



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

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

Autor: Rocío Blázquez Díaz

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2018

Índice

Resumen	3
Introducción y antecedentes	3
Técnicas de recubrimiento	4
<i>Sugar coating</i> (recubrimiento en base de azúcar)	4
<i>Film coating</i> (recubrimiento pelicular).....	4
<i>Dry coating</i> (recubrimiento en seco)	6
Materiales	7
EUDRAGIT®.....	7
Resinas de intercambio iónico	7
Hidrogeles y Aerogeles.....	8
Etilcelulosa	8
Aplicaciones del recubrimiento	9
Sistemas de liberación controlada	9
Geomatrix.....	10
Enmascaramiento del sabor	10
Bucodispersabilidad.....	11
Objetivos	11
Metodología	12
Resultados y Discusión	13
Según las técnicas de recubrimiento	13
Según los materiales de recubrimiento	14
Según las aplicaciones	15
Según el principio activo	16
Conclusiones	17
Bibliografía	18

Resumen

Esta revisión bibliográfica se centra en los recientes avances en recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas en los últimos seis años (2013-2018), correspondientes a mis estudios de Grado en Farmacia; en ella se recopila información sobre las técnicas, aplicaciones y materiales utilizados en la práctica, su concepto y características obteniendo como resultado unas gráficas que representan cuáles son los más utilizados en estos seis años por la industria farmacéutica. También se recogen las posibles razones por las cuales una técnica, material ó aplicación es más empleada que el resto.

Son tres las principales técnicas de recubrimientos a partir de las que se han ido obteniendo mejoras y variaciones para disminuir toxicidad, tiempo de elaboración y coste: *sugar coating* (recubrimiento en base de azúcar), *film coating* (recubrimiento pelicular) y *dry coating* (recubrimiento en seco).

Se muestra también el uso mayoritario de materiales poliméricos para el recubrimiento pelicular, y el aumento de las resinas iónicas con el objetivo de enmascaramiento de sabor desagradable del fármaco.

Tras la obtención de información para abarcar el tema sobre recubrimientos de formas sólidas, se puede observar la importancia del control de liberación del principio activo. Es de las aplicaciones más estudiadas que proporciona un recubrimiento, con el objetivo de poder adaptarla a numerosos tipos de fármacos.

Gracias a la información seleccionada de todos los artículos estudiados, podemos llegar a los resultados y conclusión de este trabajo.

Introducción y antecedentes

Los procesos de recubrimiento en la industria farmacéutica se remontan a mediados del siglo XIX, cuando se introdujeron los comprimidos recubiertos de azúcar por primera vez. Aunque todavía se usa hoy en día, el recubrimiento de azúcar ha sido reemplazado en gran medida por procesos de recubrimiento de película polimérica, donde se aplican películas delgadas de polímeros a sustratos sólidos y otros materiales. Tales recubrimiento poliméricos se usan con fines decorativos, protectores y funcionales. Una ventaja distinta del recubrimiento de película en comparación con el recubrimiento de azúcar es la capacidad de modificar el rendimiento de liberación de fármaco del producto mediante la selección de un polímero con características de solubilidad apropiadas. [1]

En la mayoría de los casos, este recubrimiento persigue alguno de los siguientes objetivos:

- Enmascarar características organolépticas desagradables: olor, color o sabor, lo que conlleva a un mejoramiento de la cooperación del paciente en el cumplimiento de la pauta terapéutica. Así como facilitar la identificación del producto (uso de películas coloreadas)
- Mejorar la estabilidad del fármaco (protección contra la luz, humedad, etc.)
- Proteger al organismo de la acción irritante del fármaco (antiinflamatorios que deben liberarse en el intestino, ya que provocan irritaciones en el estómago).
- Modificar y controlar la liberación del principio activo y, con ello, la velocidad de absorción, así como el lugar de absorción para proteger al organismo del principio activo a o bien al principio activo del organismo como por ejemplo omeprazol fármaco que se degrada a pH ácido perdiendo su actividad.

Técnicas de recubrimiento

***Sugar coating* (recubrimiento en base de azúcar)**

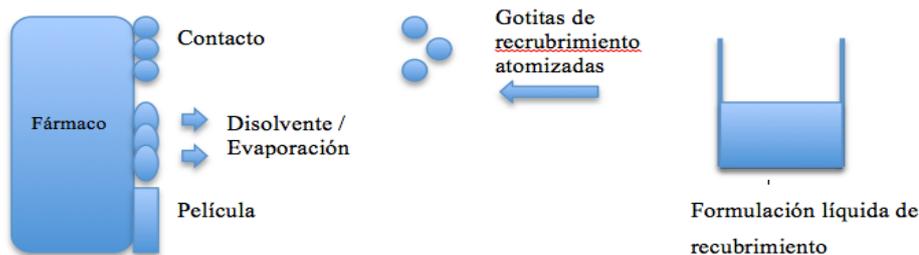
El proceso de recubrimiento implica la aplicación repetitiva de una solución a base de sacarosa para cubrir la forma farmacéutica. Cuatro pasos de proceso son comúnmente empleados, en el siguiente orden: sellado, implica endurecer la superficie externa de la tableta al proporcionar una barrera contra la humedad y consiste en la aplicación de un recubrimiento polimérico sobre la superficie de los núcleos; *grossing* (suavizado), esto a menudo se lleva a cabo por etapas: el primer paso es construir la forma y el tamaño, y el segundo consiste en suavizar el área recubierta mientras se aumenta el tamaño a las dimensiones requeridas; colorear proporcionando al fármaco el color apropiado para el producto final; por último, pulir para darle un aspecto brillante y profesional.

Algunos beneficios evidentes de los productos farmacéuticos recubiertos de azúcar son: bajo coste del proceso y el sabor dulce que confiere el azúcar favorece su aceptación.

