



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ÚLTIMOS AVANCES EN RECUBRIMIENTO DE  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

Autor: Carlos Sánchez-Fuentes Santos

Fecha: Junio 2019

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

# INDICE

<b>1</b>	<b>Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Introducción</b> .....	<b>3</b>
2.1	Aplicaciones del recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas.....	4
2.1.1	Enmascaramiento de caracteres organolépticos (sabor) .....	4
2.1.2	Bucodispersabilidad .....	5
2.1.3	Liberación controlada del fármaco .....	5
2.2	Recubrimiento en función de la forma farmacéutica .....	7
2.2.1	Comprimidos entéricos (gastroresistentes) .....	7
2.2.2	Cápsulas:.....	8
2.2.3	Comprimidos de liberación prolongada (osmóticos).....	8
2.2.4	Comprimidos multicapa .....	9
<b>3</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Metodología</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Resultados y Discusión</b> .....	<b>11</b>
5.1	Según el grupo terapéutico .....	11
5.2	Según el año de publicación .....	13
5.3	Según la finalidad/aplicación.....	13
5.4	Según el núcleo y la tecnología utilizada.....	16
<b>6</b>	<b>Conclusiones</b> .....	<b>16</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografía</b> .....	<b>17</b>

## 1 Resumen

En el siguiente trabajo bibliográfico se ha realizado una recopilación de aquellos estudios centrados en los avances en recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas durante los 5 años que ha durado mi carrera universitaria (2014-2018 inclusive). La revisión se ha realizado en función de las aplicaciones, ventajas, técnicas, formas farmacéuticas sólidas y grupos terapéuticos en los cuales cobra importancia el recubrimiento.

Los resultados y conclusiones obtenidas se han representado en gráficas, para ilustrar cuáles han sido aquellos estudios que tuvieron o siguen teniendo mayor importancia en los aspectos del desarrollo farmacéutico que puedan ser de utilidad.

Basando este trabajo en la revisión bibliográfica realizada, se observó que: Son 4 los tipos de formas farmacéuticas sólidas en los que se ha basado la búsqueda de información: comprimidos (matriciales, bicapa, osmóticos, convencionales), cápsulas, pellets y gránulos; siendo los primeros los mayoritarios.

Es importante destacar la importancia de los polímeros en el recubrimiento de las formas farmacéuticas tanto para conseguir cambios en la cinética de liberación, como una mayor estabilidad, etc. Además, se siguen utilizando resinas, azúcares y polímeros, para conseguir enmascarar los caracteres organolépticos del principio activo.

Pese a todos los continuos avances e investigaciones en este ámbito, y toda la información recopilada acerca de las aplicaciones del recubrimiento, se puede observar el notable interés en conseguir una buena estabilidad de la forma farmacéutica además de un control de la liberación del fármaco en el organismo.

## 2 Introducción

El recubrimiento polimérico, es una técnica que está cobrando cada vez más importancia en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, ya que ha ido desplazando en gran parte al recubrimiento a base de azúcar, el cual se usaba mayoritariamente para enmascarar caracteres organolépticos; de esta forma, recubriendo los comprimidos, cápsulas, gránulos o pellets con una película delgada formada a partir de materiales poliméricos, se consigue hacer frente a gran cantidad de retos que se le presentan al desarrollo farmacéutico en cuanto a desarrollo e innovación se refiere.

Se tomó la decisión de ir cambiando el recubrimiento de azúcar por el recubrimiento pelicular/polimérico ya que este segundo aporta dos ventajas evidentes, y es que debido a las propiedades fisicoquímicas y de solubilidad de estos polímeros, permite conseguir un control de la liberación del fármaco dependiendo del polímero/s que se utilicen además de que el proceso de recubrimiento es más sencillo. (Díaz, 2018).

Este recubrimiento polimérico busca satisfacer una de las siguientes necesidades/objetivos en la mayoría de los casos: (Albarracín, 2014; Ruiz García, 2016).

- Controlar tanto la velocidad de liberación del fármaco como el lugar de esta: gracias a las características de solubilidad de estos polímeros, en contacto con los fluidos del organismo, mayoritariamente digestivos, se disolverán más o menos rápido permitiendo de esta forma una liberación inmediata o por el contrario prolongada, y por consiguiente se producirá una absorción del principio activo rápida o lenta respectivamente.

- Protección del organismo frente a la forma farmacéutica: bien porque el fármaco provoque irritación de mucosas, posea una citotoxicidad elevada, aumente su biodisponibilidad en contacto con pH gástrico, etc.
- Protección del fármaco (estabilidad de la forma farmacéutica): el fármaco puede sufrir procesos de degradación como consecuencia de la exposición a la radiación solar, humedad, erosión, pH extremo (omeprazol); de tal forma que el recubrimiento permite aportar una película adicional de protección a la fórmula, aportando de esta manera varias ventajas a la vez. (Horna, 2016; Raviña, 2014; Picchio, y cols. 2018).

Las formas farmacéuticas sólidas provistas de un recubrimiento pelicular, bien formado por polímeros, azúcares, resinas de intercambio iónico, a lo largo de los años parecen ser una alternativa a la hora de la administración de fármacos, ya que presentan varias ventajas en comparación con las formas farmacéuticas de liberación convencional:

- Permiten reducir la pauta de administración del fármaco.
- Ayudan a mejorar la adherencia paciente-tratamiento, lo cual está relacionado con el punto anterior y con el enmascaramiento del posible sabor desagradable.
- En la mayoría de los casos se consiguen concentraciones constantes de fármaco en el interior del organismo.
- Debido a la mayor biodisponibilidad del fármaco en el organismo, la dosis total del mismo administrada diaria, mensual o anualmente disminuye considerablemente.
- Entre las funciones que ocupa este recubrimiento pelicular, se incluye la función de barrera física, lo cual permite proteger al organismo de la toxicidad de fármacos potentes, y a fármacos susceptibles de degradarse en contacto con los fluidos corporales, esto se traduce en un mayor margen de seguridad. (Khatrri, 2018).
- Relacionado con lo anterior, se disminuyen las reacciones adversas que pueden sufrir los pacientes.

## **2.1 Aplicaciones del recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas**

### **2.1.1 Enmascaramiento de caracteres organolépticos (sabor)**

En primer lugar hay que señalar que la mayor parte de los fármacos se administran por vía oral, debido a varios factores como pueden ser: la vía oral es la vía del organismo en la que se logra una mayor adherencia al tratamiento farmacológico porque es una vía que no suele suponer ningún inconveniente al paciente a la hora de tomar su medicación (aunque en pacientes de pediatría esta vía a veces es complicada, sobre todo si el paciente es menor de 6-7 años o es anciano, mayor de 60-65 años); no es invasiva/dañina para el paciente, a diferencia de otras vías como la intravenosa o la subcutánea que pueden provocar molestias a la hora de la administración; permite una administración fácil del fármaco/s a diferencia de tratamientos en los que el paciente se tiene que autoinyectar el mismo, lo cual puede generar dudas sobre cómo debe hacerlo. (Espada García, 2015).

En definitiva, es una técnica sencilla, segura, no dolorosa, económica y cómoda para el paciente, en la mayoría de los casos. Además, en caso de sobredosis, el remanente de fármaco presente en el estómago puede ser eliminado con lavado gástrico, por ejemplo.

