

# Caracterización de tabletas farmacéuticas recubiertas por el método de aspersión aleatoria

## Characterization of solid dosage forms covered by spray coating process

Mac Arturo Murillo-Fernández<sup>1</sup>, Dionisio Gutiérrez-Fallas<sup>2</sup>,  
Jorge Pacheco-Molina<sup>3</sup>, Ronny Vargas<sup>3</sup>,  
Manuel Melgosa-Latorre<sup>4</sup>, Ernesto Montero-Zeledón<sup>5</sup>

Murillo-Fernández, M.A; Gutiérrez-Fallas, D; Pacheco-Molina, J; Vargas, R; Melgosa-Latorre, M; Montero-Zeledón, E. Caracterización de tabletas farmacéuticas recubiertas por el método de aspersión aleatoria. *Tecnología en Marcha*. Vol. 32 Especial. Marzo 2019. Pág 53-62.

DOI: <https://doi.org/10.18845/tm.v32i5.4173>



<sup>1</sup> Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [mamurillo@tec.ac.cr](mailto:mamurillo@tec.ac.cr)

<sup>2</sup> Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [dgutierrez@tec.ac.cr](mailto:dgutierrez@tec.ac.cr)

<sup>3</sup> INIFAR (Instituto de Investigaciones Farmacéuticas). Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

<sup>4</sup> Departamento de Óptica, Facultad de Física, Universidad de Granada, España

<sup>5</sup> Escuela de Física, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: [emontero@tec.ac.cr](mailto:emontero@tec.ac.cr)



## Palabras claves

Control; espectroscopia; color; recubrimiento por aspersión.

## Resumen

Este proyecto de investigación busca contribuir con el desarrollo de una metodología pionera para la caracterización de tabletas farmacéuticas durante el proceso de recubrimiento por el método de aspersión aleatoria, utilizando diferentes técnicas. Se procura apoyar el desarrollo de una opción viable para sistemas de mayor complejidad, alto volumen de producción y gran procesamiento de información. Los resultados parciales obtenidos, permiten identificar patrones de comportamiento que pueden ser utilizados para facilitar el desarrollo de dispositivos y metodologías automatizables, aplicables a procesos similares, que puedan impactar en los procesos de recubrimiento como factores clave de la calidad y de la gestión productiva.

## Keywords

Control; spectroscopy; color; spray coating method.

## Abstract

This research seeks to contribute to the development of a pioneering methodology for the characterization of pharmaceutical tablets during the coating process, by means of random spraying, using several techniques. The aim is to support the development of a viable option for systems of greater complexity, high volume production and information processing. Partial results show patterns of behavior that can be used to facilitate the development of devices and automatable methodologies, applicable to similar processes that can impact the coating processes as key factors of quality and productive management.

## Introducción

A diferencia de muchas otras industrias, el grado de modernización y automatización de la industria farmacéutica, hacia la primera década del siglo XXI, se encontraba en una situación desventajosa. En la mayoría de sus procesos, según estudios de la época, se mantenía un considerable volumen de actividades manuales, que estaban repercutiendo en la calidad, la velocidad de respuesta y los costos de los medicamentos, impactando indirectamente en la salud pública de muchos países. Como respuesta, hacia el año 2004, la FDA y otros departamentos vinculados a la salud pública norteamericana [1] desarrollaron una guía marco regulatoria conocida como Tecnologías Analíticas de Proceso (PAT, por sus siglas en inglés), que estableció pautas para los futuros desarrollos técnicos e innovaciones aplicables a los procesos de la industria farmacéutica. La guía parte de que, para cualquier diseño de productos farmacéuticos, se debe tener un conocimiento amplio de los factores que impactan la calidad desde el diseño (QbD, por sus siglas en inglés), un concepto introducido en la década de los noventa por Joseph Juran [2]. Así, se consideró en ese entonces, que una serie de herramientas serían determinantes en el desarrollo exitoso en el entorno de los PAT, a saber (1) herramientas multivariadas para el diseño, adquisición y análisis de datos; (2) analizadores de proceso; (3) dispositivos para el control de procesos y (4) las herramientas de gestión del conocimiento para mejora continua. Entre otros requerimientos, las PAT impulsaron la mínima intervención externa en los procesos, evitando la extracción y destrucción de muestras, además de estar en

ambientes altamente controlados, libres de contaminantes y agentes externos, permitiendo el control automatizado en tiempo real de los parámetros del proceso.