Por el contrario, sus inconvenientes: el tamaño y el peso del producto terminado se incrementa notablemente y el uso del azúcar en recubrimiento es limitante para pacientes diabéticos.[2]

***Film coating* (recubrimiento pelicular)**

Independientemente de la razón para la aplicación, las capas de película poliméricas generalmente se aplican mediante un proceso de atomización por pulverización, donde el polímero se disuelve o dispersa en un solvente apropiado que luego se atomiza en una niebla fina.



El recubrimiento con película de polímero requería el uso de disolventes orgánicos altamente volátiles, ya que estos materiales se evaporaban rápida y eficientemente. Hoy en día, muchos procesos de recubrimiento utilizan sistemas de base acuosa para evitar problemas asociados con el uso de solventes orgánicos. Se necesitaron mejoras en la eficiencia de secado del equipo de procesamiento para pasar del recubrimiento de película de base orgánica a los sistemas de base acuosa, ya que la evaporación del agua latente es significativamente menor que la de los disolventes orgánicos.[1]

-Formación de película a partir de soluciones:

La formación de película a partir de soluciones poliméricas es un proceso sencillo ya que el polímero está en estado disuelto. La velocidad de evaporación del disolvente es crítica en el proceso de formación de la película. Si un disolvente se evapora demasiado lentamente, los sustratos se sobrealimentarán y, en casos extremos, comenzarán a disolverse. Por el contrario, si un disolvente se evapora demasiado rápido, las gotitas que contienen polímero pueden secarse antes de caer sobre la superficie del sustrato o extenderse sobre la superficie .

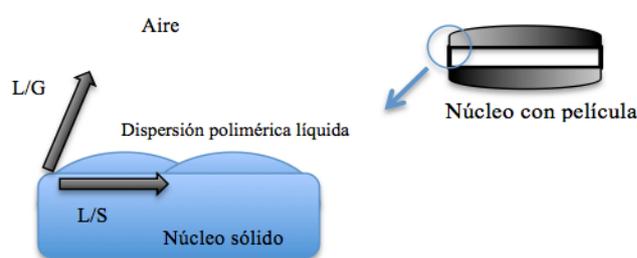
-Formación de película a partir de dispersiones poliméricas de base acuosa:

En estos sistemas el polímero está presente como esferas discretas suspendidas en agua. El mecanismo de formación de película a partir de dispersiones poliméricas de base acuosa es bastante diferente de las soluciones. Las esferas de polímeros deben fusionarse y las cadenas poliméricas interpenetrarse para formar una película continua : inicialmente, las esferas de polímero se empaquetan estrechamente después de la aplicación al sustrato debido a la evaporación del agua. A continuación, las esferas de polímero se deforman para llenar el espacio vacío dejado por el agua de evaporación. Con el secado continuo, las poliesferas fluyen juntas y las cadenas de polímero se interpenetran para formar la película, un proceso denominado coalescencia. Interviene tensión superficial líquido / líquido.[3]

Se utilizan plastificantes en formulaciones de recubrimiento suavizan las esferas poliméricas para permitir la coalescencia a temperaturas más bajas ya que la temperatura juega un papel importante en la formación de película y coalescencia de partículas. [4]

Estos sistemas exhiben una temperatura mínima de formación de película (MFFT) que es la mínima temperatura a la que se debe calentar la dispersión para que se forme la película, alcanzando la temperatura de transición de fases. Por debajo de esta temperatura, una dispersión polimérica formará un material opaco y discontinuo tras la evaporación del disolvente, mientras que una película continua transparente se encontrará a temperaturas elevadas por encima del MFFT.

En los procesos de recubrimiento con película, están implicadas varias tensiones superficiales a tener en cuenta, incluidas las interfases líquido-aire, sólido-líquido y de aire sólido



Dry coating (recubrimiento en seco)

Problemas asociados con recubrimientos tanto acuosos como orgánicos, han llevado a la adopción de técnicas de recubrimiento con polvo seco. El recubrimiento con polvos de polímero es una alternativa innovadora a la tecnología de *film coating* (recubrimiento pelicular)

Estas técnicas permiten la fabricación de formas farmacéuticas sólidas con recubrimiento, sin uso o muy limitado de disolventes. Como resultado, se han podido superar los principales inconvenientes asociados tanto con los disolventes orgánicos como con los sistemas acuosos de recubrimiento.

El mecanismo para la coalescencia de películas recubiertas de polvo seco es similar al de las técnicas de recubrimiento convencionales.

El polvo de partículas del polímero y plastificante líquido se colocan en capas sobre el pellet. El proceso se compone de dos fases, aplicando en la primera fase el material de recubrimiento.

Los procesos de recubrimiento en polvo seco se han probado para varios polímeros de recubrimiento, incluyendo Eudragit® RS, etilcelulosa, Eudragit® EPO, Eudragit L

los materiales de recubrimiento se alimentan como polvo seco de flujo libre, y su adhesión a la superficie se promueve mediante puentes líquidos generados usando un plastificante líquido, un aglutinante líquido y / o un polímero de bajo punto de fusión.[5]

Materiales

EUDRAGIT®

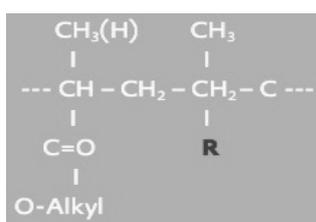
Eudragit® es el producto más usado de la industria farmacéutica puesto que provee de flexibilidad para la dosificación oral sólida y ofrece una fuerte protección de contenidos sensibles, además que aumenta la conformidad del paciente.

Los polímeros EUDRAGIT® son polimetacrilatos, copolímeros sintéticos preparados por polimerización de radicales libres.

Existen diferentes formas físicas en el mercado, ya sean como dispersiones acuosas, soluciones orgánicas, gránulos y polvos que son solubles en fluidos digestivos.

Estos recubrimientos para aplicaciones farmacéuticas se introdujeron en 1955 con el lanzamiento de EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S, dos tipos de polímeros aniónicos. EUDRAGIT®L y EUDRAGIT®S se comercializaron como soluciones orgánicas en alcohol isopropílico. Estos fueron seguidos en 1959 por aquellos destinados a aplicaciones de liberación inmediata (EUDRAGIT®E). Solo diez años más tarde se lanzaron los polimetacrilatos para la liberación controlada de medicamentos.

