), alisado, coloreado y abrillantado, las cuales son necesarias para fabricar grageas de apariencia aceptable. El proceso de grageado implementado en este trabajo se desarrolló simulando algunas de las etapas del proceso convencional. Debido a que se utilizó una solución de material de recubrimiento rápido para el grageado, fue posible separar el proceso en dos etapas, formación de la gragea y abrillantado. En la etapa de formación de grageas se simuló las etapas del proceso convencional de sub-recubrimiento y alisamiento, lo cual se logró únicamente variando los tiempos de aplicación de la solución de recubrimiento rápido y los tiempos de rotación y secado con y sin aire caliente.

Con el proceso desarrollado en este trabajo se logró obtener grageas azucaradas con una apariencia aceptable, logrando obtener una eficiencia de proceso de hasta 91 % lo cual representa una mejora considerable ya que, con el proceso convencional únicamente se logran obtener eficiencias de un máximo del 60 %, además que con el material de recubrimiento rápido, se logra tener un ahorro de tiempo, mano de obra y material de recubrimiento, ya que con el proceso convencional de grageado era necesario aplicar material de recubrimiento hasta un 50 % de la masa inicial de los núcleos para obtener una gragea de apariencia aceptable, lo cual se logró con este proceso agregando únicamente un 20 % más de masa inicial del núcleo, en material de recubrimiento rápido.

Uno de los aspectos más importante que favorecen a la formación de las grageas son las dimensiones del núcleo. Mientras más convexa sea la superficie del núcleo y más delgado sea el borde o cintura del núcleo, más fácil será de recubrirlos y el proceso de grageado tendrá una mejor eficiencia.

ABSTRACT

The following work has the aim of implementing a process for the manufacture of sugared gragees using a rapid coating material in the pharmaceutical industry. The goal is to obtain an industrial process which will serve as an alternative to the conventional process in which experienced personnel is required in using criteria for the manufacture of gragees with an acceptable appearance.

The conventional process for the manufacture of sugared gragees consists of the following steps: protective coating (sealing), sub-coating (thickening), polishing, coloring and shining, which are necessary for the manufacture of gragees of acceptable appearance. The process of gragee formation implemented in this work was developed simulating some of the conventional process steps. It was possible to separate the process into two steps, because a rapid coating material solution was used for the formation of gragees. These two steps were: formation of the gragee and polishing. The conventional process steps of sub-coating and polishing were simulated in the gragee production step. This was accomplished by only varying the application times of the rapid sub-coating solution and the rotation times plus drying with and without hot air.

With the process developed in this work it was possible to obtain sugared gragees with an acceptable appearance, succeeding in yielding a process efficiency of up to 91 %, which represents a considerable improvement, taking into account that the conventional process only yields efficiencies of a maximum 60 %. Apart from this, with the rapid sub-coating material it is possible to get savings in time, workforce and coating material, because with the conventional process for the manufacture of gragees it was necessary to apply coating material up to 50 % of the initial weight of the cores in order to obtain a gragee of an acceptable appearance, which was accomplished in this process by adding only a 20 % excess in rapid coating material with regard to the initial core weight.

One of the most important aspects that aid the formation of gragees is the dimension of the cores. The more convex the area of the cores and the thinner the edge or border of the cores, the easier it will be to coat them and the higher the efficiency of the process for the manufacture of gragees will be.

INDICE

PREFACIO	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE CUADROS	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES.....	2
A. Proceso de grageado azucarado.....	2
B. Ventajas del recubrimiento azucarado.....	3
C. Parámetros del grageado.....	4
D. Fallas en el grageado azucarado	6
E. Etapas del recubrimiento azucarado	7
F. Equipo	9
G. Eficiencia.....	13
III. JUSTIFICACIÓN	14
IV. OBJETIVOS	15
A. Generales.....	15
B. Específicos.....	15
V. PROBLEMA A RESOLVER	16
VI. METODOLOGÍA	17
A. Determinación de las características del núcleo a recubrir.....	17
B. Determinación del volumen de núcleos a recubrir	17
C. Diseño del proceso de grageado	17
D. Diseño de la etapa de abrillantado de la gragea.....	17
VII. RESULTADOS.....	18
A. Determinación de las características del núcleo a recubrir.....	18
B. Determinación del volumen de núcleos a recubrir	20
C. Diseño del proceso de grageado	20
D. Diseño de la etapa de abrillantado de la gragea.....	22
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
IX. CONCLUSIONES	30
X. RECOMENDACIONES	31
XI. BIBLIOGRAFÍA	32
XII. APÉNDICE.....	33

LISTA DE CUADROS

Tabla 1: Características más importantes de los núcleos para la fabricación de las grageas.....	18
Tabla 2: Características de los núcleos para la fabricación de grageas.	18
Tabla 3: Excipientes utilizados en la formulación.....	19
Tabla 4: Características de la formulación utilizada para la elaboración de los núcleos.....	19
Tabla 5: Masa promedio de los núcleos utilizados en las tres corridas de prueba.....	20
Tabla 6: Capacidad máxima según fabricante del equipo recubridor O'Hara Labcoat III.	20
Tabla 7: Masa adquirida en el proceso de grageado.....	20
Tabla 8: Tamaño del lote asumiendo una ganancia de masa del 50 %.....	20
Tabla 9: Composición del material de recubrimiento rápido Rapid Subcoat Blanco SD 9606 B (RS).....	20
Tabla 10: Solución de grageado concentración 2.7 Kg Rapid Subcoat / Kg H ₂ O	21
Tabla 11: Parámetros establecidos para la formación de las grageas.	21
Tabla 12: Ciclos de dosificación y secado para la etapa de formación de las grageas.	21
Tabla 13: Material utilizado en la etapa de abrillantado.....	22
Tabla 14: Parámetros establecidos para la formación de las grageas.	22
Tabla 15: Masa promedio final de las grageas en las tres corridas de prueba.	23
Tabla 16: Porcentaje de aumento de masa de los núcleos de las tres corridas de prueba.	23
Tabla 17: Eficiencia del proceso	24
Tabla 18: Características de los núcleos utilizados en las primeras pruebas.....	33
Tabla 19: Masa promedio de los núcleos utilizados en las tres corridas de la prueba inicial prueba.	33
Tabla 20: Solución de grageado concentración 2.7 Kg Rapid Subcoat / Kg H ₂ O.....	34
Tabla 21: Parámetros establecidos para la formación de las grageas.	34
Tabla 22: Ciclos de dosificación y secado para la etapa de formación de las grageas.	34
Tabla 23: Material utilizado en la etapa de abrillantado de la primera prueba.	35
Tabla 24: Masa promedio final de las grageas en las tres corridas de la primera prueba.	35
Tabla 25: Porcentaje de aumento de masa de los núcleos de las tres corridas de la primera prueba.....	35
Tabla 26: Eficiencia del proceso de la primera prueba.....	35

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1: Principios del grageado azucarado.....	3
Figura 2: Diferentes tipos de equipos de recubrimiento.....	10
Figura 3: Equipo de recubrimiento Glatt.....	10
Figura 4: Sistema Driacoater.....	11
Figura 5: Método de espada de inmersión.....	12
Figura 6: Sistema de Torbellino.....	13
Figura 7: Diagrama de bloques del proceso de grageado.....	25

I. INTRODUCCIÓN

En Guatemala existen varias empresas farmacéuticas dedicadas a la fabricación de medicamentos en presentación sólida. Dentro de estas presentaciones sólidas se encuentra la fabricación de grageas con jarabe de azúcar, que son elaboradas con procedimientos complejos y costosos, pero que se hacen necesarios principalmente para dar una mejor apariencia al producto y para enmascarar el sabor amargo de algunos ingredientes activos. Los procesos de grageado son plenamente utilizados en la industria farmacéutica, pero requieren personal con mucha experiencia que esté revisando constantemente el proceso para obtener un producto de buena apariencia según el criterio del operador, lo que lo hace un proceso mayormente artesanal.

Por esta razón y, como una contribución al desarrollo de tecnología apropiada para obtener productos elaborados de alta calidad, se realizó el siguiente trabajo sobre la implementación de un proceso de recubrimiento azucarado con material de recubrimiento rápido para la obtención de un proceso farmacéutico industrial de grageado.