Sin embargo, la vía oral también presenta una serie de desventajas, referidas a la absorción, degradación, caracteres organolépticos, etc. La absorción del fármaco por vía oral se ve

comprometida o retardada ya que el principio activo al entrar en contacto con el pH ácido del jugo gástrico se ioniza (en el mejor de los casos) o se degrada, y por consiguiente su absorción es más lenta; al llegar al intestino, la absorción de este aumenta ya que en el intestino existen numerosos sistemas de transporte pasivo y en contra de gradiente que favorecen la absorción del fármaco.

El sabor desagradable (amargo en la mayoría de los casos) del principio activo y del contenido del fármaco en general, es un factor importante a tener en cuenta, ya que de este depende en muchos casos, que la adherencia y calidad del tratamiento sea buena o por el contrario no se cumpla con la posología necesaria (sobre todo en pacientes pediátricos). (Suárez, 2015)

Por tanto como la palatabilidad y la adherencia se ha comprobado que van de la mano, existe un elevado interés en desarrollar nuevas técnicas de recubrimiento de la forma farmacéutica ayudándose de edulcorantes, aromatizantes, polímeros, resinas de intercambio iónico, aminoácidos, y de esta forma intentar paliar en mayor o menor medida este sabor desagradable.

### **2.1.2 Bucodispersabilidad**

De la revisión bibliográfica empleada para realizar este trabajo cabe uno en concreto, que trata de un estudio acerca de la elaboración de comprimidos bucodispersables del analgésico Meloxicam. (Endara, 2015).

El Meloxicam es uno de los analgésicos más empleados a nivel mundial ya que presenta menos reacciones adversas en comparación con otros AINEs debido a su mecanismo de acción, porque se unen con mayor afinidad a la COX-2 inhibiéndola. Se administra fundamentalmente a pacientes de edad avanzada los cuales cursan con múltiples enfermedades como artritis, inflamación, dolor y gota, con el añadido de que mucho de estos pacientes presentan disfagia, y por tanto presentan dificultad a la hora de la deglución de comprimidos.

Por este motivo, se decidió que una buena variable a considerar era elaborar comprimidos bucodispersables de Meloxicam, que permitieran una disolución rápida en la boca y por tanto una absorción inmediata a nivel de la circulación sistémica. De esta forma se podría combatir la/s enfermedad/es base y evitar los inconvenientes de la deglución en niños, ancianos o pacientes con disfagia, consiguiendo finalmente una buena adherencia al tratamiento farmacológico.

Los comprimidos y fórmulas bucodispersables cada vez están más en auge, ya que presentan una serie de ventajas o características beneficiosas para el paciente, como son: fácil administración sin necesidad de una deglución con agua, el sabor agradable que se puede aportar con diferentes excipientes en conjunto con el principio activo que al disolverse con la saliva ofrecen una sensación agradable, o bien recubriendo estos comprimidos con una película de azúcares que se disuelvan fácilmente en la boca.

### **2.1.3 Liberación controlada del fármaco**

El concepto de liberación controlada del fármaco engloba 3 definiciones: liberación del fármaco sostenida en el tiempo, es decir, una liberación temporal; liberación espacial en un lugar determinado y la combinación de ambas, es decir, que el fármaco actúe en un órgano diana de interés de forma prolongada o no.

Teniendo en cuenta estos 3 puntos de vista de la liberación controlada y numerosos estudios sobre las ventajas y desventajas que aportan estas formulaciones a nivel farmacocinético, se observó que podían aportar numerosos avances respecto a las formulaciones convencionales.

- Permite conseguir una liberación del fármaco en el órgano diana que se quiere tratar y una mayor efectividad en el tratamiento, evitando por así la toxicidad que este pueda generar en los órganos circundantes y por tanto protegiendo al organismo del fármaco.
- Proporciona una concentración plasmática constante durante un período de tiempo preestablecido, lo cual supone una disminución en la administración del fármaco y una mejor adherencia al tratamiento ya que evita olvidos en el paciente. (Bruschi, 2016).
- Además, el recubrimiento aumenta la estabilidad del fármaco, evitando su degradación por la luz, humedad (como ocurre con el Prograf), pH gástrico (como el Omeprazol), degradación mecánica, etc. Y ayuda a mejorar la farmacocinética de este. (Desai, 2018; Vera Santos, 2018).

La característica que se busca modificar es la velocidad de liberación del fármaco, y por tanto hay que considerar varios parámetros que influyen en la misma. Cuanto más gruesa sea la película, más tiempo tardará en liberarse el fármaco del interior; sin embargo, es directamente proporcional a la difusión del fármaco y la superficie de la forma farmacéutica, es decir, a mayor superficie y coeficiente de difusión, más rápida será la liberación del fármaco. También para un mejor estudio de estas formas farmacéuticas, desarrollo de nuevas técnicas de recubrimiento y la resolución de los problemas que se planteen, es importante conocer cómo se comporta el fármaco en el interior de nuestro organismo, es decir, su toxicidad, lugar de acción, duración del efecto terapéutico, etc, y todo ello está relacionado con el gradiente de concentración de fármaco que hay a ambos lados de la película de recubrimiento.

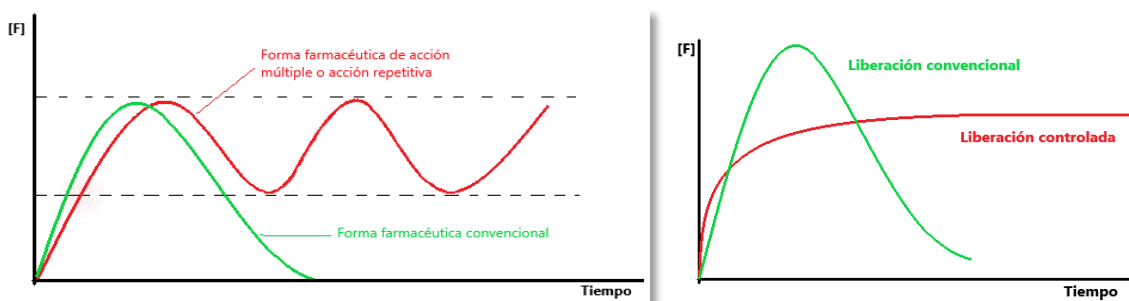


Figura 1: Comparación de las formas farmacéuticas de liberación convencional y liberación modificada en función de la concentración plasmática de fármaco

Como se puede observar en las gráficas, cuando se representa la concentración del Fármaco en sangre frente al tiempo de que permanece el mismo en el organismo, las formas farmacéuticas solidas que han sido recubiertas, permiten mantener la concentración de fármaco en el organismo más tiempo en comparación con las formas de liberación convencional, las cuales consiguen al principio un máximo de concentración en sangre, pero sin embargo posteriormente esta concentración disminuye, y por tanto los objetivos previamente comentados, no se conseguirían.

## 2.2 Recubrimiento en función de la forma farmacéutica

Entendemos por recubrimiento pelicular, a aquella técnica en la que se aplica una capa más o menos fina generalmente por atomización, en función de la necesidad, generalmente compuesta de varios polímeros, que se aplica sobre la superficie de una forma farmacéutica, bien sólida (en la mayoría de los casos) o bien para englobar soluciones o suspensiones de fármacos susceptibles de degradarse.