Los polímeros EUDRAGIT® L y S por su disposición sólida en forma de polvo muestran mejores características de enmascaramiento.



Dependiendo de los grupos funcionales utilizados en el polímero, las formulaciones de Eudragit® pueden ajustarse con precisión al tipo de liberación del fármaco (inmediata, retardada o sostenida) deseada por el formulador.[6]

Resinas de intercambio iónico

Las **resinas de intercambio iónico** se han utilizado cada vez más como agentes de enmascaramiento del sabor. También se sabe que son útiles como agentes desintegrantes superiores a otros agentes convencionales. El sabor amargo puede no sentirse, porque el complejo de resina de intercambio iónico no libera el fármaco al pH salival. Cuando entra en contacto con el ambiente ácido del estómago, el complejo se descompone rápidamente y libera la droga que luego puede ser absorbida de la manera habitual.

Se trata de gránulos matriciales formados por una resina a la que se ha incorporado el fármaco. Varios de estos gránulos se unen mediante los excipientes adecuados para formar una forma farmacéutica sólida de mayor tamaño (tipo gránulo), que se recubren con una película semipermeable. Los iones existentes en el medio externo difunden a través de la membrana y liberan el fármaco unido a la resina. [7]

Hidrogeles y Aerogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales que consisten en componentes hidrófilos reticulados. Los hidrogeles pueden estar compuestos de polímeros sintéticos o naturales o una combinación de ambos.

Las redes de hidrogel reticulado pueden proteger a las drogas de ambientes dañinos, como las enzimas y el bajo pH en el estómago. Estos proporcionan una plataforma para proteger los productos terapéuticos a través del complejo entorno del tracto gastrointestinal (GI) y lograr la administración específica del sitio utilizando cambios fisiológicos fundamentales.

La tecnología de aerogel proporciona que materiales ligeros puedan cargar grandes cantidades de fármacos, mejorar su estabilidad y controlar la forma cristalina del fármaco (para una disolución más rápida).

La impregnación del ingrediente farmacéutico activo (API) en el aerogel es una de las formas más prácticas de aumentar la tasa de liberación y la tasa de biodisponibilidad.[7]

El colapso poroso de la red de los portadores de aerogel una vez en contacto con el medio acuoso influye notablemente en la liberación de la API. La velocidad de erosión (por disolución o hidrólisis) depende de la estructura y el peso molecular del polímero, la morfología y el tamaño del vehículo, así como las condiciones del medio[8]

Etilcelulosa

Los recubrimientos de polímeros insolubles se usan a menudo en sistemas de liberación controlada orales para la liberación prolongada de fármacos. La etilcelulosa (EC) es un polímero insoluble en agua generalmente considerado como no tóxico y no alergénico, tiene buenas propiedades de formación de película y buena estabilidad, y es el polímero celulósico más comúnmente usado para formulaciones de liberación controlada.

El efecto del peso molecular de etilcelulosa sobre la liberación del fármaco a partir de formulaciones recubiertas es que a mayor peso molecular la tasa de liberación disminuye.[9]

Aplicaciones del recubrimiento

Sistemas de liberación controlada

Un gran avance para en el mundo de la farmacocinética fueron los sistemas de liberación controlada. Se dieron cuenta, que esta era importante por las razones descritas más adelante. Como recubrimiento se utilizaban materiales plásticos como etilcelulosa, el acetato de celulosa, el nitrato de celulosa, los alcoholes polivinílicos poco solubles en agua y otros recubrimientos farmacéuticos plásticos.

A pesar de ser estudiados desde el siglo pasado siguen en la actualidad siendo de las estrategias farmacocinéticas más utilizadas en la actualidad para la formulación de fármacos, debido las grandes ventajas que esto posee frente a las formulaciones de liberación convencional:

- Proporcionar al organismo una concentración de fármaco deseada durante un largo tiempo disminuyendo así la necesidad de varias dosis del medicamento a intervalos frecuentes. [10]
- Prevenir efectos tóxicos de fármacos con estrecho margen terapéutico que imposibilita su formulación en un forma farmacéutica solida convencional = protección
- Aumentar efectividad del fármaco liberándose sólo en el sitio de acción y disminuyendo el daño al organismo al no liberarse en otras zonas de este y sólo en su diana = estabilización[11]

La velocidad de liberación del principio activo a través de la película es directamente proporcional a la superficie de la forma farmacéutica, al coeficiente de difusión del principio activo a través de la película y al gradiente de concentración del principio activo entre el exterior y el interior del sistema en un momento dado e inversamente proporcional al grosor de la película.

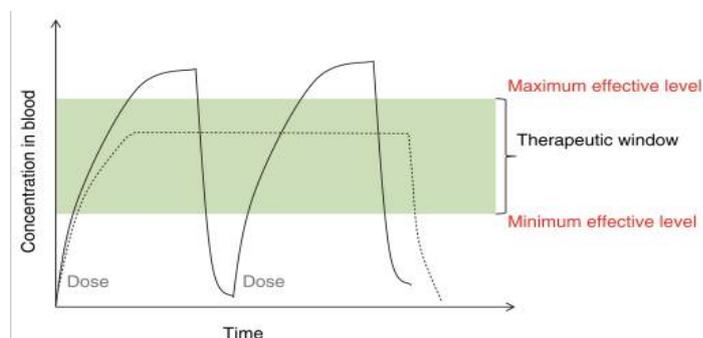


Fig.1: Representación de los niveles de fármaco en la sangre con dosificación repetida tradicional (línea continuada) y dosificación de administración controlada (línea punteada) [12].