En este contexto, debido a su impacto en la industria, el proyecto se concentra en el estudio del proceso de manufactura de tabletas farmacéuticas, específicamente, el proceso de recubrimiento por aspersion aleatoria. Entre los principales inconvenientes del proceso están: una alta subjetividad y dependencia del control visual experto (maestro de recubrimiento), altas tasas de extracción de muestras (para control del peso) con posterior destrucción de estas, estandarización dependiente de los equipos y condiciones particulares de recubrimiento, condiciones variables entre un producto y otro en función de los componentes del núcleo y de las mezclas de recubrimiento.

La capa de recubrimiento de las tabletas farmacéuticas tiene múltiples funciones [3], entre las que destacan la protección del núcleo ante los efectos ambientales, mecánicos y los fluidos gástricos (recubrimientos entéricos), así como el enmascaramiento de sus efectos indeseables (sabor, color, olor y apariencia). También, pueden facilitar la deglución, proteger la mucosa gástrica y poseen múltiples objetivos funcionales y organolépticos, en una o varias capas de recubrimiento. Al establecer convenientemente (a) las características morfológicas y las propiedades constitutivas del núcleo, (b) las características de los equipos de recubrimiento, (c) las competencias de sus operadores y (d) las condiciones ambientales del proceso de recubrimiento, las funcionalidades y la estabilidad de los recubrimientos de los diferentes tipos de tabletas farmacéuticas, dependen casi exclusivamente de la formulación de la mezcla de recubrimiento y el grado de variabilidad del grosor de la capa de recubrimiento (TCL, por sus siglas en inglés), depositadas en la superficie de los núcleos.

Ahora bien, el método de recubrimiento por aspersion en un “bombo” giratorio, utilizado por décadas en más del 90 % de la industria farmacéutica mundial, debido a su practicidad, es en sí mismo un proceso altamente aleatorio que los fabricantes de equipos han ido controlando mediante el dominio de las variables externas del proceso. Sin embargo, las limitaciones prácticas del control directo de los parámetros críticos de calidad (CTQ, por sus siglas en inglés) en el proceso de recubrimiento, han limitado las capacidades y el control de calidad de la producción.

Adicionalmente, se requiere la extracción frecuente y el análisis destructivo de muestras para valorar los parámetros de la calidad de aplicación de la capa de recubrimiento. Para solucionar este reto, se han propuesto numerosas alternativas que incluyen adaptaciones de soluciones desarrolladas para otras industrias. Sin embargo, de las múltiples propuestas desarrolladas hasta el momento, solo unas cuantas soluciones tienen aplicación práctica, debido a sus altos costos de operación, alta especialización, alta cantidad de variables involucradas y el volumen de los dispositivos requeridos.

La solución propuesta en esta investigación busca desarrollar el conocimiento básico para generar una alternativa tecnológica viable en este campo. Para ello se pretende evaluar el comportamiento de variables cromáticas observadas durante el proceso de recubrimiento. En una fase posterior a esta investigación, se pretende analizar otros acercamientos alternativos, propuestos por grupos de investigación [4-6], para dar con una formulación matemática que pueda simular el proceso de recubrimiento en sus múltiples facetas. Con estos resultados, se espera contribuir a mejorar el conocimiento de los parámetros que impactan en la variabilidad del TCL, susceptibles de automatización a partir del análisis de imágenes digitales mediante sensores in line, prescindiendo de la extracción de muestras para el control de calidad.

Los resultados de la investigación, podrán ser utilizados para futuras aplicaciones de aprendizaje automático (ML, por sus siglas en inglés) como herramientas habituales del personal técnico de los equipos de recubrimiento, impactando en los tiempos de preparación y de cambio, la

reducción en el tiempo de respuesta por ajustes en el proceso, la reducción de la curva de aprendizaje y errores humanos, la optimización de la mezcla de recubrimiento y adaptación a sus múltiples variantes, la reducción del desperdicio de materias primas y otros recursos, que finalmente persiguen mejorar la productividad, minimizar la intervención humana en etapas vulnerables y arriesgadas, aumentar la calidad y efectividad de los productos reduciendo costos de operación.