Tomando en cuenta los principios básicos de la fabricación de grageas, se hicieron pruebas para obtener un proceso que lleve menos etapas y pueda realizarse en menor tiempo que el proceso de grageado tradicional. Este trabajo, presentará una alternativa en la fabricación de grageas en la cual se tenga un proceso automatizado en el que no se necesite personal especializado y que pueda ser aplicado a diferentes productos, sin la necesidad de hacer grandes modificaciones y que sea implementado en el menor tiempo posible, lo cual ayudará a reducir costos, principalmente de mano de obra. Adicionalmente, este trabajo servirá de referencia para las investigaciones y el desarrollo de los procesos de grageado futuros, ya que en la actualidad no se cuenta con muchas publicaciones sobre la automatización de este tipo de procesos.

II. ANTECEDENTES

Para proveer una perspectiva adecuada de la evolución del proceso de grageado farmacéutico es necesario hacer un breve recordatorio histórico de lo que ha ocurrido durante los pasados años. El uso del recubrimiento en los medicamentos fue probablemente una adaptación de los primeros métodos de preservación de alimentos. Desde 1837 se lleva a cabo el grageado de tabletas. Inicialmente este proceso era muy artesanal y requería de mucha experiencia por parte del personal (Lachman 1986).

Algunas publicaciones francesas del año 1600 describen el grageado farmacéutico como una forma de enmascarar el sabor de las medicinas. El grageado azucarado de tabletas fue desarrollado considerablemente por los franceses a mediados de 1800 y fue patentado en 1837. En 1840 utilizaron composiciones de azúcar para recubrir las tabletas (Lachman 1986).

En Europa y Estados Unidos, hubo una rápida aceptación de las tabletas con recubrimiento de azúcar como la forma de dosis sólida preferida. Rápidamente, fue reconocido que se podía obtener una gragea con recubrimiento de azúcar de calidad a una gran escala por medio de bombos de recubrimiento, y se establecieron varias compañías farmacéuticas en Estados Unidos, con tabletas recubiertas como la mayor parte de su línea de productos (Lachman 1986).

El equipo y el proceso de grageado azucarado permanecieron sin cambio por los siguientes 75 años. En 1953, un cambio dramático fue hecho en el grageado de tabletas cuando los laboratorios Abbot lanzaron al mercado la primera tableta farmacéutica con grageado de película.

El proceso farmacéutico de grageado azucarado sigue siendo una tecnología aún practicada y es muy utilizada a pesar del creciente interés sobre las técnicas de grageado de película que surgieron en los 50's. La tecnología del grageado azucarado ha permanecido relativamente estática mientras que la atención se ha enfocado mayormente en el grageado de película (Cole 1995).

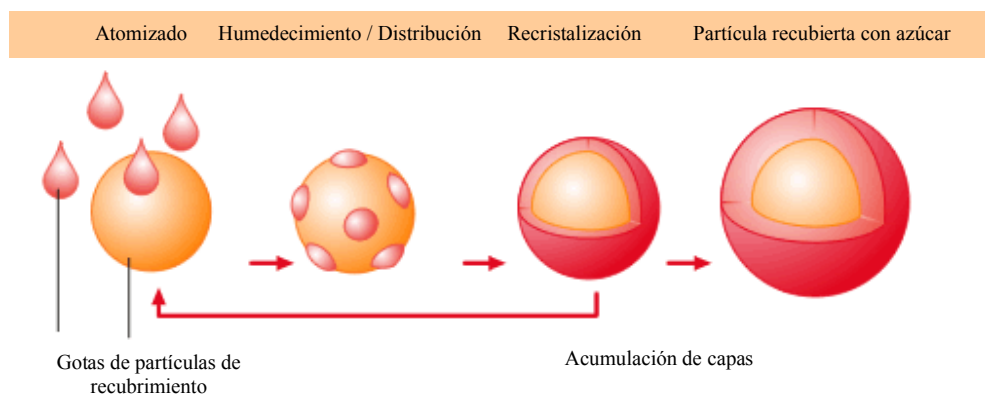
A. Proceso de grageado azucarado

A diferencia del grageado de película, el grageado azucarado es un proceso de varios pasos. Este conlleva más trabajo y requiere que el operador del proceso tenga un alto grado de experiencia.

El principio del proceso de grageado azucarado de tabletas es relativamente simple. Este consiste en la aplicación de una composición de recubrimiento a una cama de tabletas en movimiento, las cuales son tratadas sucesivamente con soluciones acuosas de azúcar que, dependiendo de la etapa del proceso que se haya alcanzado, puede que se agreguen otros ingredientes funcionales. El grageado se logra por la transferencia de medio recubridor de una tableta a otra. Regularmente, se realiza una única aplicación de la solución de recubrimiento, la cual se deja que se esparza por toda la cama de tabletas utilizando la

capacidad de mezclado del equipo. La distribución del recubrimiento es lograda por el movimiento de las tabletas, ya sea perpendicular o verticalmente a la aplicación de la composición de recubrimiento. En este punto se seca, usualmente, utilizando aire caliente, luego se repite todo el ciclo hasta obtener el producto con la apariencia deseada (Lachman 1986).

Figura 1: Principios del grageado azucarado.



Aplicar recubrimiento a las tabletas agrega un paso más al proceso de fabricación de formas orales sólidas, lo cual incrementa los costos de producción y por tanto el costo del producto. Por tal razón la decisión de recubrir las tabletas se hace para cumplir los siguientes objetivos:

1. Mejorar la apariencia o estética del núcleo.
2. Proveer protección química y física al medicamento. Protege al fármaco de la descomposición producida por el oxígeno o la humedad.
3. Enmascarar el sabor, olor o color de algunos fármacos.
4. Algunos componentes del recubrimiento se pueden utilizar para controlar la liberación del medicamento de la tableta. Se puede agregar un recubrimiento entérico resistente a los ácidos, que protegen el medicamento de los jugos gástricos del estómago.
5. Facilitar la diferenciación e identificación de los fármacos, ya que a cada uno el fabricante le puede dar un color diferente.
6. Facilitar la aceptación del paciente debido al efecto llamativo que ejerce el color y brillo del comprimido.

B. Ventajas del recubrimiento azucarado

A pesar de las desventajas del proceso de grageado azucarado, en términos de lo largo del proceso y la intensiva atención del operador, el grageado azucarado tiene varias ventajas, entre las cuales tenemos:

1. Utiliza materiales no muy caros y que se encuentran fácilmente disponibles.
2. Las materias primas son ampliamente aceptadas y no tienen problemas regulatorios.
3. Técnicas modernas y simples han reducido bastante el tiempo de recubrimiento en comparación a los procesos tradicionales.
4. No se necesitan equipos complejos.
5. El proceso es capaz de ser controlado y documentado para cumplir con estándares de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
6. El proceso no es tan crítico como en el de grageado de película, es posible realizar procedimientos de recuperación y de reproceso.
7. El resultado es estéticamente complaciente y tiene amplia aceptación por parte del consumidor.

C. Parámetros del grageado

Los núcleos a recubrir deben poseer características apropiadas. Durante el proceso de grageado los núcleos ruedan en el bombo de recubrimiento o, si se trata de un recubridor de suspensión de aire, forman una cascada en la corriente de aire mientras que la solución de recubrimiento es aplicada.

Los núcleos deben ser resistentes a la abrasión, debido al intenso movimiento de los mismos, ya sea por el choque en las paredes del recubridor o bien por el choque con otras tabletas.

Los núcleos con superficies frágiles, que se suavizan con el calor, o que se ven afectados por la composición del material de recubrimiento, tienden a ponerse rugosos en las primeras etapas del proceso de grageado. Esto da problemas principalmente, cuando se realiza grageado de película, ya que la película se adhiere a cualquier superficie expuesta, por lo que cualquier imperfección es cubierta por la película y no se elimina. Para el grageado azucarado, el cual cuenta con un mayor contenido de sólidos, no se tiene mucho este problema, el recubierto se seca lentamente y puede llenar muchas de las imperfecciones en la superficie de los núcleos que puedan ocurrir en la etapa inicial del proceso de grageado (Lachman 1986).

Adicionalmente a la superficie lisa, la forma del núcleo es muy importante. Cuando se aplica la composición de recubrimiento a un lote de núcleos en un bombo de grageado, la superficie de los núcleos se cubre con una capa pegajosa de polímero. Antes que la superficie se seque, el recubrimiento aplicado cambia de un líquido pegajoso a un semisólido pegajoso y eventualmente a una superficie seca no pegajosa.