Geomatrix

Comprimidos matriciales multicapa o parcialmente recubiertos: Con estos sistemas se pretende modular el proceso de hidratación de una matriz hidrófila mediante la aplicación de una barrera polimérica en una o ambas caras de un comprimido matricial cilíndrico erosionable (Sistema Geomatrix®). La presencia de este recubrimiento parcial modifica las velocidades de hidratación e hinchamiento de la matriz hidrófila y reduce así la superficie disponible para la cesión del principio activo. Permite obtener perfiles de liberación del fármaco a velocidad constante.

Este recubrimiento parcial se obtiene mediante compresión en máquinas de comprimir multicapa. El sistema matricial es en sí un comprimido bicapa o tricapa según se haya recubierto una o ambas caras de la matriz hidrófila. La barrera polimérica obtenida por compresión se hincha a la misma velocidad que la matriz hidrófila. De esta forma, el aumento de la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución se ve compensado por el aumento de la superficie protegida por la barrera polimérica[11][13].

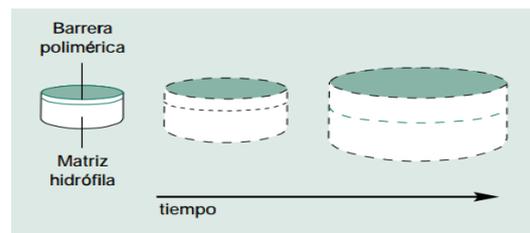


Fig.2 : Sistema Geomatrix ® [11]

Enmascaramiento del sabor

Más del 50 por ciento de los productos farmacéuticos se administran por vía oral por varias razones y el sabor indeseable es uno de los problemas importantes de formulación que se encuentran con dichos productos orales.

El sabor de un producto farmacéutico es un parámetro importante para controlar el cumplimiento y calidad del tratamiento. La administración oral de medicamentos amargos con un aceptable grado de palatabilidad es un tema clave para los proveedores de atención médica, especialmente para pacientes pediátricos.

El deseo de palatabilidad mejorada en estos productos ha impulsado el desarrollo de numerosas formulaciones con un mejor rendimiento y aceptabilidad, siendo un desafío para los farmacéuticos.[14][15]

Diversas técnicas disponibles para enmascarar el sabor amargo de los medicamentos: ingredientes tales como aromatizantes, edulcorantes y aminoácidos; recubrimiento polimérico; granulación convencional; resinas de intercambio iónico; complejos de inclusión con ciclodextrinas...

Bucodispersabilidad

Las películas de disolución rápida (bucodispersables) están ganando interés como una alternativa de tabletas de disolución rápida. Las películas están diseñadas para disolverse al contacto con una superficie húmeda, como la lengua, en pocos segundos, lo que significa que el consumidor puede tomar el producto sin necesidad de líquido adicional.

Como el fármaco se absorbe directamente en la circulación sistémica, se puede evitar la degradación en el tracto gastrointestinal y el efecto de primer paso.[16] Estos puntos hacen que esta formulación sea más popular y aceptable entre los pacientes pediátricos y geriátricos y los pacientes con miedo a la asfixia. Se han desarrollado diversas formas de dosificación de mucosa bioadhesiva, que incluyen tabletas adhesivas, geles, ungüentos, parches y, más recientemente, el uso de películas poliméricas para administración bucal, también conocidas como películas que disuelven la boca. Es interesante observar que la permeabilidad de la mucosa bucal es aproximadamente 4-4,000 veces mayor que la de la piel, pero menor que la del intestino. Por lo tanto, la administración bucal sirve como una excelente plataforma para la absorción de moléculas que tienen una penetración dérmica pobre. La formulación de película bucal de disolución rápida implica material tal como polímeros formadores de banda, plastificantes, ingrediente farmacéutico activo, agentes edulcorantes, agente estimulante de saliva, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes estabilizantes y espesantes, potenciadores de permeación y superdesintegrantes.

Una variedad de polímeros están disponibles para la preparación de películas orales de disolución rápida, naturales como los sintéticos se usan para la preparación de películas que se disuelven por vía oral.

Las tecnologías de disolución rápida se pueden dividir en tres grupos amplios: sistemas liofilizados, sistemas comprimidos basados en tabletas y OTF (de las que forman parte las conocidas presentaciones ‘Flash’)[17]

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica consiste en observar la evolución que se ha producido en los últimos seis años (desde el año 2013 hasta la actualidad) en las principales estrategias y aplicaciones de recubrimientos de formas farmacéuticas sólidas. Se trata, por tanto, de estudiar la evolución de la Tecnología Farmacéutica en este campo en el intervalo de tiempo comprendido entre el año de comienzo de mis estudios de Grado en Farmacia y el año de finalización de los mismos; a través de una extensa revisión bibliográfica de los estudios

publicados en este área, lo que nos lleva a actualizar el estado del tema a fecha de hoy. Para la consecución de este objetivo general se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Conocer los objetivos de un recubrimiento en la Industria Farmacéutica así como sus ventajas
- Estudiar las estrategias, materiales más empleados para el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas a lo largo de estos últimos 5 años
- Estudiar los tipos de recubrimientos encontrados en la búsqueda bibliográfica
- Realizar búsqueda de nuevas técnicas en el desarrollo de formas sólidas recubiertas según aplicaciones y grupo terapéutico
- Observar la evolución e innovación en este campo

Metodología

En el presente estudio, se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos publicados en los últimos seis años se efectuó una búsqueda rigurosa de artículos redactados en lengua inglesa y española en la base de datos online, como son: PubMed, sistema de búsqueda desarrollado por el National Center for Biotechnology Information que permite acceder a los registros de MEDLINE y a revistas científicas especializadas en las ciencias de la vida y a libros; Google Académico, buscador científico promovido por Google; Science Direct-Elsevier, gestor de acceso a revistas en formato electrónico; y por último, a través del consorcio al que está adherida la Universidad Complutense de Madrid.[18]

En primer lugar se ha hecho una búsqueda en Google Académico y PubMed, sin límite de fecha, la mayoría en inglés y, empleando como criterios de búsqueda: *film coating drug*, *drug targeting*, *solid dosage form*, *oral drug delivery*, *dry coating*, *method of sugar coating*, etc. Posteriormente, se ha enfocado la búsqueda a estudios y artículos científicos publicados entre 2013 y 2018. Esta búsqueda se ha realizado tanto en español como en inglés, y a través de varias palabras clave usadas como criterios de búsqueda, como: *Controlled release*, *dry coating tablets*, *drug delivery*, *Pulsatile drug release*, etc.