El sistema de recubrimiento generalmente está compuesto por un conjunto de materiales conocidos como todo en uno: polímeros que constituyen la base (ftalato acetato de celulosa=CAP, ftalato HPMC=HPMCP, trimetilato acetato de celulosa=CAT), disolventes y disgregantes que facilitan la liberación del principio activo encerrado en el núcleo, plastificantes que facilitan el recubrimiento evitando la fractura de la película, antiadherentes que facilitan la cinética del comprimido por el tracto digestivo y componentes que influyen en los caracteres organolépticos como edulcorantes o azúcares, opacificantes para proteger de la luz (no se utilizarán si se hace un recubrimiento transparente), colorantes para facilitar la identificación del comprimido y por tanto mejorar la adherencia al tratamiento, PEG 400, etc. (Valero, 2016).

Dependiendo de la finalidad que se persiga con el fármaco, se tendrán en cuenta unas formas farmacéuticas u otras para satisfacer las necesidades que se planteen. A continuación, se recogen aquellas formas farmacéuticas más comunes para la administración oral de fármacos, así como la composición de la capa de recubrimiento de estas, y las diversas aplicaciones tanto de la forma farmacéutica, como de la capa de recubrimiento.

### 2.2.1 Comprimidos entéricos (gastroresistentes)

Se tratan de comprimidos que se han recubierto buscando dos objetivos, por un lado conseguir una liberación del principio activo en el intestino y por consiguiente su absorción, consiguiendo superar el tracto digestivo superior y el estómago; y por otro lado, se intenta proteger tanto al principio activo que se puede degradar en contacto con el pH ácido del estómago, como a la mucosa gástrica del organismo frente a la irritación provocada por la toxicidad del principio activo. (Natarén, 2017).

Los componentes comúnmente utilizados en su recubrimiento suelen ser talco, azúcares, oro, plata, aluminio, ... Una de las combinaciones más utilizadas para este tipo de comprimidos, son el acetofalato de celulosa junto con derivados acrílicos, que aportan una serie de características/ventajas a la formulación: resistencia al pH gástrico, previene la disolución del principio activo antes de tiempo, protección del organismo.



Figura 2:  
[http://www.dulcolaxo.es/static\\_resources/mobile/imagenes/product\\_dulcolax-laxative-tablets.png](http://www.dulcolaxo.es/static_resources/mobile/imagenes/product_dulcolax-laxative-tablets.png)

## 2.2.2 Cápsulas:



Figura 3:

<https://www.italgelatine.com/wpcontent/uploads/2016/05/compresse-300x240.jpg>

Son la segunda forma farmacéutica sólida más utilizada mundialmente. Son pequeños envases solubles generalmente fabricados a base de gelatina en cuyo interior se halla la dosis del fármaco solo o con excipientes, que se administrará por vía oral en función de las necesidades del paciente. Serán duras o blandas en función de la cantidad de glicerina que presente la cubierta de gelatina y albergarán el fármaco en forma de polvo, granulado o micropartículas.

Presentan una serie de ventajas frente a los comprimidos: se disuelven más rápidamente en contacto con los fluidos gástricos, proporcionan protección física y frente a la luz que se potenciará con un acondicionamiento primario en blíster, enmascara caracteres organolépticos y generalmente presentan una elaboración sencilla. Sin embargo, presentan un mayor coste de producción, se pueden degradar más fácilmente con la humedad, por eso necesitan condiciones específicas de conservación, no se pueden fraccionar y no pueden almacenar fármacos higroscópicos o que reaccionen con la cubierta de gelatina. (TOLSÁ, 2018; Makrini, 2018; Azcona, 2016).

## 2.2.3 Comprimidos de liberación prolongada (osmóticos)

Este tipo de cinética de liberación tiene por objetivo mantener constante la concentración de fármaco en sangre o en el órgano diana, durante un período de tiempo como su propio nombre indica, prolongado. Estas formulaciones han cobrado cada vez más importancia en la industria farmacéutica, desplazando cada vez más las formas farmacéuticas convencionales. Esto se debe a que muchas de las desventajas que presentan las convencionales pueden ser paliadas con estas nuevas formas de liberación. (BAENA, 2006).

Permiten conseguir como se ha comentado, una concentración de fármaco constante y mantenida en el tiempo, lo cual está relacionado con la siguiente ventaja, y es que disminuyen el riesgo de sobredosis al administrar dosis repetidas de un fármaco, y por tanto no existirían los picos de concentración que sobrepasen la CMT resultando en concentraciones tóxicas para el paciente, o por el contrario, que las concentraciones sean menores a la CME, suponiendo una ineficacia total o parcial del tratamiento.

Para conseguir estos objetivos existen varios sistemas, pero este trabajo se ha centrado en 2 de ellos. (Hernández, 2014).

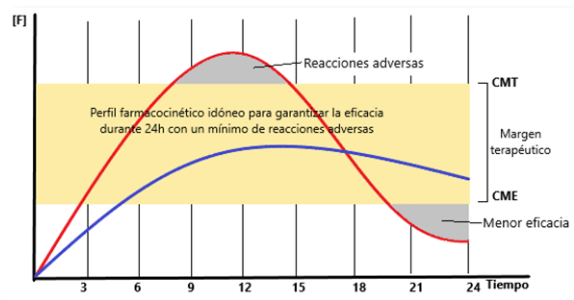


Figura 4: Perfil de acción del fármaco en función de la concentración plasmática del mismo



### 2.2.3.1 Bomba osmótica básica OROS (Osmotic Release Oral System)

El mecanismo de acción se basa en una liberación del principio activo por transporte pasivo gracias a la presión que ejerce el núcleo osmótico sobre la cubierta semipermeable.

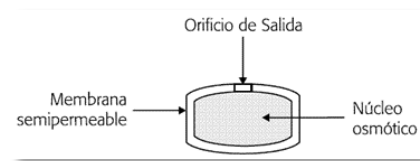


Figura 5: [www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co)

### 2.2.3.2 Bomba osmótica push-pull OROS

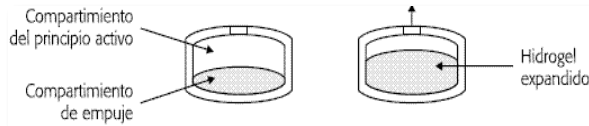


Figura 6:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74182006000200004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74182006000200004&script=sci_arttext)

Está compuesto por dos compartimentos, en la parte de abajo hay un polímero osmótico hidrófilo, que al entrar en contacto con el agua se hincha y la presión hace que el compartimento de arriba (con el principio activo) suba hacia el orificio y libere el fármaco.

### 2.2.4 Comprimidos multicapa

Este tipo de comprimidos constituyen una gran innovación en cuanto a farmacocinética se refiere. Este tipo de sistemas permiten obtener liberaciones de principios activos diferentes, durante un período de tiempo diferente, sin interferir entre ellas.