Esta investigación se realiza en el marco del programa doctoral en ingeniería, desarrollado conjuntamente por el Instituto Tecnológico de Costa Rica (ITCR) y la Universidad de Costa Rica (UCR). Mediante el proyecto de investigación “Aplicación de la espectroscopia óptica al control de calidad de los productos farmacéuticos”, se busca desarrollar la metodología básica para el seguimiento de la evolución de la apariencia visual de tabletas farmacéuticas en el proceso de recubrimiento, aplicando principios de análisis colorimétrico. El proyecto está siendo desarrollado en el Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Imágenes y Color de la Escuela de Física del ITCR y en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Industrial de la Facultad de Farmacia de la UCR, donde se han diseñado los prototipos de investigación necesarios para reproducir el comportamiento de los recubrimientos de las tabletas y generar los datos de la investigación. El proyecto también ha tenido el apoyo material del laboratorio de investigación y desarrollo de la compañía Calox de Costa Rica, así como del Departamento de Óptica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada (UGR) en España y del Departamento de Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (US) en España.

## **Materiales y métodos**

La metodología se planteó en cinco etapas, donde las tres primeras están concluidas. Para el desarrollo de las mismas ha sido clave la cooperación nacional e internacional y la adquisición de equipos especializados.

### **Primera etapa. Manufactura de núcleos y recubrimiento de tabletas**

En esta etapa se buscó una formulación estándar con un placebo genérico, de tal manera que las características de compresibilidad, resistencia a la ruptura, friabilidad, uniformidad de peso, humedad del granulado, distribución granulométrica, adherencia y compatibilidad del núcleo, permanecieran con la menor variabilidad posible. Los núcleos de los comprimidos son una mezcla blanquecina compuesta por lactosa anhidra (47.6 %), celulosa microcristalina (19.1 %), almidón de maíz (23.8 %), polivinilpirrolidona (7.9 %), estearato de magnesio (0.8 %) y talco (0.8 %). En cuanto a la forma, se seleccionaron núcleos circulares biconvexos con canto cilíndrico de 6 mm de diámetro, por su amplia utilización en el mercado (figura 1).



**Figura 1.** Fotografía de las tabletas recubiertas obtenidas con iluminación difusa del DigiEye.

Para la mezcla de los componentes del núcleo se utilizó el método de granulado húmedo. En la manufactura de los núcleos se utilizó la “tableteadora” Junior Express de 12 punzones, de fabricación argentina. Durante el proceso de investigación se realizaron cuatro lotes de 3 kg cada uno, lo que permitió hacer recubrimientos en lotes de 1 kg con 12 diferentes tipos de pigmentos para las diferentes pruebas. Algunos de los colorantes utilizados son Rojo FD&C N°40, amarillo óxido férrico, rojo C&D N°88, amarillo tartracina, azul FD&C N°1 y rojo D&C N°28.

La mezcla de recubrimiento se realizó con una formulación estándar, de tal manera que las variables derivadas de los componentes no cromáticos fueran muy similares. En el proceso de recubrimiento se utilizó el equipo experimental Hüttlig-Bosh de Solid Lab, de fabricación alemana, que permitió mantener bajo control las variables derivadas del sistema de alimentación y aspersión, el bombo de recubrimiento, y las variables ambientales del proceso. La extracción de tabletas se realizó a intervalos uniformes de 10 minutos.

### **Segunda Etapa. Generación de pruebas y análisis de muestras**

Las tabletas recubiertas fueron sometidas a diferentes tipos de análisis. El primero consistió en la observación de micrografías de las distintas etapas de recubrimiento, bajo condiciones diferenciadas. Para ello se utilizó el SEM Hitachi TM 3000, de fabricación japonesa, con el que se realizaron tanto análisis superficiales como de cortes transversales. Para realizar estos análisis las tabletas se recubrieron con una capa de oro-paladio, para resaltar las características visuales de las micrografías.

En el segundo se efectuó una caracterización perfilométrica de rugosidad superficial de muestras representativas. Para ello se utilizó un perfilómetro Zeta Instruments, de fabricación norteamericana, del Laboratorio Institucional de Microscopía del ITCR.

El tercero se realizó la determinación de las masas de 200 tabletas con ningún recubrimiento y con el recubrimiento completo. Para ello se utilizó una balanza analítica de laboratorio, con precisión de diezmilésima de gramo.



En el cuarto se obtuvo el espectro de reflexión en el espectrofotómetro EVO 220 de Thermo Scientific, de fabricación norteamericana, y en el espectrofotómetro Avantes Star Line 204BL, AvaLithe DHS, de fabricación holandesa.