Se siguió con un análisis de los datos encontrados de cada referencia.

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

La información analizada se estructuró en base a una serie de criterios, en una plantilla de Excell, que son: fecha de edición ,principio activo, técnica de recubrimiento, material de recubrimiento, grupo terapéutico y forma farmacéutica. Con este documento, se agruparon los datos en diferentes gráficas con el objetivo de representar la cantidad de estudios encontrados

de los diferentes criterios en cada año y comparar resultados para obtener una conclusión de ellos.

Resultados y Discusión

Una vez evaluada la bibliografía consultada se obtuvieron los siguientes resultados:

-Según las técnicas de recubrimiento :

El recubrimiento en base de azúcar fue la primera técnica con la que se trabajó, pero actualmente se encuentra desplazada por otras que ofrecen mayores ventajas aunque siguen presentando inconvenientes por lo que se siguen realizando diferentes ensayos para perfeccionar dichas técnicas : *dry coating* (recubrimiento en seco) y *film coating* (recubrimiento pelicular).

Como se observa en la Fig.3 no se han localizado artículos en estos años sobre el recubrimiento en base de azúcar. En los primeros años se han encontrado un número mayor de referencias sobre film coating (recubrimiento pelicular), utilizando con la mayoría de las formas farmacéuticas sólidas diferentes polimeros, ya que gracias a su versatilidad pueden obtener diferentes películas adecuada para la aplicación y fármaco con el que se trabaje. Dentro de esta se incluyen los estudios con sus dos variantes :disolvente orgánico ó disolvente acuoso, aunque en las fechas en las que se ha basado esta revisión bibliográfica los estudios encontrados con disolventes orgánicos han sido mínimos.



Fig.3 : Gráfica comparativa de referencias encontradas de diferentes las técnicas en cada año.

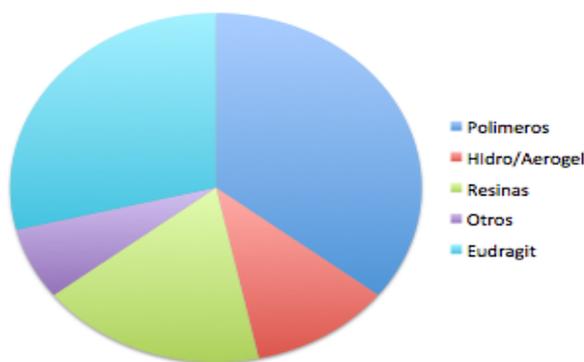
Sin embargo, vemos que en 2015 y 2016 la técnica de recubrimiento en seco coge fuerza ya que se han empezado a desarrollar diferentes variaciones del proceso del recubrimiento en polvo seco (líquido asistido, adhesión térmica y electrostático) que aportan nuevos beneficios y facilitan el procedimiento galénico. Esto es debido a las ventajas que ofrece : el abandono de disolventes orgánicos para la dispersión de los sistemas poliméricos en ellos; uso de niveles de energía térmica más bajos y disminución de fases de secado costosas.. Además es

un método de recubrimiento muy adecuado para recubrir medicamentos que son sensibles a los solventes orgánicos o al agua.

Así se ha hecho frente a los inconvenientes del *film coating* (recubrimiento pelicular) tales como problemas toxicológicos, medioambientales y de seguridad.[19]

Existen varios artículos de recubrimiento en polvo electrostático, un tipo de recubrimiento en seco . El recubrimiento en polvo electrostático es de las más empleadas, utiliza un campo eléctrico creado por una pistola de carga electrostática y un sustrato conectado a tierra para ayudar a la deposición de partículas de polvo cargado.

-Según los materiales de recubrimiento:



Aunque Eudragit es un material de recubrimiento de formas farmacéuticas basado en polímeros, lo hemos considerado a parte debido a las múltiples referencias encontradas y a su importancia en la historia del recubrimiento de formas farmacéuticas.

Fig.4 Gráfica circular de diferentes materiales de recubrimiento

Los polímeros son, con diferencia, los materiales más utilizados para película de recubrimiento de fármacos. Este grupo engloba : etilcelulosa (EC) , hipromelosa (HPMC), óxido de polietileno (PEO), hidroxipropilcelulosa (HPC) y diferentes polímeros naturales como la celulosa, gelatina, alginato de sodio, etc.

Otro de los materiales con los que más se trabaja son las resinas, aunque no se han observado muchas innovaciones con ellas, se siguen realizando diferentes recubrimientos de resinas iónicas, en su mayoría catiónicas, componente preferido para solventar el problema de sabores desagradables que lleva consigo una mala aceptación por parte del paciente lo que puede llevar una mala adherencia al tratamiento. Además se consideran de toxicidad oral baja debido al alto peso molecular y, por lo tanto, a una absorción muy baja en el área gastrointestinal, características que conducen a un mayor uso de estas.[7]

Cobran valor en el ámbito pediátrico ya que es una población que no tolera los sabores desagradables.

Los diferentes tipos de geles, a pesar de no haber muchas referencias sobre ellos en estos últimos años, son materiales con gran importancia y junto con otros materiales minoritarios,

están en pleno desarrollo de posibles aplicaciones y ventajas que puedan aportar. Son excelentes candidatos para la administración oral de fármacos, debido a la cantidad de parámetros adaptables que permiten el suministro controlado de diversas moléculas terapéuticas.

Los aerogeles basados en polisacáridos para el suministro de fármacos fueron propuestos por primera vez en 1995 y desde entonces ha aumentado el interés en la investigación de estos materiales con fines de tecnología farmacéutica.