Estos comprimidos, están compuestos, como mínimo, por 3 compartimentos: un compartimento en el que se encuentra un principio activo A con una cinética de liberación rápida, separado de otro compartimento con un principio activo B de liberación prolongada, por una membrana que no contiene ningún principio activo, sino que está formada de determinados materiales que evitan la interacción entre los componentes de ambos compartimentos, y que se disolverá al poco tiempo de entrar en contacto con un medio acuoso.

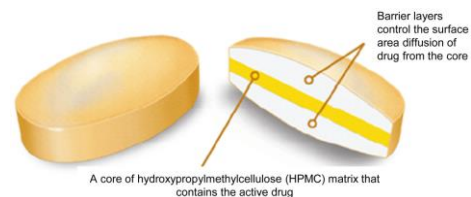


Figura 7: K. Moodley et al. 2011

Dependiendo de las capas que se quieran obtener en el comprimido, el proceso de compresión tendrá que ser reproducido una o varias veces, comprimiendo un granulado previamente obtenido, sobre un granulo/polvo ya comprimido, de esta manera, se irán obteniendo las capas sucesivas.

La presencia de una capa de recubrimiento en este tipo de comprimidos modificará el perfil de hidratación de la barrera que está en el interior separando los compartimentos, de tal forma que la velocidad de liberación de las diversas drogas de las que está compuesto el comprimido se verá alterada porque la superficie para la liberación del principio activo se reduce.

Uno de los comprimidos más conocidos en el arte es el sistema Geomatrix®. Se trata de un comprimido matricial multicapa formado por un núcleo matricial hidrofílico, rodeado de 1 o dos capas poliméricas semipermeables y un recubrimiento que controlará el hinchamiento e hidratación de la matriz y por tanto la liberación del principio activo que está en esta. Son muy útiles para conseguir perfiles de liberación de fármaco constantes y administrar fármacos con solubilidad reducida, como por ejemplo: Diltiazem, Nifedipino, Diclofenaco sódico. (J. Suñé, 2000).

### 3 Objetivos

El objetivo que se persigue con este trabajo de revisión bibliográfica es conocer en profundidad el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas, y las actividades que se desarrollan en el ámbito farmacéutico relacionadas con ella, sobre todo las referidas al tipo de recubrimiento y por consiguiente las técnicas para conseguir este recubrimiento, las aplicaciones para las cuales están indicadas estas formulaciones y las ventajas y desventajas que suponen estos avances.

Basando la búsqueda en aquellos estudios y artículos científicos referidos al tema que se trata en este trabajo, se ha podido observar la tendencia que siguen este tipo de formas farmacéuticas en estos cinco últimos años que ha durado mi carrera universitaria (desde 2014 a 2018 inclusive).

De esta forma, se pueden extraer una serie de objetivos claramente definidos en la mayoría de los estudios consultados, exceptuando alguna aplicación inusual o que puede ser de interés comentar posteriormente.

Así, los principales objetivos que tienen la mayoría de estos trabajos son:

- Conocer cómo influyen las propiedades físico-químicas de los materiales de recubrimiento en la cinética de liberación del fármaco, y las posibles ventajas o desventajas que este proceso presente.
- Intentar justificar el notable interés a lo largo de los años en el recubrimiento de determinadas formas farmacéuticas y no de otras. Considerando los cambios que supone esta técnica a nivel global dentro de la industria.
- Recopilar aquellas formas farmacéuticas de mayor interés, aplicaciones del recubrimiento, materiales y técnicas empleados, etc.
- Acotar los resultados en función de los datos que nos interesan, como son: núcleo recubierto, aplicación, técnica, grupo terapéutico y principio activo.
- Analizar la innovación, o por el contrario el desinterés de todos los parámetros que se ven influido por esta actividad de la industria farmacéutica.

### 4 Metodología

Para desarrollar este trabajo, se ha realizado una amplia revisión bibliográfica de un número variado de artículos y revistas científicas, en el período comprendido entre 2014 y 2018 inclusive, que es el intervalo de tiempo que ha ocupado mi carrera universitaria, Grado en Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Realizando una búsqueda acotada de los parámetros de interés, se ha conseguido limitar la información a un conjunto de 50, compuestos por artículos, revistas científicas, tesis doctorales y TFGs, entre otros. Utilizando terminología/nomenclatura en inglés y español fundamentalmente, como por ejemplo: *recubrimiento, tecnología farmacéutica, industria farmacéutica, vías de administración, osmotic tablets, coated capsules, controlled-release tablets, pharmacokinetics, pellets, oral drug delivery, drug targeting, coating drug, etc.* que facilitó notablemente la obtención de información a través de portales online como PubMed y Google Académico.

Todas las consultas para este trabajo se han realizado a través de internet, priorizando la búsqueda en páginas web conocidas mundialmente como son: Science Direct, el cual alberga multitud de revistas científicas en formato electrónico; Elsevier, empresa de análisis de información global que asiste a instituciones y profesionales en el progreso de la ciencia y en materia de salud; PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos Institutos Nacionales de Salud), que comprende más de 29 millones de citas de literatura biomédica de MEDLINE, revistas de ciencias de la vida y libros en línea; Google Académico, que es el buscador de artículos científicos que ofrece Google; también se consultaron tesis doctorales y trabajos de fin de grado que ofrece la Universidad Complutense de Madrid; Vademecum, soporte válido para albergar publicidad de medicamentos o especialidades farmacéuticas de prescripción dirigida a los profesionales sanitarios; MedlinePlus, sitio web producido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, brinda información actualizada sobre enfermedades, afecciones y bienestar en un lenguaje fácil de entender tanto por pacientes como por profesionales sanitarios; y por último se consultó la base de datos CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS), Aplicación para realizar consultas bajo distintos criterios, de manera que, se obtengan distintos niveles de detalle de la información de los medicamentos, pudiendo obtener la ficha técnica, prospecto y demás información necesaria de un medicamento.

Tras la búsqueda inicial se localizaron una serie de estudios, aunque se excluyeron aquellos que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión.

Finalmente, la información recopilada, se trabajó en una base de datos, para poder clasificar la información de interés en función del enfoque que se le quiere dar a esta revisión bibliográfica. De esta manera, se establecieron una serie de criterios: referencia bibliográfica, principio activo, grupo terapéutico, núcleo de la forma farmacéutica, técnica para su fabricación, finalidad/aplicación del recubrimiento u objetivo que persigue ese artículo, breve descripción del artículo y año de publicación de este. Con esta base de datos se comenzaron a sacar los primeros resultados para poder reflejar en gráficas los últimos avances en el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas.

## **5 Resultados y Discusión**

Habiendo realizado la revisión bibliográfica y acotando la búsqueda en aquellos artículos que son de interés se han obtenido los siguientes resultados:

### **5.1 Según el grupo terapéutico**

Con el conjunto de trabajos seleccionados finalmente, se ha decidido darle un enfoque personalizado al grupo terapéutico al que pertenece el principio activo albergado en el núcleo de las formas farmacéuticas, ya que, al fin y al cabo, determinarán una clasificación u otra de las sustancias que se administran en el tratamiento de una o varias patologías.