Los núcleos deben estar en constante movimiento durante las primeras etapas de secado, si no, puede que ocurra una aglomeración de grageas. La forma ideal de los núcleos que se van a recubrir, es en esfera, ya que permite que los núcleos rueden libremente en el bombo de recubrimiento, con un contacto mínimo entre ellos. La peor forma es un núcleo plano de forma cuadrada, en el que el material de recubrimiento se acumulará en las superficies de estos y se pegaran todos. Por tal razón los núcleos

recubiertos tienen superficies redondas; mientras más convexa sea la superficie, tendrá menos dificultades con la aglomeración de grageas. La formulación de los núcleos comprimidos incluye muchos ingredientes además del ingrediente activo. Las propiedades resultantes de la superficie del núcleo dependen de la naturaleza química de los ingredientes utilizados en la formulación. Para que el recubierto se adhiera al núcleo, la composición de éste debe mojar la superficie del núcleo. Las superficies hidrofóbicas son difíciles de recubrir con recubiertos acuosos que no mojan la superficie. Sin embargo, la composición del recubierto puede ser ajustada con la adición de surfactantes adecuados para reducir la tensión superficial de la composición del recubierto y así mejorar la adhesión (Lachman 1986).

Algunas de las características más importantes que deben cumplir los núcleos para el grageado son:

1. Deben tener una forma convexa (circular sin esquinas u orillas pronunciadas).
2. Los núcleos deben tener una masa menor a 0.5 g y su superficie no debe ser rugosa, no deben tener polvo adherido, además éstos no deben absorber gases.
3. Los núcleos quebrados se deben eliminar.
4. No deben ser porosos.
5. Ser de dureza tal que permita soportar toda la manipulación y ser suficientemente impermeable para que no absorba los solventes utilizados en el recubrimiento.
6. Tener muy baja friabilidad.
7. Tener una velocidad de disolución óptima.

Características del material de recubrimiento ideal de una gragea:

1. Debe ser estable durante el almacenamiento
2. Debe producir un recubrimiento uniforme.
3. Fácil de aplicar en equipos no tan complejos.
4. No debe ser tóxico.
5. No debe ser muy costoso.
6. En el caso de grageas de cubierta entérica, debe ser impermeable al jugo gástrico y susceptible al jugo intestinal.
7. No debe ser reactivo.

Parámetros a estandarizar antes del proceso de recubrimiento:

1. Composición y aditivos a la solución de recubrimiento.
2. El sistema de atomización, para lograr una distribución homogénea del agente de recubrimiento.

3. El equipo de recubrimiento a utilizar.
4. El tipo y cantidad de solución colorante.
5. Tipo de solvente de recubrimiento.

D. Fallas en el grageado azucarado

Una falla común de este proceso es el quebrantamiento y la separación del recubrimiento azucarado, que es causado por la humedad residual en exceso. La solución a este problema es proporcionar el tiempo suficiente de secado entre cada aplicación de jarabe.

La presencia de azúcar invertida puede causar problemas de viscosidad, ya que ésta es difícil de secar adecuadamente, esto puede darse si las suspensiones del recubrimiento de color son poco ácidas y se mantienen a alta temperatura por mucho tiempo. También se pueden presentar diferentes problemas durante la etapa de abrillantado. Un problema común es tratar de dar brillo a grageas que no estén lo suficientemente lisas. Bajo estas condiciones, la cera se deposita en las depresiones de la gragea y permanecen como pequeños puntos blancos, al final del proceso (Cole 1995).

Recomendaciones para llevar a cabo en el proceso de grageado:

1. No regresar las tabletas que se adhieran después de la adición de varias capas.
2. No llevar a cabo un acabado fino en un bombo rugoso.
3. No se recomienda enmascarar el color en exceso adicionando más capas de azúcar.
4. Si los núcleos tienen almidón como desintegrante, este puede robar agua de la capa de recubrimiento provocando hinchamiento, o agrietamiento del núcleo.
5. Nunca aplicar una capa posterior sino hasta que la anterior se haya consolidado.
6. No dar brillo a las grageas en un área con aire empolvado.
7. No utilizar calor durante el abrillantado, el calor afloja las capas cerosas y las deposita en el fondo del bombo.
8. No aplicar calor inmediatamente después de la adición del polvo, hay que permitirle a los núcleos consolidarse.
9. No agregar Shellac a las tabletas calientes.
10. No prolongar el abrillantado innecesariamente.
11. No agregar solución de recubrimiento azucarado sin la impermeabilización previa de los núcleos.
12. No adicionar las capas de recubrimiento si el polvo se acumula en el fondo del bombo.

E. Etapas del recubrimiento azucarado

1. **Recubrimiento protector (sellado).** Ciertos fármacos son fotolábiles, es decir, sensibles a la luz, además pueden ser sensibles a la humedad y oxidación. Por tal razón, los núcleos deben ser recubiertos antes del grageado. El sellado también previene que ciertos tipos de materiales migren a la superficie de la tableta y que arruinen la apariencia de la misma. Los fármacos hidrosolubles pueden filtrarse al exterior produciendo manchas en las capas externas de las grageas. Es por eso que es necesario proteger los núcleos de tabletas de la posterior aplicación de solución acuosa azucarada. Desafortunadamente este es un paso que depende de la aplicación de solventes orgánicos en un proceso normalmente acuoso. En esta etapa se agrega una película de polímero impermeabilizante, la cual otorga resistencia mecánica y redondea los bordes de los núcleos. También evita la penetración de humedad, pigmentos y saborizantes utilizados en el proceso de grageado de los núcleos (Cole 1995).

Entre las resinas a aplicar están el Ftalato-acetato-celulosa (CAP), Zeína, bálsamo de tolú, resina de silicona, sandaracca, Shellac. Como estos compuestos son muy adhesivos, se utilizan ciertos polvos como talco, azúcar en polvo, carbonato de calcio, dióxido de silicio y Terra alba para evitar la adherencia de los núcleos. Se puede agregar de 2 a 6 capas dependiendo de la forma, higroscopicidad y afinidad del núcleo por el agua. Puede utilizarse otro tipo de solvente para evitar la disolución de las capas aplicadas. Si se agrega un exceso del polímero, se logran las propiedades entéricas. También se puede agregar un agente ablandante (aceite de ricino, monoleína) para estabilizar la capa.

Si la capa de recubrimiento protector es muy gruesa no se producirá desintegración ni disolución. Por el contrario y si es muy delgada entrará agua en el resto de las aplicaciones. Además, si se le agrega mucho talco, hará que las tabletas se deslicen y no rueden, esto se soluciona agregando un poco de Terra alba, al final de la adición del polvo. El exceso de polvo puede producir rugosidades en los núcleos.

En esta etapa se puede utilizar un solvente acuoso u orgánico: Si se utiliza el acuoso, éste deberá generar una solución viscosa que se seque rápidamente para impermeabilizar los núcleos.

2. **Sub-recubrimiento / Engrosamiento.** Durante el proceso de engrosamiento se puede alcanzar un incremento del 30 al 50% de la masa del núcleo original. La mayor parte de la masa se agrega en la etapa de sub-recubrimiento. Durante esta etapa también se logra dar a la tableta una apariencia redondeada.

La forma ideal de una tableta para hacerle grageado azucarado es que sea convexa con bordes mínimos, lo cual ayuda a que se utilice menos material de recubrimiento que cuando se utiliza una tableta con bordes gruesos.

Proceso de laminación: consiste en la aplicación de un volumen de solución de recubrimiento a los núcleos sellados. Luego de que la solución se ha esparcido por toda la cama de tabletas se le agrega polvo

al bombo y cuando se ha distribuido uniformemente se aplica aire para secarlas. El aire debe ser controlado para prevenir una rápida evaporación del agua.

El objetivo es crear una superficie lo más lisa posible para reducir el tiempo de alisado en las etapas posteriores. El secado demasiado rápido puede resultar en superficies disparejas. Un secado demasiado lento lleva a un proceso muy largo y tiene el riesgo de que los núcleos se adhieran entre sí. La rugosidad se puede eliminar con la adición de más capas de jarabe (Cole 1995).

Se debe evitar que los núcleos se pongan rugosos por:

- Acumulación del polvo entre las aplicaciones de jarabe.
- Exceso de rodamiento de los núcleos después de la adición del polvo.
- La insuficiente cantidad de solución de recubrimiento para humedecer todos los núcleos

3. **Alisado (acabado).** El producto, al final del sub-recubrimiento, es muy áspero para continuar con la etapa de coloreo. En esta etapa la gragea adquiere un aspecto vítreo. La superficie del bombo de recubrimiento debe estar completamente lisa. El alisado se logra por la aplicación de jarabe puro, sin embargo se requerirán algunos recubrimientos sólidos en las capas iniciales de alisamiento para cubrir grandes grados de desigualdad. Si el sub-recubrimiento es llevado a cabo de forma correcta, entonces se requerirán aproximadamente 10 aplicaciones de jarabe al 70% W/W para que las tabletas estén acondicionadas para la siguiente etapa (Cole 1995).