Se encuentran estudios que hablan de la introducción de recubrimiento con excipientes lipídicos mediante extrusión en caliente. Los excipientes lipídicos presentan una alternativa atractiva a los recubrimientos poliméricos estándar ya que solo requieren fusión antes de la aplicación directamente sobre el sustrato. La evaporación del solvente no es requerida.

Se pueden usar varios excipientes lipídicos diferentes en el recubrimiento y elegir el excipiente apropiado para la aplicación requiere una comprensión de sus propiedades fisicoquímicas y su efecto asociado sobre la liberación del fármaco.[20] [21] Aunque esta técnica no debe de ser muy empleada ó al menos las referencias encontradas son escasas.

- Según las aplicaciones :

En los últimos 5 años, una de las aplicaciones notablemente más utilizada para las que se ha usado el recubrimiento de película ha sido la liberación modificada. Observamos que en cada año estudiado, la liberación modificada predomina respecto las demás aplicaciones.

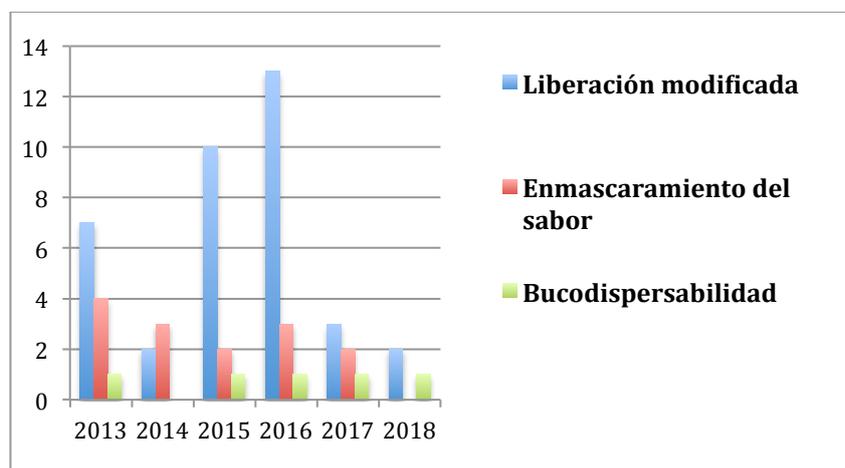


Fig.5 : Gráfica comparativa de las principales aplicaciones de recubrimiento en un determinado año y entre los seis años en general.

Cuando se desea una forma farmacéutica con película que controle la liberación del fármaco, puede ser por dos principales razones: estabilidad del fármaco frente al organismo (evitar degradación de este y su inactivación) ó protección del organismo frente al fármaco (evitar procesos tóxicos, irritantes etc). Estos dos factores dada su importancia para la salud de los

pacientes hacen que sea la aplicación que hoy en día las industrias investiguen más a través de diferentes estudios con diferentes fármacos.

Se ha observado un cierto predominio de estudios con Antiinflamatorios No Esteroideos, grupo farmacoterapéutico ampliamente utilizado. No obstante, en los últimos años, se han llevado a cabo un gran número de ensayos con fármacos con indicaciones para enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y algunos medicamentos de quimioterapia que necesitan una liberación controlada del fármaco para aumentar la biodisponibilidad y eficacia del fármaco al tiempo que reducen la toxicidad para los órganos y tejidos normales.

Entre los dispositivos basados en el tiempo para la liberación colónica, ya se ha desarrollado, Chronotopic que consiste en fármacos de unidad única o múltiple (comprimidos, cápsulas, gránulos) recubiertos con una capa funcional compuesta de polímeros hinchables / erosionables (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) de pocos cientos de micrones de espesor aplicados por diferentes técnicas (prensa recubrimiento, recubrimiento por pulverización y estratificación de polvo) una película entérica externa. Una vez que el dispositivo se vacía del estómago, el recubrimiento entérico se disuelve y la capa basada en HPMC retrasa el contacto de los fluidos biológicos con el núcleo, lo que permite la liberación del fármaco solo después de un período de tiempo programado. [22]

Por el contrario, la bucodispersabilidad ha sido la utilidad con menor importancia no llegando a encontrar ningún artículo en el año 2014.

Aunque recientemente, los sistemas de administración de fármacos de disolución rápida han comenzado a ganar popularidad y aceptación como uno de tales ejemplos con una mayor elección del consumidor, por la razón de una rápida desintegración o disolución, autoadministración incluso sin agua o masticación. Sistemas de administración de fármacos de disolución rápida se inventaron a fines de la década de 1970 como para superar las dificultades de deglución asociadas con tabletas y cápsulas para pacientes pediátricos y geriátricos.[17]

En los últimos años marca y genéricas que se han lanzado como drogas éticas, y la utilidad de estos productos ha sido bien reconocida en la práctica médica, por lo que en un futuro seguramente encontremos más artículos de esta aplicación[23].

-Según el principio activo :

Tras la obtención de estos resultados, fijándose en otros datos relevantes de los artículos con los que se ha trabajado como es el principio activo de los estudios, se observa en Fig.5 que los

AINES, antitumorales y antihistamínicos, son los más utilizados seguidos de antihipertensivos y antidepresivos.

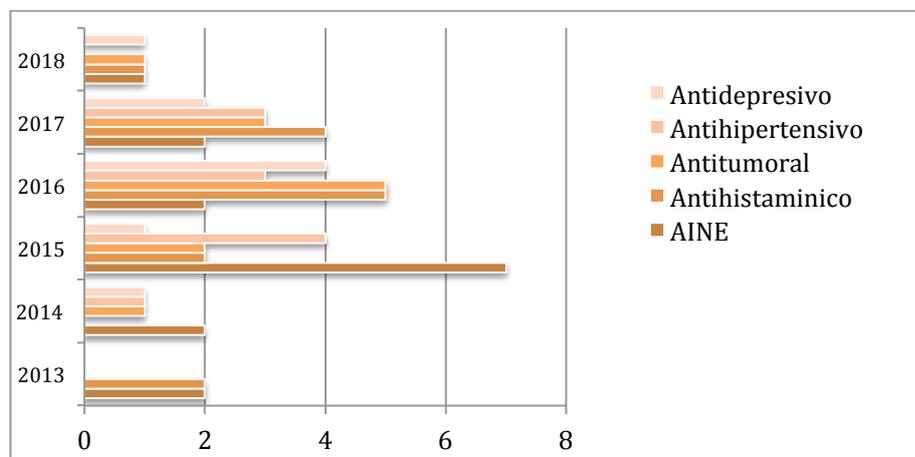


Fig.6 : Gráfica evolutiva de los principios activos estudiados en los diferentes años.