En la clasificación en función del grupo terapéutico se puede observar una gran variedad de estudios, que siguiendo un orden cuantitativo decreciente se han clasificado en: estudios generales (teóricos) y que no se refieren a ningún grupo terapéutico en concreto, realizando un análisis general de las aplicaciones de estas formas farmacéuticas independientemente de la sustancia del interior; sin embargo, la mayoría de los estudios referidos a grupos

terapéuticos específicos se centran en los AINEs, seguidos de antibióticos, antifúngicos y antihelmínticos (agrupados todos en un mismo grupo), antihipertensivos y psicoestimulantes para el tratamiento de la TDAH, y por último antihistamínicos, tratamientos de afecciones vaginales, etc.

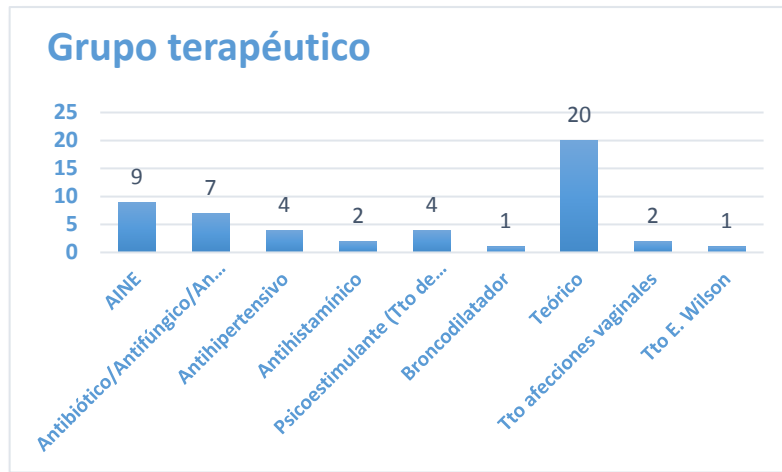


Figura 8: Representación gráfica del número de publicaciones en función del grupo terapéutico del fármaco en el núcleo.

Hay múltiples trabajos teóricos, que no están referidos a ningún grupo terapéutico ni fármaco en concreto, sino que sirven de información para el desarrollo de nuevas técnicas de recubrimiento, optimizar parámetros, mejorar la farmacocinética, enmascarar caracteres organolépticos, etc. Pero si nos centramos en aquellos referidos a un grupo terapéutico concreto, los fármacos estudiados por excelencia, y donde se ha comprobado que el recubrimiento puede aportar serias ventajas son los AINEs, con un total de 9 publicaciones a lo largo de los años de los que consta esta revisión bibliográfica. A los AINEs le siguen los antibióticos con 7 publicaciones y los antihistamínicos y psicoestimulantes ambos con 4 publicaciones. (Carbajal, 2015; Chiluisa, 2017; Pérez, 2016; Endara, 2015)

Del resto de grupos terapéuticos representados en la figura 8 cabría destacar 2: en trabajo referido a un fármaco broncodilatador se trata de desarrollar comprimidos matriciales de liberación modificada de Teofilina y Lovastatina aplicando una técnica de granulación por fusión. Tras numerosos ensayos in vitro evaluando el perfil de liberación del principio activo, se observó que variaciones en la concentración del aglutinante que se añadía en el recubrimiento (HPMC, PEG, Gelucire) dieron lugar a mayores cantidades de fármaco disueltas independientemente del pH del medio. Así se puede explicar que la cinética de liberación sea de orden cero para la Lovastatina y no lineal para la Teofilina, con el añadido de que determinadas comidas con alto contenido graso aumentaban la absorción de Lovastatina ácida (metabolito de la Lovastatina). (Ochoa, 2014).

Por otro lado, la enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario que provoca un aumento del cobre en los tejidos del cuerpo como cerebro, hígado, riñones y ojos. El segundo trabajo que quiero comentar está enfocado al tratamiento de esta patología, ya que, mediante el acetato de cinc se bloquea la absorción intestinal del cobre de la dieta y la reabsorción del cobre secretado de forma endógena, consiguiendo que el cobre fijado se elimine con las heces. (Puerto Galán, 2016).

Conociendo la base del tratamiento de esta patología, es interesante estudiar aquellas formas farmacéuticas como lo comprimidos matriciales gastroretentivos, que permiten que

el principio activo soporte el pH ácido del estómago, y con la ayuda de excipientes aglutinantes y efervescentes, permanecer más tiempo en el estómago antes de ser metabolizados o degradados.

## 5.2 Según el año de publicación

Como se ha comentado anteriormente, uno de los principales objetivos de este trabajo es conocer cómo ha ido avanzando a lo largo de estos 5 últimos años, el interés por desarrollar nuevas técnicas de recubrimiento, nuevas aplicaciones, en definitiva, conocer el interés de la industria farmacéutica en este ámbito tan importante de determinados tratamientos.

En la siguiente gráfica se han clasificado las publicaciones en las que se basa este trabajo, en función de los años que han sido consultados para obtener información:

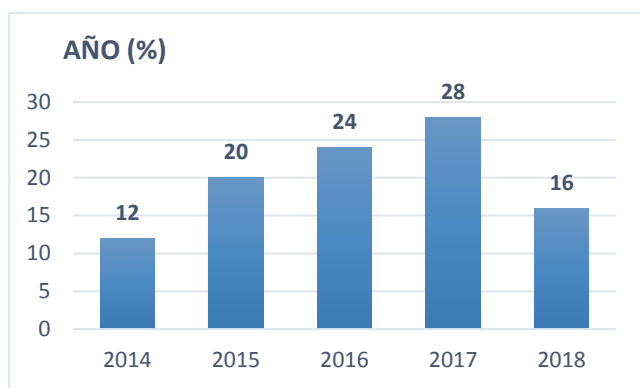


Figura 9: Diagrama de barras que refleja el número de publicaciones acerca del recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas durante estos 5 últimos años (2014-2018 inclusive)

En esta gráfica se puede observar que en los dos últimos años se han llevado a cabo el 44% de los estudios revisados en este trabajo, esto indica que el interés en el estudio e investigación de nuevas técnicas de recubrimiento, finalidades y FF sólidas se mantiene con el tiempo con un claro interés en el tema, ya que desde el año 2014 hasta el año 2017 se observa un aumento claro de publicaciones que hacen referencia a alguno de los puntos explicados previamente.

## 5.3 Según la finalidad/aplicación

Durante estos 5 últimos años (2014-2018 inclusive) se observó que una de las finalidades o aplicaciones que tenía el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas destacaba sobre todas las demás, estaríamos hablando de la liberación controlada, que va seguida de un interés por mejorar la estabilidad de la formulación.

La liberación modificada es un parámetro importante que hay que tener en cuenta a la hora de elaborar una forma farmacéutica, ya que influirá directamente en el progreso y por tanto el resultado del tratamiento. Cuando se necesita una liberación modificada en este tipo de formulaciones, es por dos motivos fundamentalmente: evitar procesos de degradación de la propia forma farmacéutica y que por tanto se altere su mecanismo de acción y resulte en una ineficacia o fracaso del tratamiento (mejorar la estabilidad), o bien porque se busca mejorar la seguridad de los tratamientos, intentando disminuir los efectos adversos resultantes de las grandes concentraciones de fármaco en la circulación sanguínea, ya sean procesos tóxicos, reacciones alérgicas, irritación, y en el peor de los casos la muerte.