La aplicación del jarabe debe ser sin utilizar inyección de calor y sin empolver los núcleos. De esta forma, el agua se evapora lentamente y el azúcar por cristalización en la superficie de la gragea adquiere un aspecto vítreo. Por último, los núcleos se dejan rotar por 10 minutos con el bombo de recubrimiento abierto hasta que finalmente aparece el aspecto vítreo. La composición del jarabe de glaseado es similar a la de grageado, solo se diferencia en que también posee del 10-15 % de glucosa.

4. **Coloreado.** Este es uno de los pasos más importantes en el proceso de grageado azucarado, ya que este tiene un impacto visual inmediato. Durante este paso el jarabe de recubrimiento contiene los sólidos coloreados necesarios para alcanzar el tono deseado (Cole 1995).

El colorante se debe aplicar a los núcleos cuando ya estén lisos, empezando en forma diluida y posteriormente adicionando las soluciones concentradas sin dejar manchas. Posteriormente, se agrega una capa de jarabe grueso para formar rápidamente el color. Por último se agrega una capa de jarabe simple para darle elegancia a la gragea. Los núcleos se deben secar entre las adiciones del jarabe para evitar la migración de humedad.

Los colorantes y saborizantes deben ser grado farmacéutico y aplicarse en cantidades muy pequeñas. La concentración del colorante puede ir del 1-3 % en la solución de jarabe. Después de la adición de colorante no se recomienda adicionar polvo porque se producen motas. Entre los colorantes inorgánicos

están el óxido de titanio, carbonato de calcio, amarillo ocre etc. Las pequeñas dunas que se formen se pueden eliminar aumentando la velocidad del secado y la viscosidad del jarabe.

Si se utilizan pigmentos insolubles en agua como colorantes, se puede utilizar una única concentración de colorante y se obtiene solamente un tono de color. El uso de colorantes en soluciones de recubrimiento requiere que el núcleo recubierto esté perfectamente liso, previo a la etapa de coloreado, ya que las imperfecciones en el alisado conllevan a que hallan diferencias en el coloreado (Cole 1995).

El sistema con pigmentos para colorear tabletas con recubrimiento de azúcar, mantiene el color parejo, porque no es soluble en agua y no provoca problemas de migración de color, el color es opaco por lo que no afecta la textura dispareja de la capa de sub-recubrimiento, mantiene la uniformidad del color entre lote y lote, debido a que el color final no se ve afectado por las pequeñas fluctuaciones de la cantidad de solución de color aplicada. Reduce todo el tiempo del proceso y reduce el grosor de la capa de color (Cole 1995).

5. **Abrillantado.** En esta etapa se le da el brillo y el lustre a la gragea. Luego que se han coloreado, las grageas tienen un tono opaco, que requiere un paso aparte para darles un grado de brillantez alto, tradicionalmente asociado a las tabletas con grageado azucarado. Los métodos varían considerablemente, pero en general es muy importante que las grageas estén secas previas a darles brillo, preferiblemente, éstas deben dejarse al menos durante la noche en una atmósfera adecuada (Cole 1995).

Es costumbre utilizar otro bombo para esta operación (cuyo interior está forrado con lona, lienzo o fieltro). Las ceras que se utilizan para el abrillantado son: cera carnauba, cera de abejas, manteca de cacao, cerasina y parafina. Algunos ejemplos de aplicación de estas ceras son:

1. Aplicación de una solución de solvente orgánico de ceras.
2. Aplicación de polvo fino de cera.
3. Aplicación de aceite mineral.

F. Equipo

El diseño de los equipos no ha variado mucho en los últimos años, ya que se siguen prefiriendo los bombos de recubrimiento de acero inoxidable, o de cobre con recubrimiento de zinc. Cada bombo 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 atomizado de la solución de recubrimiento donde se debe controlar la presión del flujo (generalmente de 1.5 a 3 atm). Un bombo de 90 cm de diámetro puede tener una capacidad de procesar 60 Kg de los núcleos. Antes de colocar los núcleos en el bombo para el recubrimiento azucarado se debe prever que el volumen final de éstos puede ser hasta un 50 % mayor que el inicial.

Figura 2: Diferentes tipos de equipos de recubrimiento.



La mayoría de procesos de recubrimiento utiliza uno de los tres tipos generales de equipo: el bombo de recubrimiento estándar, el bombo de recubrimiento perforado o el recubridor de cama fluida (suspensión de aire), la tendencia general se ha inclinado por la eficiencia de energía y la automatización de los sistemas para reducir el tiempo total de recubrimiento y la reducción de la participación del operador en el proceso de recubrimiento. Adicionalmente varias compañías farmacéuticas han desarrollado su propio equipo de recubrimiento o han realizado modificaciones a equipos estándares, para acomodarse a su proceso de recubrimiento particular (Lachman 1986).

Figura 3: Equipo de recubrimiento Glatt.

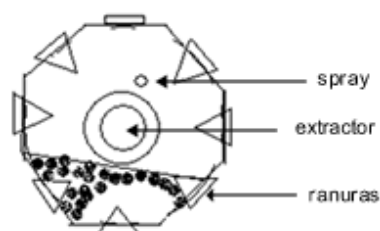


En general el sistema de bombo perforado consiste en un tambor perforado o parcialmente perforado que rota sobre su eje horizontal en un sistema cerrado. En los equipos Accela-coat y Hi-coater el aire de secado es direccionado hacia el tambor y pasa a través de la cama de tabletas y es extraído por las perforaciones del tambor. El sistema Driacoater introduce el aire de secado a través de unos huecos perforados en unos deflectores localizadas en la periferia interna del tambor. A medida que el bombo de recubrimiento rota, los deflectores se introducen dentro de la cama de tabletas y el aire de secado pasa a través de ella, la extracción está por detrás del bombo. El recubridor Glatt es el último bombo de

recubrimiento que se ha introducido en la industria, en este recubridor, el aire de secado puede ser direccionado desde adentro del tambor hacia la cama de tabletas y sale por un ducto de extracción (Lachman 1986).

En todos estos sistemas de bombo perforado la solución de recubrimiento es aplicada a la superficie de la cama de tabletas rotante a través de pistolas atomizadoras que son posicionadas dentro del bombo. Los recubridores de bombo perforado son sistemas eficientes de secado con una capacidad de recubrimiento alta, y pueden ser completamente automatizados para ambos procesos, grageado azucarado y grageado de película (Lachman 1986).

Figura 4: Sistema Driacoater.



Durante el proceso de recubrimiento, las tabletas se mueven a través de una zona de aplicación en la cual una porción de estas recibe un poco del recubierto. Fuera de esta zona, una porción de composición de recubrimiento aplicada puede ser transferida físicamente de una tableta recubierta a las adyacentes, e inclusive a la superficie del equipo de recubrimiento. La mayor parte del tiempo, las tabletas están en modo de secado moviéndose fuera de la zona de aplicación y son recirculadas repetidamente por la zona de aplicación. La aplicación de recubierto y la corriente de aire caliente puede ser continua o intermitente, dependiendo de la composición de recubrimiento y las condiciones de secado. En una operación de recubrimiento continua la operación de recubrimiento es mantenida esencialmente al equilibrio, donde la tasa de aplicación de la composición de recubrimiento es igual a la tasa de evaporación del solvente volátil, la desviación de este equilibrio resulta en serios problemas de recubrimiento (Lachman 1986).

Los factores que influyen en el movimiento de los núcleos son la forma del bombo, su velocidad de giro e inclinación, también la humedad y cantidad de núcleos. Se dice 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.

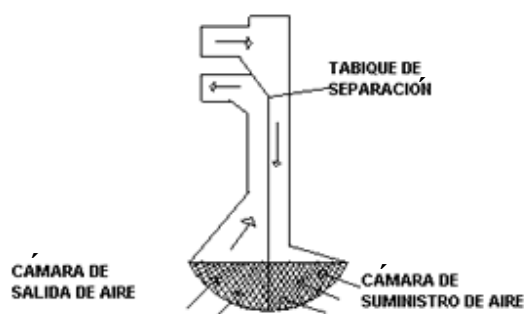
Zona II: Esta zona rodea a la zona I y tiene la mitad de su extensión. Esta es la principal zona del proceso de grageado, los núcleos gastan mucho tiempo recorriendo esta zona en forma rotatoria. Las grageas rotan sobre sí mismas se sumergen y emergen en forma cíclica.