Se estudia con frecuencia el recubrimiento en los AINES, aumentando el número de referencias encontradas en 2015, pero manteniéndose igual en el resto, con el fin de disminuir su gastrolesividad ya que suelen tomarse durante periodos prolongados, además de por ser un grupo farmacoterapéutico muy numeroso y ampliamente utilizado con diferentes indicaciones. Las aplicaciones mayoritarias del recubrimiento en los AINES son, el enmascaramiento del sabor y la liberación modificada.

Los antihistamínicos cobran importancia con el paso del tiempo, cada vez son más las personas que sufren los efectos de las alergias, y pasan a ser anuales y no sólo primaverales, por lo que son fármacos muy consumidos. Aumenta la fabricación y estudio de formas farmacéuticas bucodispersables para poner fin a los síntomas con la mayor brevedad posible.

En el 2016, aumenta considerablemente el número de ensayos encontrados sobre antitumorales, la mayoría con el objetivo de una liberación modificada adecuada gracias a diferentes tipos de recubrimientos, para que provoquen la menor cantidad posible de efectos adversos. También encontramos numerosos antidepresivos en este año. Los estudios con antihipertensivos a diferencia, se encuentran en mayor número en 2015, aunque también hay estudios en el resto de los años, ya que son fármacos ampliamente utilizados por la población en la actualidad, y por tanto un buen ejemplo para cualquier ensayo.

Conclusiones

Tras la revisión bibliográfica realizada, se observa que:

- La industria farmacéutica ha abandonado la pionera técnica sugar coating (recubrimiento en base de azúcar) ya que se requería mayor cantidad de tiempo, y por tanto aumentaba su coste. Además consta de procesos difícilmente automatizables y

validables, no se han encontrado referencias sobre ella en estos años ni en anteriores más cercanos al 2013.

- En estos últimos años, este sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de fármacos, sigue manteniendo interés por la técnica de recubrimiento *film coating* (recubrimiento pelicular). No obstante, el uso de la técnica *dry coating* (recubrimiento en seco) está aumentando debido a las ventajas que ofrece.
- Eudragit y sus diferentes tipos sigue siendo el material más utilizado en este sector para recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas, gracias a su versatilidad, entró en el mercado hace muchos años y aún sigue predominando en él. También son numerosas las referencias encontradas de otros polímeros alternativos a Eudragit llegando a ser los más numerosos como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Etilcelulosa (CE) e hidroxipropilcelulosa (HPC).
- Las resinas de intercambio iónicas son un grupo importante dentro de los materiales de recubrimiento después de los polímeros y Eudragit. Y los hidrogeles y aerogeles, aunque no son de los materiales más utilizados, poco a poco se van introduciendo en el mercado.
- La liberación modificada del principio activo ha resultado ser la aplicación más buscada tras el recubrimiento de una forma farmacéutica predominando el número de artículos encontrados en cada año de los que se basa este trabajo. Le sigue el enmascaramiento del sabor, que permanece constante a lo largo del tiempo y por último la bucodispersabilidad, técnica en pleno desarrollo encontrando cada vez más formas farmacéuticas con esta propiedad.
- Los AINES forman un grupo terapéutico muy importante siendo los más estudiados, pero aumenta el interés de recubrimiento de otros fármacos que son consumidos cada vez con mayor frecuencia entre los pacientes, como antihistamínicos o antitumorales.

Bibliografía

- [1] Felton, L. (2013) Mechanisms of polymeric film formation, *Int. J. Pharm.* 457 (2), 423-427.
- [2] M. Ando (2007) "Evaluation of a novel sugar coating method for moisture protective tablets," *Int. J. Pharm.*, 336 (3), 319-328
- [3] J. Siepmann and F. Siepmann, "Stability of aqueous polymeric controlled release film