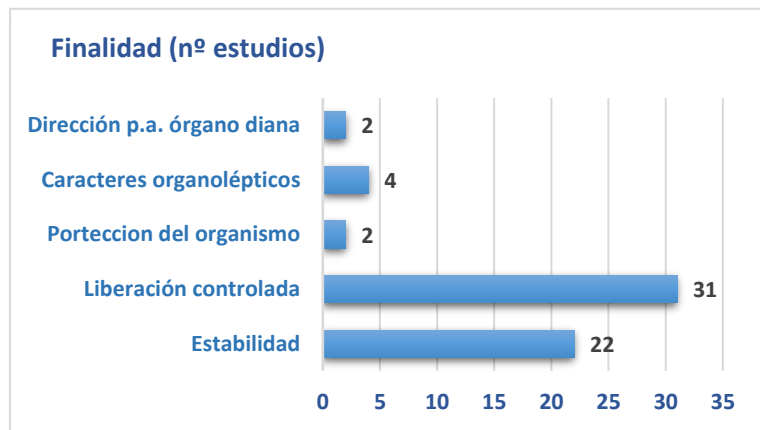


Figura 10: Representación gráfica de las diversas aplicaciones del recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas durante estos cinco últimos años (2014-2018 inclusive)

Estos sistemas de liberación controlada de un determinado fármaco, vía oral, surgen como consecuencia de la necesidad de mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo el número de dosis diarias y consiguiendo concentraciones plasmáticas estables y mantenidas en el tiempo, con la consecuente disminución de reacciones adversas y una optimización del tratamiento. (Almanza, 2016)

Como la farmacocinética de liberación del principio activo va estar directamente relacionada con la progresión y resultado del tratamiento, afectará directamente a la vida del paciente, por este motivo, esta aplicación de las formas farmacéuticas de liberación modificada es la que despierta mayor interés en la industria farmacéutica actualmente, intentando desarrollar nuevas formas farmacéuticas con fármacos que a lo mejor no se podían dar anteriormente por vía oral y es interesante este avance, bien por los beneficios a nivel de tratamiento o por los que le pueda aportar al paciente en su día a día. (Pastrana, 2000).

Como se ha comentado anteriormente hay diversos grupos terapéuticos de fármacos, que se pueden beneficiar de esta aplicación, como son: los antiinflamatorios orales (AINEs) que constituyen unos de los grupos mas amplios en el mercado hoy en día y que gracias a una liberación modificada facilitan en gran medida el tratamiento antiinflamatorio por ejemplo en procesos de artritis reumatoide, artrosis, tratamiento de patologías crónicas del colon como la colitis ulcerativa,...; después se han empezado a investigar este tipo de farmacocinética en otro tipo de grupos terapéuticos como son: fármacos empleados en quimioterapia, los cuales en muchos casos se administran de forma intravenosa, de esta manera, la administración sería mucho más cómoda para el paciente, aumentaría la adherencia, y disminuiría la frecuencia de administración, toxicidad y efectos adversos que puedan causar grandes cantidades de estos quimioterápicos en el organismo.

También se han investigado antibióticos, antifúngicos y antihelmínticos (Ciprofloxacino, Claritromicina, Clindamicina, Posaconazol, Voriconazol, Albendazol, etc); agentes antihipertensivos, antihistamínicos, fármacos con indicaciones para enfermedad de Wilson y enfermedad de Crohn, etc.

Sin embargo, cada organismo es totalmente diferente, y esto provoca a veces efectos no deseados, como puede ocurrir con algunos fármacos empleados en el tratamiento del cáncer de colon o mama. La quimioterapia es una de las elecciones de primera línea en estas situaciones, pero en ocasiones surgen problemas debido a la resistencia de las propias células

cancerígenas, o a una falta de especificidad del tratamiento ya que no actúa directamente el fármaco en el sitio diana.

Teniendo en cuenta los posibles efectos negativos que pueden resultar de una quimioterapia, se empezaron a desarrollar fármacos que permitieran vehiculizar el principio activo hasta el órgano diana durante el período de tiempo deseado, intentando evitar los efectos tóxicos que pueda originar el fármaco en las inmediaciones del órgano y mejorando la eficacia del tratamiento.

En este punto es donde cobran importancia las matrices poliméricas formadas por polímeros sintéticos o naturales (HPMC, Geomatrix<sup>®</sup>, Eudragit<sup>®</sup>, etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa, alginato sódico, gelatina, etc) ya que son los materiales que más se utilizan en el recubrimiento de estas formas farmacéuticas. Además, estos sistemas poliméricos pueden ser modificados químicamente por la adición de moléculas guía, las cuales van a promover una liberación vectorizada o dirigida hacia el tejido diana, aumentando la especificidad del antineoplásico por las células malignas. (Pérez, 2016; Guerrero, 2011; Campiñez, 2017).

Además de la liberación modificada cabe destacar la importancia que cobra la estabilidad de la forma farmacéutica, que además está relacionada también con la liberación modificada. Las industrias farmacéuticas a medida que pasan los años intentan desarrollar formas farmacéuticas, que proporcionen una estabilidad tanto al principio activo del interior, como al organismo que va a ingerir la formulación, para intentar evitar que el fármaco se degrade por la luz, humedad, pH gástrico, fricción; y que el organismo no sufra efectos secundarios fruto de la toxicidad del fármaco o de la interacción con la medicación que tome habitualmente, por ejemplo. (Villar, 2017).

Por el contrario, aplicaciones como la protección del organismo específicamente, la liberación del principio activo dirigida al órgano diana y el enmascaramiento de caracteres organolépticos del principio activo, son aplicaciones que no han cobrado una importancia relevante en estos últimos años. Las publicaciones consultadas que hacen referencia a estas aplicaciones son de los años 2014 y 2015 principalmente, es decir, que actualmente no son prioritarias para la industria farmacéutica, según refleja la gráfica anterior.

Independientemente de lo anterior, cabe destacar dos publicaciones que hacen referencia a determinados tratamientos en los que este tipo de formulaciones suponen un avance. Estas publicaciones, ambas del año 2016 serían: la publicación que habla sobre el tratamiento de la anemia con sulfato ferroso, en la que se indica que el hierro (Fe) es un mineral que el organismo necesita para producir glóbulos rojos suficientes para gozar de buena salud y su déficit es una de las causas por las que se produce anemia. Así pues, se desarrollaron comprimidos de liberación modificada con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y sulfato ferroso, consiguiendo una liberación prolongada del ion en el interior del organismo y permitiendo a este llevar a cabo una producción más o menos constante de glóbulos rojos para poder combatir la anemia. (Almanza, 2016).

La otra publicación hace referencia al tratamiento de la enfermedad de Wilson, la cual es un trastorno hereditario que cursa con un aumento del cobre en los tejidos del cuerpo causando daño al hígado y al sistema nervioso ocasionando muerte tisular y cicatrización y una pérdida

de funcionalidad de estos. Por este motivo, es interesante desarrollar sistemas gastrorretentivos (SGR), es decir, que soporten el pH ácido del estómago el tiempo suficiente para mejorar su biodisponibilidad. (Puerto Galán, 2016).