Zona III: En esta zona las grageas tienen la mayor energía cinética y la caída en forma de cascada es más fluida. En esta 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.

Antes del proceso, la superficie interna del bombo se debe 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, la temperatura, la velocidad de inyección y extracción de aire y la cantidad de polvo generado. Existen otros sistemas para recubrimiento de los núcleos cuyo principio se expresa a continuación:

1. **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 tanto para el grageado azucarado como de película. Este sistema facilita producir el grageado en un máximo de 6 horas.

Figura 5: Método de espada de inmersión.



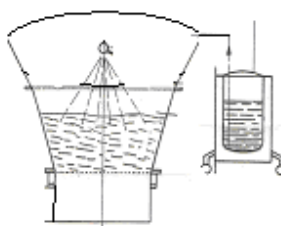
2. **Sistema de torbellino (suspensión en el aire).** Consiste de un cilindro vertical con una cámara de recubrimiento donde se colocan los núcleos. Luego se activa la inyección de aire caliente en la cámara y se pone el lecho en movimiento. El aire asciende por el centro de la cámara llevando con él los núcleos que han sido recubiertos con una solución aplicada por un sistema de atomizadores. 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.

Entre las ventajas del equipo se encuentra 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 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 grageado azucarado sino que para grageado de película; otra desventaja es que los núcleos se pueden desgastar y romper.

Figura 6: Sistema de Torbellino.



3. **Recubrimiento atomizado.** 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 se pegará en las paredes y si está muy cerrado, saturará solo algunos núcleos, y si está 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 grageado azucarado como para el grageado de película.

4. **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 un bombo de recubrimiento.

G. Eficiencia

Los recubridores de tableta utilizan la expresión eficiencia de recubrimiento que es un valor obtenido por la división de la masa neta incrementada en la tableta recubierta dentro de la masa total de recubrimiento no volátil aplicada a la tableta. En recubrimiento de película idealmente se obtiene una eficiencia del 90-95%, cantidades menores a esa sugieren que se deben realizar mejoras en el proceso de recubrimiento. La eficiencia de recubrimiento para el proceso de recubrimiento azucarado es mucho menor, un 60 % es aceptable. Esta diferencia se debe a que gran parte del material de recubrimiento se acumula en las paredes del bombo (Lachman 1986).

III. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en la industria farmacéutica guatemalteca, es difícil implementar un proceso convencional de producción de grageas (tabletas recubiertas de una o varias capas de jarabe de azúcar), debido a que involucra varias etapas de recubrimiento en las que se agregan diversos materiales a criterio de la persona que realiza el proceso, haciéndolo un proceso mayormente artesanal, lo que provoca que su implementación sea larga y costosa. Ante esta situación surge la necesidad de diseñar un proceso más rápido y con menor complejidad que el proceso convencional para que la implementación sea más fácil y se obtenga un proceso industrial.

La implementación de un proceso con materiales de recubrimiento rápido es necesaria para disminuir los costos de producción y tiempos de recubrimiento de grageas, obteniendo la misma calidad en el acabado de la gragea y mejores resultados que con los métodos convencionales. Además, no debe requerir a alguien experto en el proceso, para que sea más flexible en cuanto a personal disponible para la realización de la tarea de recubrimiento, por lo que se tendría un proceso rápido y confiable, lo que representa un ahorro de recursos para la empresa.

Los resultados obtenidos con la implementación de un método de recubrimiento rápido ampliarán la información sobre equipo y técnicas en el recubrimiento azucarado, lo que beneficiará a la industria guatemalteca mostrando el uso de otros métodos, dando así una mejor alternativa a la hora de implementar un proceso de recubrimiento azucarado, en la fabricación de grageas.

IV. OBJETIVOS

A. Generales

Diseñar y poner en marcha un proceso para la producción de grageas con recubrimiento azucarado con una apariencia final lisa y brillante, utilizando como recubrimiento una mezcla de materiales llamada Recubrimiento Rápido.

B. Específicos

1. -Determinar el tipo de núcleo a recubrir.
2. -Determinar el volumen de núcleos a recubrir.
3. -Diseñar la etapa de recubrimiento para la obtención de la gragea.
4. -Diseñar la etapa de abrillantado de la gragea para obtener la apariencia final.

V. PROBLEMA A RESOLVER

Actualmente, en la industria guatemalteca dedicada a la fabricación de medicamentos, aún existen empresas donde se fabrican grageas utilizando el proceso tradicional de recubrimiento azucarado de grageas, el cual es un proceso mayormente artesanal debido a que se requiere contar con personal con mucha experiencia y criterio, lo que se adquiere tras varios años de trabajo en los se ha ido perfeccionando el método. Esto requiere que se invierta mucho tiempo y mano de obra en la elaboración de estos medicamentos, lo que hace que este sea un proceso complejo y de costos elevados.

Con el rápido crecimiento que se está dando en el mercado de medicamentos guatemalteco, las industrias necesitan ser más competitivas, por lo que es necesario contar con una alternativa para fabricar grageas, en donde se tenga un proceso más sencillo que ya no se requiera de personal con tanta experiencia y que pueda ser llevado a cabo en menos tiempo, lo cual ayudaría a disminuir los costos de fabricación del producto y así hacer a la empresa mas competitiva.

También se tiene el problema que no se encuentra mucha literatura respecto a la automatización de los procesos de grageado, por lo que es necesario que hayan más investigaciones documentadas sobre el tema, para contribuir con investigaciones futuras para el desarrollo de nuevos procesos de grageado.

VI. METODOLOGÍA

A. Determinación de las características del núcleo a recubrir

Investigación en la literatura de las características recomendadas que deben tener los núcleos para definir la forma, dimensiones y propiedades físicas que se les dará a estos, de manera que contribuyan a que el proceso de grageado se realice en el menor tiempo posible y que la cantidad de materiales utilizados sea el mínimo posible.

B. Determinación del volumen de núcleos a recubrir

El volumen de la carga inicial de los núcleos se determinará a partir de la capacidad máxima que soporta el recubridor y a la masa teórica que se asume que los núcleos aumentan, de acuerdo a lo indicado en la literatura. Dependiendo del aumento de masa y volumen que se obtenga en las pruebas iniciales, se ajustará la carga para utilizar la máxima posible.

C. Diseño del proceso de grageado

El proceso se desarrolla simulando algunas de las etapas del proceso de grageado convencional, con la diferencia que se usa una única solución del material de recubrimiento rápido y se varían los tiempos de aplicación y de secado para lograr los resultados de las etapas de sellado, engrosado y alisado del proceso convencional. Los tiempos se determinan dependiendo de la apariencia que adquiera la gragea.

D. Diseño de la etapa de abrillantado de la gragea

Se realizan algunos de los procedimientos sugeridos en la literatura modificándolos a conveniencia, de manera que se ajusten a las condiciones del equipo y a que las grageas adquieran el brillo deseado.

VII. RESULTADOS

A. Determinación de las características del núcleo a recubrir

En la tabla 1 se presentan las características más importantes encontradas en la literatura con que deben cumplir los núcleos para la fabricación de grageas.

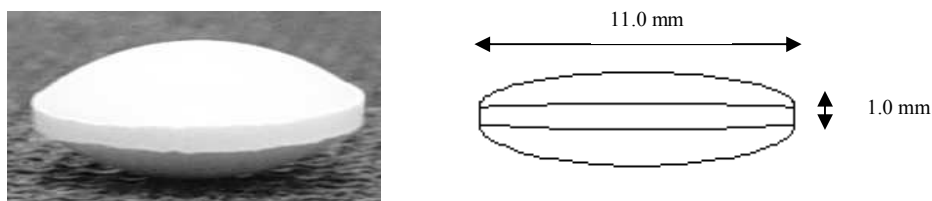
Tabla 1: Características más importantes de los núcleos para la fabricación de las grageas.

No.	Característica
1.	Deben tener una forma convexa (sin esquinas u orillas afiladas).
2.	Deben tener una masa menor a 0.5 g y su superficie no debe ser rugosas, ni deben tener polvo adherido.
3.	No deben ser porosos.
4.	Ser de dureza tal que permita soportar toda la manipulación y ser suficientemente impermeable para que no absorba los solventes utilizados en el recubrimiento.
5.	Tener muy baja friabilidad.

Los núcleos utilizados para la fabricación de las grageas tenían las siguientes características:

Tabla 2: Características de los núcleos para la fabricación de grageas.