- coatings,” *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no. 2, pp. 437–445, 2013.
- [4] X. Chen, S. Fischer. (2011) “Temperature and Relative Humidity Dependence of Film Formation of Polymeric Latex Dispersions,” *Langmuir*, 27 (21), 12807–12814
- [5] Kablitz, C. D. (2007). *Dry Coating: A Characterization and Optimization of an Innovative Coating Technology*. Goettingen: Cuvillier Verlag.
- [6] K. Nollenberger and J. Albers, “Poly(meth)acrylate-based coatings,” *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no. 2, pp. 461–469, 2013.
- [7] M. Preis, L. Grother, P. Axe, and J. Breitzkreutz. (2015) “In-vitro and in-vivo evaluation of taste-masked cetirizine hydrochloride formulated in oral lyophilisates,” *Int. J. Pharm.*, 491(1–2), 8–16
- [8] D. D. Lovskaya, and A. E. (2015) “Aerogels as drug delivery systems: In vitro and in vivo evaluations,” *J. Supercrit. Fluids*, 106 (115–121)
- [9] Q. Yang, Y. Ma, and J. Zhu, “Sustained drug release from electrostatic powder coated tablets with ultrafine ethylcellulose powders,” *Adv. Powder Technol.*, vol. 27, no. 5, pp. 2145–2152, 2016.
- [10] Polli, Gerald P., Clyde E. Shoop, and Wayne M. Grim. "Controlled release medicinal tablets." U.S. Patent No. 3,538,214. 3 Nov. 1970
- [11] J. Suñé, “Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración,” *Ferrer Grup. Barcelona, España*, pp. 41–47, 2000.
- [12] L. A. Sharpe (2014) “Therapeutic applications of hydrogels in oral drug delivery.” *Expert Opin. Drug Deliv.*, 11(6), 901–15.
- [13] U. Conte and L. Maggi, “Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix® multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility,” *Biomaterials*, vol. 17, no. 9, pp. 889–896, Jan. 1996.
- [14] Q. Yang, Y. Ma, and J. Zhu, “Sustained drug release from electrostatic powder coated tablets with ultrafine ethylcellulose powders,” *Adv. Powder Technol.*, vol. 27, no. 5, pp. 2145–2152, Sep. 2016.
- [15] M. Pein, M. Preis, C. Eckert, and F. E. Kiene, (2014) “Taste-masking assessment of solid oral dosage forms—A critical review,” *Int. J. Pharm.*, 465(1), 239–254.
- [16] M.A. Ibrahim and A. E. S. F. Abou El Ela, “Optimized furosemide taste masked orally disintegrating tablets,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 25, no. 7, pp. 1055–1062, 2017.
- [17] R. Bala, S. Khanna, P. Pawar, and S. Arora, “Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system,” *Int. J. Pharm. Investig.*, vol. 3, no. 2, p. 67, Apr. 2013.
- [18] M. del pilar Marín Lebron, “Estrategias de vectorización de fármacos a través de la piel. Revisión bibliográfica.” p. 9, 2015.
- [19] Q. Yang, Y. Ma, and J. Zhu, “Applying a novel electrostatic dry powder coating technology to pellets,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 97, pp. 118–124, 2015.
- [20] V. Jannin and Y. Cuppok, “Hot-melt coating with lipid excipients,” *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no. 2, pp. 480–487, 2013.
- [21] M. Maniruzzaman (2012) “A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products,” *ISRN Pharm.*, (2012), 1–9.
- [22] A. Maroni, M. D. Del Curto, L. Zema, A. Foppoli, and A. Gazzaniga, “Film coatings for oral colon delivery,” *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no. 2, pp. 372–394, 2013.
- [23] Y. Nakano (2013) “Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets,” *Int. J. Pharm.*, 446(1-2), 160-165
- [24] G. Ben Messaoud, L. Sánchez-González (2016), “Physico-chemical properties of alginate/shellac aqueous-core capsules: Influence of membrane architecture on riboflavin release,” *Carbohydr. Polym.*, 144, 428-437
- [25] Macchi, E., Zema, L., Maroni, A., Gazzaniga, A., & Felton, L. A. (2015). “Enteric-coating of pulsatile-release HPC capsules prepared by injection molding”. *European*

- Journal of Pharmaceutical Sciences, 70, 1-11.
- [26] Veres, P., López-Periago, A. M., Lázár, I., Saurina, J., & Domingo, C. (2015). "Hybrid aerogel preparations as drug delivery matrices for low water-solubility drugs". *International journal of pharmaceutics*, 496(2), 360-370.
- [27] Nishiyama, T., Ogata, T., & Ozeki, T. (2016). "Preparation of bitter taste-masking granules of lafutidine for orally disintegrating tablets using water-insoluble/soluble polymer combinations". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 32, 38-42.
- [28] Koradia, H., & Chaudhari, K. (2018). Formulation of unidirectional buccal tablet of Mirtazapine: An in vitro and ex vivo evaluation". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 233-242.
- [29] Aboelwafa, A. A., & Basalious, E. B. (2010). Optimization and in vivo pharmacokinetic study of a novel controlled release venlafaxine hydrochloride three-layer tablet". *Aaps Pharmscitech*, 11(3), 1026-1037.
- [30] Tan, L., Peng, J. (2017). A novel mpeg-pdllla-pll copolymer for docetaxel delivery in breast cancer therapy *Theranostics*, 7(10), 2652.
- [31] Tung, N. T., Nguyen, T. H & Nguyen, T. Q. (2016). Pectin/HPMC dry powder coating formulations for colon specific targeting tablets of metronidazole. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 33, 19-27.
- [32] Tran, P. H. L., Tran, T. T. D., & Lee, B. J. (2013). pH-Sensitive polymeric systems for controlling drug release in nocturnal asthma treatment. In 4th International Conference on Biomedical Engineering in Vietnam (pp. 304-308). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [33] Percel, P. J., Vishnupad, K. S., & Venkatesh, G. M. (2016). Timed, sustained release systems for propranolol. Patent and Trademark Office.
- [34] Suárez, A. I. T., García, J. I. E., (2015). Enmascaramiento de sabores en formas farmacéuticas sólidas orales. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*(Vol. 81, No. 2).
- [35] Veres, P., Kéri, M., Bányai, (2017). Mechanism of drug release from silica-gelatin aerogel—Relationship between matrix structure and release kinetics. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 152, 229-237.
- [36] Qiao, M., Zhang, L. (2013). A novel electrostatic dry coating process for enteric coating of tablets with Eudragit® L100-55. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 83(2), 293-300.
- [37] Albertini, B., Bertoni, S., & Passerini, N. (2017). A novel approach for dry powder coating of pellets with Ethylcellulose. Part I: Evaluation of film formulation and process set up. *International journal of pharmaceutics*, 516(1-2), 380-391.
- [38] Lopez, F. L., Ernest, T. B., Tuleu, C., & Gul, M. O. (2015). Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert opinion on drug delivery*, 12(11), 1727-1740.
- [39] Aleksovski, A., Dreu, R., Gašperlin, M., & Planinšek, O. (2015). Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups. *Expert opinion on drug delivery*, 12(1), 65-84.
- [40] García-González, C. A., Jin, M., Gerth, J., Alvarez-Lorenzo, C., & Smirnova, I. (2015). Polysaccharide-based aerogel microspheres for oral drug delivery. *Carbohydrate polymers*, 117, 797-806.
- [41] Shen, H., Shi, S., Zhang, Z., Gong, T., & Sun, X. (2015). Coating solid lipid nanoparticles with hyaluronic acid enhances antitumor activity against melanoma stem-like cells. *Theranostics*, 5(7), 755.