#### 5.4 Según el núcleo y la tecnología utilizada

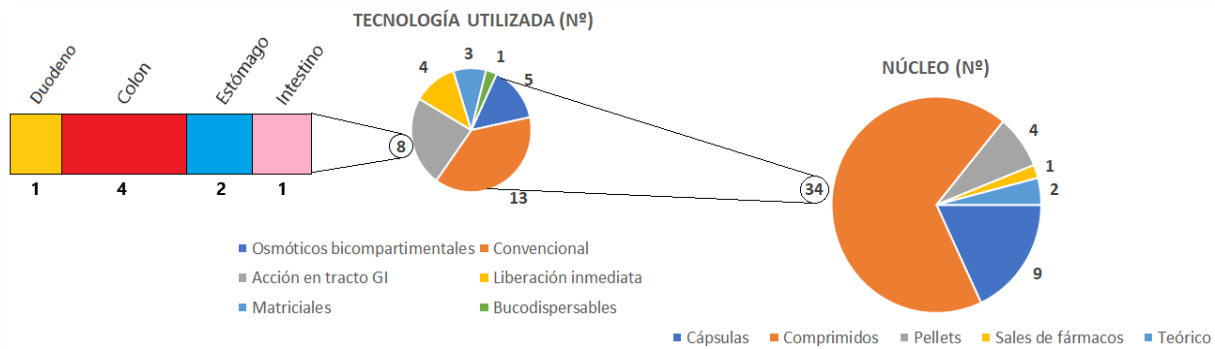


Figura 11: Representación/Desglose de la variedad de formas farmacéuticas sólidas que pueden servir como núcleo para un recubrimiento. Clasificadas en función del núcleo fabricado y la aplicación más común de este. En cuanto a la tecnología que se ha estado utilizando en este ámbito de la industria farmacéutica hay que señalar una serie de formas farmacéuticas sólidas para la administración oral de fármacos. A la hora de ordenar los trabajos en función de la forma farmacéutica sólida que se estudia en cada uno de ellos, se puede observar una gran variedad de núcleos, entre los que cabe destacar el predominio de los comprimidos, seguidos de cápsulas, pellets y sales de fármacos entre otros. (Lara, 2017).

Dentro del grupo de los comprimidos, que como se ha comentado, es el mayoritario, se pueden clasificar en distintos tipos en función de sus aplicaciones/finalidades, aspecto, composición y estructura: siendo los más estudiados y demandados los comprimidos convencionales que no presentan ninguna diferencia de capas en su interior y tienen una estructura homogénea, sin embargo, entre los estudios analizados, cabe destacar la importancia que se le da a las FF que tengan algún tipo de acción en el tracto GI, ya sean comprimidos, cápsulas, o pellets. (Makrini, 2018; Osorio-Echavarría, 2017).

Además de los comprimidos convencionales, que son los mayoritarios, existen otros tipos de comprimidos como los osmóticos, matriciales, bucodispersables, de liberación inmediata,... todos ellos fundamentalmente recubiertos para conseguir en la mayoría de los casos una liberación prolongada del P.A.

## 6 Conclusiones

Gracias a la revisión bibliográfica realizada se han podido obtener una serie de conclusiones:

- En primer lugar, hay que señalar que la tecnología farmacéutica a lo largo de los años ha ido evolucionando en múltiples aspectos. De esta forma, el recubrimiento con azúcar o grageado, ha sido sustituido mayoritariamente por el recubrimiento pelicular con polímeros de diferentes características. Este cambio supone una disminución de los precios, oportunidad de automatizar y reproducir los procesos de recubrimiento y una disminución del tiempo de producción.
- Los polímeros son principalmente los materiales que se utilizan en el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas debido a las características que presentan y las ventajas que ofrecen. Dentro de los polímeros se puede destacar el Eudragit y el



HPMC entre otros, que con el tiempo han ido cobrando importancia en el sector y han conseguido desplazar a otros materiales como resinas, azúcares, etc.

- Si nos centramos en el contenido de la forma farmacéutica, hay un grupo de fármacos que destacan frente a los demás, los AINEs. Los AINEs constituyen un grupo de gran importancia ya que en muchos tratamientos son la base de la terapia, y en otros muchos casos sirven de complemento en el tratamiento.

A este grupo terapéutico le siguen otros como pueden ser los antibióticos, antihipertensivos y antineoplásicos orales, que cada vez están siendo más consumidos entre los pacientes e interesa conseguir una mejor estabilidad de los mismos.

- La liberación modificada sigue siendo la aplicación por excelencia que tienen este tipo de formas farmacéuticas recubiertas. Con esta liberación, se consiguen disminuir efectos adversos que provocaban grandes concentraciones de fármaco en sangre, evita olvidos del paciente a la hora de tomarse su medicación, disminuye el número de veces que se tienen que medicar los pacientes a lo largo del día, y se consigue un mayor control de la concentración de fármaco en sangre, lo cual permite llevar un control más exhaustivo del tratamiento del paciente.

Le sigue una mejora en la estabilidad de la formulación, parámetro importante para evitar que el fármaco se degrade por la luz o humedad, que se absorba en el organismo tal y como se espera, sin que haya problemas de infradosificación o inefectividad del principio activo.

- Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica sólida que más se utiliza a la hora de administrar un fármaco vía oral. Aportan una serie de ventajas físico-químicas y de estabilidad que hacen que sean las formulaciones que más se recubran con los materiales ya comentados.

En definitiva el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas, basándonos en la revisión bibliográfica realizada, es una técnica que se sigue aplicando en la industria farmacéutica a medida que pasan los años, intentando desarrollar nuevas formulaciones, recubrimientos y aplicaciones para poder hacer frente a los retos que se presenten en un futuro.

## 7 Bibliografía

- Albarracín-Hernández, y cols. (2014). Chemical compounds inclusion in chitosan polymeric matrices and their effect on film properties. *Vitae*, 21(1), 49-59.
- Almanza, L. O., Barreda, C. T. Q., Méndez, N. A. N., & García, A. S. (2016). Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 47(1), 55-61.
- Azcona Sáenz, J. (2016). Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. <http://hdl.handle.net/10902/8599>
- BAENA, Yolima et al. Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* [online]. 2006, vol.35, n.2 [cited 2019-04-01], pp.192-211.
- Bruschi Luengo, M. C. (2016). Informe científico de Beca Doctoral 1º año: Bruschi Luengo, María Celeste (2016). <http://digital.cic.gba.gob.ar/handle/11746/5502>
- Campiñez Robustillo, M. D. (2017). Diseño y caracterización de medicamentos de liberación prolongada utilizando nuevos polímeros biodegradables. <https://hdl.handle.net/11441/72611>