Parámetro	Dimensiones
Diámetro	11 mm
Grosor	5.00–5.40 mm
Dureza	46 N
Masa	327 mg
Borde o Cintura	0.5 mm – 1 mm
Friabilidad	0.5 % Máximo

Figura 7: Características del núcleo utilizado.

Los núcleos fueron fabricados con una mezcla de materiales, la cual contenía como ingrediente activo al Ibuprofén, y además contenía los excipientes que se indican en la tabla 3.

Tabla 3: Excipientes utilizados en la formulación.

Ingrediente Activo	Excipientes
Ibuprofen	Almidón Pregelatinizado Crosscarmelosa Sódica, NF Povidone USP Ácido Esteárico Estearato de Calcio, NF Metil Parabeno, NF Propil Parabeno, NF

En la tabla 4 se indican las características de la mezcla utilizada:

Tabla 4: Características de la formulación utilizada para la elaboración de los núcleos.

Parámetro	Valor
Apariencia:	Polvo o gránulos color blanco.
Olor:	Inodoro
Solubilidad:	Relativamente insoluble en agua; Soluble en la mayor parte de solventes
Densidad Bulk:	0.5 g/cc
Temperatura de fusión:	75–77 °C

Tabla 5: Masa promedio de los núcleos utilizados en las tres corridas de prueba.

Corrida	Masa
1	326.6 mg
2	326.8 mg
3	326.6 mg
Promedio	326.7 mg

B. Determinación del volumen de núcleos a recubrir

Tabla 6: Capacidad máxima según fabricante del equipo recubridor O'Hara Labcoat III.

Parámetro	Capacidad Máxima
Masa	75 Kg

Tabla 7: Masa adquirida en el proceso de grageado.

Masa ganada:	30 – 50 %
--------------	-----------

Tabla 8: Tamaño de la carga inicial de núcleos asumiendo una ganancia en masa del 50 %

Tamaño del lote de núcleos:	50 Kg
-----------------------------	-------

C. Diseño del proceso de grageado

1. Preparación de solución de grageado:

Tabla 9: Composición del material de recubrimiento rápido Rapid Subcoat Blanco SD 9606 B (RS)

Material de recubrimiento rápido	Ingrediente
Rapid Subcoat Blanco SD-9606 B	Sucrosa Carbonato de Calcio Talco Polietilen Glicol Dioxido de Titanio

	Goma Acacia
	Goma Xanthan

Tabla 10: Solución de grageado concentración 2.7 Kg Rapid Subcoat / Kg H2O

Material	Masa
Rapid Subcoat Blanco SD-9606 B:	11.000 Kg
Agua Purificada USP:	4.070 Kg
Solución de grageado:	15.070 Kg

2. Parámetros y procedimiento diseñado para el proceso de grageado:

Tabla 11: Parámetros establecidos para la formación de las grageas.

Parámetro	Valor
Temperatura del aire de inyección	45.0 °C
Velocidad de rotación de la paila	10.0 rpm
Potencia del ventilador de inyección	90.0 %
Potencia del ventilador de extracción	78.0 %
Presión de aire bomba de dosificación	≥ 70 psi
Flujo estimado de solución de grageado	100.0 – 110.0 g/seg
Pre calentamiento	30 seg
Tiempo de enfriamiento	30 seg

Tabla 12: Ciclos de dosificación y secado para la etapa de formación de las grageas.

Etapas	Repeticiones	Dosificación (segundos)	Vueltas (segundos)	Calentamiento (Segundos)
Sellado	1	8	10	60
	1	9	15	90
	1	10	20	120
Engrosamiento	4	15	210	190

	3	14	240	160
	2	13	270	130
Alisado	2	12	300	100
	5	11	330	70

Procedimiento:

1. Ingresar los parámetros de las tablas 11 y 12 en el equipo.
2. Colocar en modo automático.
3. Cargar los núcleos.
4. Dar inicio al proceso.

D. Diseño de la etapa de abrillantado de la gragea

1. Preparación del material para dar brillo:

Tabla 13: Material utilizado en la etapa de abrillantado.

Material	Masa
Cera Carnauba	50.00 g

2. Parámetros y procedimiento diseñado para el proceso de abrillantado:

Tabla 14: Parámetros establecidos para la formación de las grageas.

Parámetro	Estado / Valor
Bombo de recubrimiento	Activada
Ventilador	Activado
Calentamiento	Activado
Desvío	Activado
Temperatura del aire de inyección	45.0 °C
Velocidad de rotación de la paila	10.0 rpm

Potencia del ventilador de inyección	90.0 %
Potencia del ventilador de extracción	78.0 %

En el mismo equipo desmontar las paletas deflectoras del bombo de recubrimiento.

Lavar y secar las paletas deflectoras.

Cubrir las paletas con fundas blancas de lona e instalar las paletas nuevamente en el bombo de recubrimiento.

Colocar en modo manual y trabajar con los parámetros de la tabla 14.

Luego de arrancar el equipo se dejar que las grageas roten por 1 minuto.

Agregar los 50.00 g de cera y se dejar rotar las grageas por 2 minutos más.

Desactivar el desvío y se dejar rotar las grageas por 15 ± 1 minutos.

Por último, desactivar el calor y se colocar la temperatura del aire de inyección a 20°C y dejar enfriar las grageas por 15 ± 1 minutos.

Tabla 15: Masa promedio final de las grageas en las tres corridas de prueba.

Corrida	Masa
1	389.1 mg
2	390.3 mg
3	396.6 mg
Promedio	392.0 mg

Tabla 16: Porcentaje de aumento de masa de los núcleos de las tres corridas de prueba.

Corrida	% de Aumento
1	19.1 %
2	19.4 %
3	21.4 %
Promedio	20.0 %

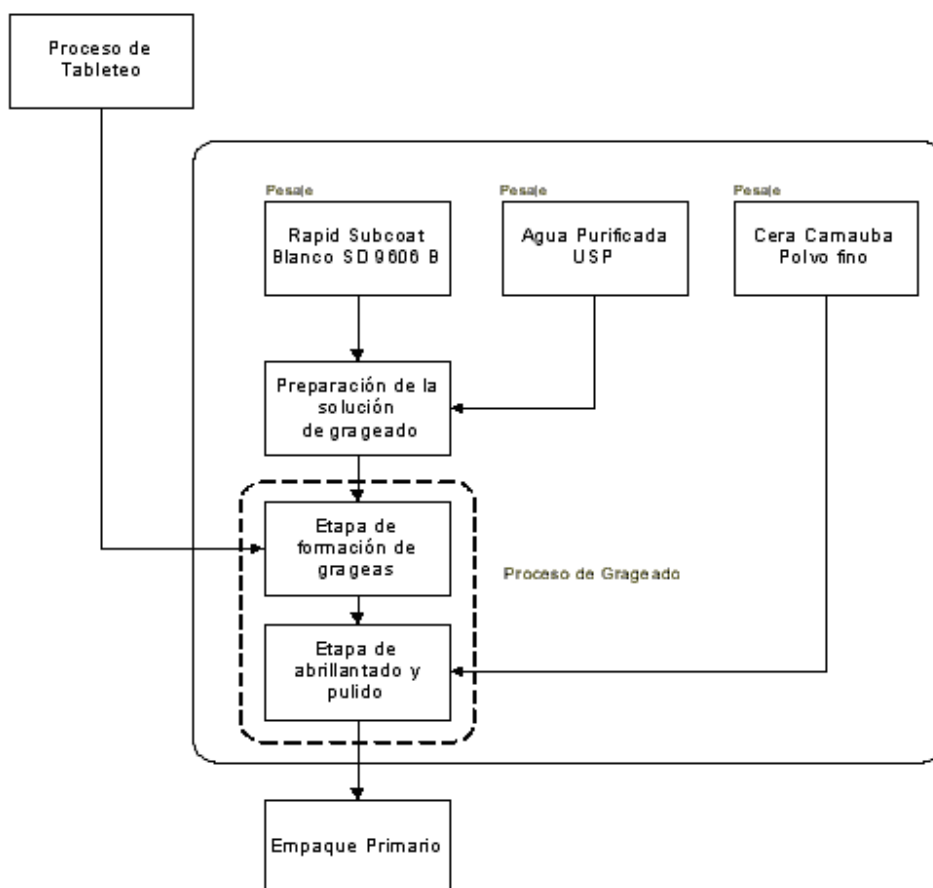
Tabla 17: Eficiencia del proceso

Masa inicial de lote	20 % de aumento	Material de recubrimiento agregado	Eficiencia del proceso
50.0 Kg	10.00 Kg	11.00 Kg	91%

Tiempo total del proceso = 2 h 36 min

Diagrama de bloques del proceso de grageado:

Figura 8: Diagrama de bloques del proceso de grageado.



VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de este trabajo era implementar un proceso industrial para la fabricación de grageas con recubrimiento azucarado, en el cual no se requiera de operadores experimentados. Para tal objeto se desarrolló un proceso automatizado en el cual el conocimiento empírico del operador sea mínimo y que el proceso pueda ser llevado a cabo en el menor tiempo posible.

Siguiendo las recomendaciones de la literatura se fabricaron los núcleos de manera que fueran de forma lo mas convexa posible. Las características de los núcleos utilizados en la primera prueba se indican en la tabla 18. Al utilizar estos núcleos se desarrolló un proceso de grageado en el cual se obtuvo una gragea de apariencia aceptable. Posteriormente se tuvo la oportunidad de realizar pruebas con otros núcleos de dimensiones distintas. Se decidió aumentar el diámetro conservando el mismo volumen y masa. Con este cambio se logró fabricar un núcleo con menor grosor por lo que su forma era un poco más plana. La ventaja obtenida de este cambio fue que se logró disminuir el borde o cintura del núcleo lo cual favoreció considerablemente a la formación de la gragea, ya que el cierre del borde o cintura fue más rápido y utilizando menor material, manteniendo siempre una buena apariencia de la gragea.

Debido a las propiedades de la formulación utilizada, no existieron problemas en la compresión de las tabletas, en ninguno de los dos núcleos fabricados. Este es un aspecto muy importante a tomar en cuenta al momento de realizar el proceso de grageado, ya que dependerá mucho de la forma del núcleo, el tiempo y la cantidad de material que se utilice en el proceso. Que se logre una buena compresión dependerá mucho de las propiedades de los materiales que se utilicen, ya que si estos no tienen una densidad adecuada no se podrá realizar una buena compresión y, por tanto no se logrará dar la forma deseada al núcleo. Una forma de manipular las propiedades de la formulación puede ser con los excipientes, agregándolos de manera que se logren controlar las propiedades de la mezcla para favorecer la formación del núcleo.

Además de obtener una buena compresión, los ingredientes utilizados en la formulación tienen la característica de ser poco solubles en agua, por lo que no hubo problema al aplicar la solución acuosa de azúcar. Es importante resaltar que antes de iniciar con el proceso de grageado hay que investigar las características del material a utilizar, ya que si este fuera soluble en agua, será necesario aplicar una capa de sellado inicial con otro solvente para que el núcleo no se disuelva al aplicar la solución acuosa. Generalmente se utilizan solventes orgánicos para aplicar el sellado, lo cual puede traer problemas en el manejo del mismo, ya sea por algún problema de contaminación ambiental como por que haya que tomar demasiadas precauciones para manejar los solventes orgánicos, ya que estos son inflamables y pueden formar atmósferas explosivas.

Otro factor importante es que los materiales determinan la masa de la tableta. En este caso se logró mantener la masa y se lograron dos formas distintas.

Para seleccionar el volumen de los lotes a recubrir, se hizo a partir de la capacidad máxima del equipo y se tomó la masa inicial asumiendo que al terminar el proceso de grageado se obtendrá un 50 % de aumento según lo indicado en la literatura para el proceso convencional. El equipo utilizado tiene una capacidad de 75 Kg por lo que se inició con una carga de 50 Kg. También fue importante verificar que el volumen ocupado por las grageas no sobrepasara el volumen máximo del equipo, ya que si no, aunque la masa esté por debajo de la masa máxima, las grageas, al ir ganando volumen, pueden empezar a desbordarse del bombo de recubrimiento, lo cual traería pérdidas en la producción y hasta grageas con mala apariencia.

Para determinar el procedimiento adecuado, se inició definiendo la concentración de la solución de grageado, lo cual se hizo a partir de las recomendaciones del fabricante del material de recubrimiento rápido, "Rapid Subcoat". Se trabajó con una concentración de 2.7 Kg Rapid Subcoat / Kg H₂O para que los núcleos adquirieran masa rápidamente y se cubrieran los bordes e imperfecciones con pocas aplicaciones de la solución, esto por tener un alto contenido de sólidos. Si se trabajara con una concentración menor, tardaría más en cubrir las imperfecciones y en cerrar los bordes de las grageas. La desventaja de trabajar con una solución de esta concentración es que ésta es más viscosa y es un poco más difícil su aplicación, ya que se debe contar con una bomba de mayor potencia para hacerla fluir en el atomizador. Para esto se utilizó una bomba neumática la cual se estima que trabajaba a un flujo de 100 a 110 g/seg a una presión mayor a 70 psi. Para evitar problemas de que se tapen las tuberías que llevan la solución es importante mantener la homogeneidad de la solución de recubrimiento y eliminar todos los grumos que pudieran haber en ella.

Para realizar el proceso de grageado se utilizó un equipo de recubrimiento marca O'Hara Labcoat III, el cual utiliza el sistema de bombo perforado, por el cual se hace el aire para el secado. El equipo puede ser controlado manualmente o puede ser programado. Para la dosificación de la solución de recubrimiento cuenta con dos pistolas atomizadoras las cuales son alimentadas por una bomba neumática, como se había mencionado en el párrafo anterior. El proceso se desarrolló tratando de asemejar las etapas que se realizan en el proceso convencional, para lo cual se trabajó en el equipo en el modo programable. En la tabla 12 se pueden observar los ciclos que se utilizaron para elaborar las grageas. En las primeras tres etapas se aplicó poca solución de recubrimiento y se dejó rotar poco tiempo los núcleos y luego se aplicó aire caliente para secar rápidamente los núcleos. En esta etapa únicamente se le da el tiempo de rotación necesario, sin aplicación de aire caliente, para que la solución se distribuya en toda la cama de núcleos. Se hizo de esta manera debido a que al inicio no importa mucho el acabado que las grageas obtengan, lo que importa es que empiecen acumular capas de solución de recubrimiento para que el engrosamiento sea más

rápido y que así también cierre los bordes rápidamente. En las últimas cinco etapas se puede observar en la tabla 12, que se da mas tiempo de rotación a las grageas sin aplicación de aire caliente. Esto es con el objeto que las grageas sequen lentamente, para que la solución de recubrimiento se distribuya uniformemente sobre la cama de grageas y que tengan más oportunidad de transferir el material de recubrimiento de una gragea a otra y así se vaya formando una superficie más lisa, cubriendo poco a poco las imperfecciones que pudieran haberse formado en la etapa de engrosamiento. Posteriormente se aplica aire caliente para terminar de secar las grageas y evaporar toda el agua que pudiera haber quedado en la misma.

Para determinar los tiempos de aplicación de la solución de recubrimiento y el tiempo rotación sin y con aire caliente se fue verificando visualmente las grageas y dependiendo de la apariencia de ésta, se determinó si el tiempo que se estaba dando era el adecuado para la distribución de la solución de recubrimiento y el buen secado de las grageas.

Para la etapa de abrillantado, inicialmente se realizó cubriendo todo el bombo con una lona, pero esto requería de mucho tiempo, ya que había que descargar las grageas del bombo, instalar la lona y luego volver a cargar las grageas. Para no tener que descargar las grageas del bombo y luego tener que colocar la lona dentro del mismo, se decidió forrar con lona únicamente los deflectores, los cuales son más fáciles de retirar. Los tiempos que se dieron en cada etapa de este proceso también se determinaron por medio de la observación. Se fue verificando la apariencia de la gragea y luego se fue determinado si necesitaba mas tiempo o no. En el proceso de abrillantado, al inicio se dio un minuto de rotación a las grageas para que estas tuvieran un movimiento uniforme de la cascada de grageas, luego se agregó la cera y se dieron dos minutos de rotación sin aplicación de aire. Se realizó de esta manera debido a que si se aplica aire al aplicar la cera en polvo, la extracción succionaría el polvo agregado, por lo que se dio dos minutos para que el polvo se distribuyera en toda la cama de grageas. Luego de esto se procedió a aplicar aire caliente por 15 minutos para que adquirieran el brillo adecuado por el calor y la fricción de las gragea con la lona que se colocó a los deflectores. Con este método se obtuvieron buenos resultados y se eliminó los inconvenientes de descargar y cargar el bombo.