- Carbajal-Quintana, D. (2015). Tratamientos más utilizados en la colitis ulcerativa. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 46(3), 222-234.
- Carrera, R. G. O., & Farmacéutico, Q. (2015). Uso de polímero a base de almidón de maíz y su utilización en la fabricación de cápsulas duras para vitaminas.
- Chiluisa, C. D. T. (2017). Título: modificación en la liberación retardada de fármacos dirigida a enfermedades crónicas del colon (doctoral dissertation, Universidad Complutense).
- Desai, P. M., Puri, V., Brancazio, D., Halkude, B. S., Hartman, J. E., Wahane, A. V., ... & Chun, J. H. (2018). Tablet coating by injection molding technology—Optimization of coating formulation attributes and coating process parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 122, 25-36.
- Díaz, R. B. (2018). *ÚLTIMOS AVANCES EN RECUBRIMIENTOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS* (Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE).
- Endara, E., & Mauricio, L. (2015). Desarrollo de comprimidos bucodispersables de Meloxicam (Bachelor's thesis, Quito: UCE.).
- Fonseca, J. C., & López, P. G. (2017). Effect of compression force on critical quality attributes of immediate release tablets of furosemide. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 46(2), 235-255.
- García Benito, L. C. (2016). Consecuencias de la manipulación y mal uso de los medicamentos I: Comprimidos osmóticos de nifedipino. <http://hdl.handle.net/10017/27125>
- García, J. (2017). Efecto del uso crospovidona en comprimidos osmóticos bicompartimentales. <https://www.grin.com/document/373273>
- García, R. F. Mejoras farmacotécnicas en formulaciones de antifúngicos.
- Guerrero, S. (2011). *Preparación caracterización y evaluación biológica de sistemas poliméricos micro y nanoparticulados para la liberación controlada de 5-fluorouracilo y tamoxifeno* (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid).
- Hernández Torres, J. E., & Melgoza Contreras, L. M. (2014). Principales sistemas osmóticos orales. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(3), 7-16.
- Horna Pinedo, P. E. (2016). Calificación de un sistema de recubrimiento empleado en el proceso de recubierta de formas farmacéuticas sólidas en una industria farmacéutica. <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1447>  
<http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/24078>.
- Inalbon, M., Muñoz, R., & Sallietti, V. (2017). Estudio de bioequivalencia farmacéutica in vitro de comprimidos de paracetamol 500 mg comercializados en Córdoba, Argentina. <http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/id/eprint/1337>
- J. Suñé, "Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración," *Ferrer Grup. Barcelona, España*, pp. 41–47, 2000.
- K. Moodley y cols., "Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric Configurations for Controlled Drug Delivery," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 13, no. 1, pp. 18–43, Dec. 2011.
- Khatri, P., Desai, D., Shelke, N., & Minko, T. (2018). Role of plasticizer in membrane coated extended release oral drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 231-243.
- Lara, J. C. O., & López, A. B. (2017). Importancia de las sales orgánicas en la industria farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(1), 18-42.
- Lucio, P., & Estefani, K. (2017). Análisis Físicoquímico de Comprimidos Recubiertos de Ciprofloxacino 500 mg realizado en Laboratorios Farmacéuticos Markos SA.

- Makrini, S. O. (2018). Trabajo fin de grado tratamiento de enfermedades autoinmunes: narcolpesia (doctoral dissertation, Universidad Complutense).
- Martínez Carranza, B. P. (2015). Influencia del recubrimiento acuoso en el método de lacado y en los perfiles de disolución de la Claritromicina (Bachelor's thesis, Quito: UCE.). <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/6322>
- Morillas, P., Mitchell, A., Luis, P., & Ysabel, S. (2018). Desarrollo de comprimidos de cetirizina 30 mg de liberación prolongada como adyuvante para tratamiento de liquen plano. <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10779>
- Nardi Ricart, A. (2016). Desarrollo de un nuevo medicamento de liberación prolongada de Tolcapone. <http://hdl.handle.net/2445/105606>
- Natarén Rodríguez, F. (2017). Diseño y evaluación de tabletas de indometacina sitio dirigidas a colon mediante la utilización de inulina como polímero formador de matriz.
- Ochoa Díaz de Monasterioguren, L. (2014). Utilización de la granulación por fusión en la obtención de comprimidos matriciales de liberación modificada.
- Orellana Silva, C. R. (2017). Diseño de una formulación de tabletas de quitina y ranitidina por compresión directa. <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/10849>
- Ortega Arroyo, S. (2017). Preparation and characterization of composite materials for medical applications. <http://hdl.handle.net/10902/12048>
- Osorio-Echavarría, J., y cols (2017). Preparation of carrageenan biofilms mixed with silver nanoparticles by biological synthesis method. *Dyna*, 84(201), 82-87. <http://dx.doi.org/10.15446/dyna.v84n201.55702>
- Pastrana, C., Boza Rivera, A., Espino Enrique, T., & Caraballo, I. (2000). Caracterización farmacocinética de formulaciones orales de liberación sostenida. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 19.
- Pereyra Cedrón, L. J. (2017). Diseño y desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg recubierta por el método de granulación seca activada por humedad-Pereyra Cedrón, L. J. (2017). Diseño y desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg recubierta por el método de granulación seca activada por humedad-MADG. <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/6649>
- Pérez Toapanta, M. J. (2016). Evaluación de polímeros Eudragit en la microencapsulación de Ibuprofeno mediante secado por aspersión (Bachelor's thesis, Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos. Carrera de Ingeniería Bioquímica).
- Picchio, M. L., Paredes, A. J., Palma, S. D., Passeggi Jr, M. C., Gugliotta, L. M., Minari, R. J., & Igarzabal, C. I. A. (2018). pH-responsive casein-based films and their application as functional coatings in solid dosage formulations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 541, 1-9.
- Puerto Galán, M. D. (2016). Sistema flotante de retención gástrica de acetato de zinc: influencia del agente efervescente y del tipo de excipiente hidrófilo.
- Raviña Eirín, E. (2014). Poliesteramidas hiperramificadas como portadores en sistemas microparticulares matriciales de liberación de fármacos elaborados mediante extrusión por fusión. <http://hdl.handle.net/10347/10622>
- Ruidias-Romero, D., Alva-Plasencia, P., Quiliche, J., & Sánchez, Y. (2014). BIOEQUIVALENCIA IN VITRO DE TABLETAS DE PROPRANOLOL 40 mg MULTIFUENTE E INNOVADOR. *PHARMACIENCIA*, 1(2), 28-34.
- Ruiz García, S. D. (2016). Sistemas matriciales para liberación modificada de fármacos basados en polímeros biodegradables. <http://hdl.handle.net/11441/50464>

- Sánchez Rodríguez, M. T. (2018). Formas farmacéuticas sólidas destinadas a la bioterapia con microorganismos probióticos. <http://hdl.handle.net/10481/51117>
- Simonazzi, A., Bermudez, J. M., & Palma, S. Preparación de Dispersiones Sólidas utilizando Poloxamer 407 como estrategia farmacéutica para vehiculizar principio activos pocos solubles.
- TOLSÁ LLORENS, P. A. S. C. U. A. L. (2018). Diseño de un sistema de doble encapsulación para la liberación selectiva de compuestos activos (Doctoral dissertation).
- Torres, y cols. (2016). Influencia del polietilenglicol de la membrana semipermeable en la liberación de nifedipino en sistemas osmóticos push-pull. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 47(1), 105-111. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956609009>.
- Valero, M. L. (2016). *TRABAJO FIN DE GRADO: RECURSOS TECNOLÓGICOS EN COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA* (Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE).
- Vera Santos, J. E. (2018). Validación del proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de carbonato de calcio en diferentes presentaciones comerciales (Bachelor's thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas). <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/28058>
- Villar Alvez, J. (2017). Factores que afectan a la compresión de comprimidos. <http://hdl.handle.net/11441/66472>.