El procedimiento fue similar para las pruebas realizadas con los dos diferentes núcleos. Lo que varió fue los ciclos que se dieron en cada etapa y algunos tiempos, los cuales pueden observarse en las tablas 12 y 22. Para las pruebas con el primer núcleo, el cual tenía un diámetro de 10.00 mm y un borde de 2.003 mm se logró realizar todo el proceso en un tiempo de 3 horas y 47 minutos. Con este proceso se obtuvo una eficiencia del 74 % que ya es mejor a la eficiencia del proceso convencional, que de acuerdo a la literatura se espera un máximo del 60 % debido a todo el material de recubrimiento que queda pegado en las paredes del bombo. En las tablas de la 18 a la 26 se pueden observar los parámetros utilizados para este proceso

En el proceso realizado con el segundo núcleo, el cual tenía un diámetro de 11.00 mm y un borde de 1.00 mm, se obtuvieron resultados mucho más favorables. Se logró disminuir el tiempo total del proceso a 2 horas con 36 minutos, la cantidad de material de recubrimiento disminuyó más del 50 % y la eficiencia del proceso aumentó al 91 %. No se hicieron muchas variantes, únicamente que requirió menos ciclos para formar y alisar las grageas, lo cual ayudo a que se desperdiciara menos material y por tanto aumentó la eficiencia. El ahorro del material se debió a que por lo plano de los núcleo y la disminución del borde o cintura, requirió de menos material para engrosar y cerrar los bordes, lo cual fue logrado en las primeras tres etapas (engrosamiento), mientras que con el otro núcleo los bordes se cerraron hasta la etapa de alisado.

Aunque este procedimiento no puede ser estandarizado para cualquier formulación, debido a las diferentes propiedades higroscópicas de las diferentes mezclas de materiales, puede servir de referencia al momento de diseñar un proceso de grageado y demuestra la importancia de la forma del núcleo para obtener un proceso con buena eficiencia.

IX. CONCLUSIONES

- La forma ideal del núcleo para el proceso de grageado azucarado utilizando un material de recubrimiento rápido es que éste tenga forma convexa redondeada y un borde o cintura lo más delgado posible (0.5 a 1 mm). Las pequeñas variaciones en las dimensiones del núcleo pueden representar ahorros en tiempo del proceso y ahorro de material de recubrimiento de hasta 50 %.

- La carga inicial de núcleos para el proceso de grageado azucarado con material de recubrimiento rápido puede trabajarse al 83 % de la capacidad máxima del equipo, ya que con este proceso los núcleos únicamente adquieren un aumento de masa del 20 %.

- Es posible realizar un proceso de grageado automatizado utilizando un material de recubrimiento rápido, lo cual tiene la ventaja que se eliminan algunas de las etapas del proceso convencional y que se utiliza un único material para el grageado, lo cual hace que se reduzca considerablemente el tiempo del proceso y el consumo de materiales, además que éste puede ser estandarizado por lo que no se requiere a un operador experimentado.

- La etapa de abrillantado es importante ya que da la apariencia final de la gragea. Es posible lograr un brillo aceptable utilizando un bombo de recubrimiento únicamente con algunas partes forradas con lona

- Realizando un proceso automatizado de grageado azucarado utilizando una solución de recubrimiento rápido se pueden lograr eficiencias de hasta 91 % que únicamente se lograba para el proceso de grageado de película, esto siempre y cuando se utilice el equipo y núcleo descritos en este trabajo. Con el proceso convencional únicamente se lograban eficiencias de hasta el 60 %.

X. RECOMENDACIONES

- Se recomienda utilizar un núcleo en forma de tableta y no de capleta.
- Se recomienda aumentar la carga inicial de núcleos para el proceso establecido para el equipo O'Hara Labcoat III a 60 Kg, para obtener un mejor rendimiento de los lotes que se fabriquen.
- Para obtener un mejor brillo se recomienda utilizar un bombo de recubrimiento estándar abierto totalmente forrado con lona para que las grageas tengan mayor área de fricción.
- Es recomendable realizar inversiones en equipos para automatizar el proceso de grageado azucarado, ya que se ahorra material de recubrimiento, tiempo y mano de obra lo cual tiene un impacto directo en el costo del producto.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Cole, Graham; J. Hogan y M. Aulton. 1995. *Pharmaceutical Coating Technology*. Taylor & Francis Ltd. pp. 53-63
2. Euroterm. 2002. *The tablet coating process*.
http://www.eurotherm.it/uk/pharma_doc/applicazioni/an%20-%20coating%20process.pdf.
3. Ideal Cures. 2003. *Manufacturer and Exporter of INSTACOAT ready mix film coating material for Pharmaceutical, Neutraceutical, Ayurvedic & Herbal Industry*.
<http://www.idealcures.com/>.
4. James Seitz, Shashi Mehta and James Yeager. *Tablet Coating*. pp. 347 - 373
5. Lachman, Leon. 1976. *The theory and practice of industrial Pharmacy*. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger.
6. Lachman, Leon; H. Lieberman, J. Kanig. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3era ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 902pp
7. Perry, Robert, *et al.* 1997. *Manual del ingeniero químico*. 6ª ed. (volumen 2) México, Editorial McGraw-Hill.
8. Polderman, Jacobus. 1990. *Introduction to pharmaceutical production*. The Hague Novib. pp. 165
9. Schroeter, L. C.. 1965. *Coating of tablets, capsules and pills*. 13 ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing company, Easton, Pa. p. 604.
10. United Nations Industrial Development Organization. 1980. *Appropriate industrial technology for drugs and pharmaceuticals*. New York United Nations. pp 146

XII. APÉNDICE

Resultados de la primera prueba realizada con un núcleo de dimensiones diferentes:

Tabla 18: Características de los núcleos utilizados en las primeras pruebas.

Parámetro	Dimensiones
Diámetro	10.000 mm
Grosor	5.30–5.50 mm
Dureza	70 N
Masa	327 mg
Borde o Cintura	2.030 mm
Friabilidad	0.5 % Máximo

Figura 9: Características del núcleo utilizado en las primeras pruebas.

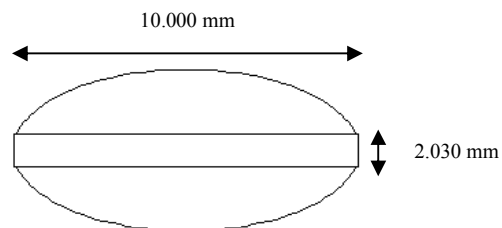


Tabla 19: Masa promedio de los núcleos utilizados en las tres corridas de la prueba inicial prueba.

Corrida	Masa
1	330.1 mg
2	328.5 mg
3	327.1 mg
Promedio	328.6 mg

Tabla 20: Solución de grageado concentración 2.7 Kg Rapid Subcoat / Kg H₂O

Material	Masa
Rapid Subcoat Blanco SD-9606 B:	20.00 Kg
Agua purificada USP:	7.400 Kg
Solución de grageado:	27.400 Kg

Parámetros utilizados en el equipo en la primera prueba de grageado con los núcleos iniciales.

Tabla 21: Parámetros establecidos para la formación de las grageas.

Parámetro	Valor
Temperatura del aire de inyección	45.0 °C
Velocidad de rotación de la paila	10.0 rpm
Potencia del ventilador de inyección	90.0 %
Potencia del ventilador de extracción	78.0 %
Presión de aire bomba de dosificación	≥ 70 psi
Flujo estimado de solución de grageado	100.0 – 110.0 g/seg
Pre calentamiento	30 seg
Tiempo de enfriamiento	30 seg

Tabla 22: Ciclos de dosificación y secado para la etapa de formación de las grageas.

Etapas	Repeticiones	Dosificación (segundos)	Vueltas (segundos)	Calentamiento (Segundos)
Sellado	1	8	10	60
	1	9	15	90
	1	10	20	120
Engrosamiento	5	15	210	180
	5	14	240	150
	5	13	270	120

Alisado	5	12	300	90
	7	11	330	60

Tabla 23: Material utilizado en la etapa de abrillantado de la primera prueba.

Material	Masa
Cera Carnauba	100.00 g

Tabla 24: Masa promedio final de las grageas en las tres corridas de la primera prueba.

Corrida	Masa
1	409.1 mg
2	438.6 mg
3	428.2 mg
Promedio	425.3 mg

Tabla 25: Porcentaje de aumento de masa de los núcleos de las tres corridas de la primera prueba.

Corrida	% de Aumento
1	23.9%
2	33.5%
3	30.9%
Promedio	29.4%

Tabla 26: Eficiencia del proceso de la primera prueba

Masa inicial de lote	29.4 % de aumento	Material de recubrimiento agregado	Eficiencia del proceso
50.0 Kg	14.720 Kg	20.00 Kg	74%

Tiempo total del proceso = 3 h 47 min