El quinto se realizó con dos equipos de análisis de imágenes digitales DigiEye, de fabricación inglesa. En esta etapa también se desarrollaron los protocolos especialmente enfocados en los objetivos del proyecto.

### **Tercera etapa. Evolución cromática mediante cálculo de diferencias de color**

Se calculó la Diferencia de Color Media respecto de la Media (MCDM, por sus siglas en inglés) usando la fórmula CIEDE2000 [7], para identificar las diferencias intra e inter-tabletas dentro de cada grupo muestral por tiempo de recubrimiento, así como las diferencias a lo largo del proceso de recubrimiento.

### **Cuarta etapa. Modelo matemático y validación de resultados**

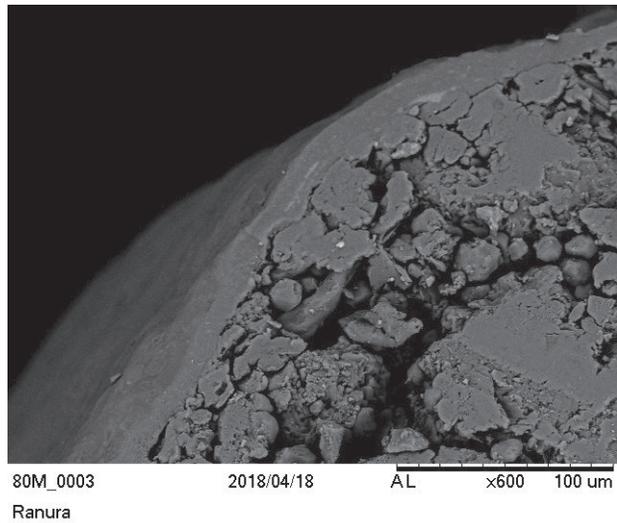
En esta etapa, producto de los análisis realizados, se propone un modelo matemático que describe el comportamiento asintótico de un grupo de muestras, este comportamiento se describe mediante una función exponencial [8]

### **Quinta etapa. Vinculación con otras aproximaciones**

Se espera comparar los resultados que se obtengan, con los de otros grupos de investigación, que han generado sus resultados aplicando tecnologías y desarrollos teóricos de simulación al proceso de recubrimiento.

## **Resultados y discusión**

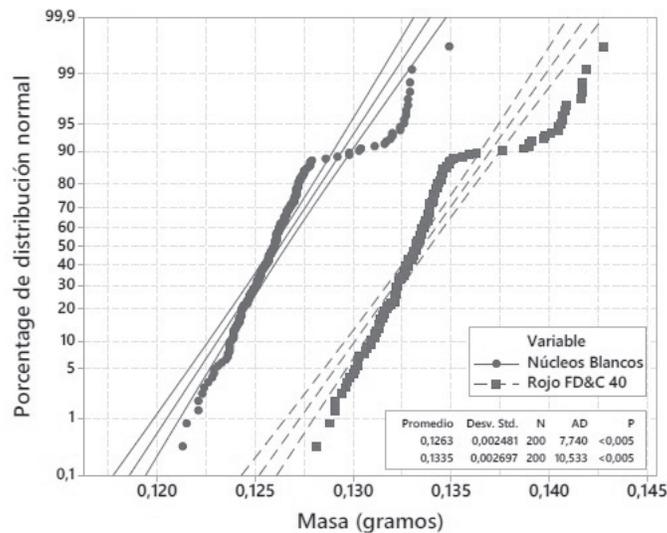
Las imágenes obtenidas por SEM permitieron determinar una distribución desigual del material de recubrimiento en las caras, en el canto y en los bordes (figura 2) de las tabletas, a lo largo del proceso de recubrimiento. El mayor grosor se obtuvo en el centro de la cara convexa, disminuyendo ligeramente hacia los bordes, además, en el canto (costado cilíndrico de la tableta) el grosor fue menor. Esto se puede comprender por que es más probable que las tabletas se apoyen sobre su cara más ancha durante el movimiento de rotación del bombo. Además, se encontró que este resultado es independiente del tipo de pigmento utilizado.



**Figura 2.** Micrografía SEM de un corte transversal de una tableta recubierta.

Los resultados perfilométricos sugieren la disminución progresiva de la rugosidad superficial de las tabletas recubiertas en función del tiempo de recubrimiento. Además, se observó que la rugosidad del núcleo influye significativamente en la rugosidad superficial de las tabletas recubiertas ( $R_z$ ,  $R_a$ ) lo que podría explicar la variabilidad en los resultados.

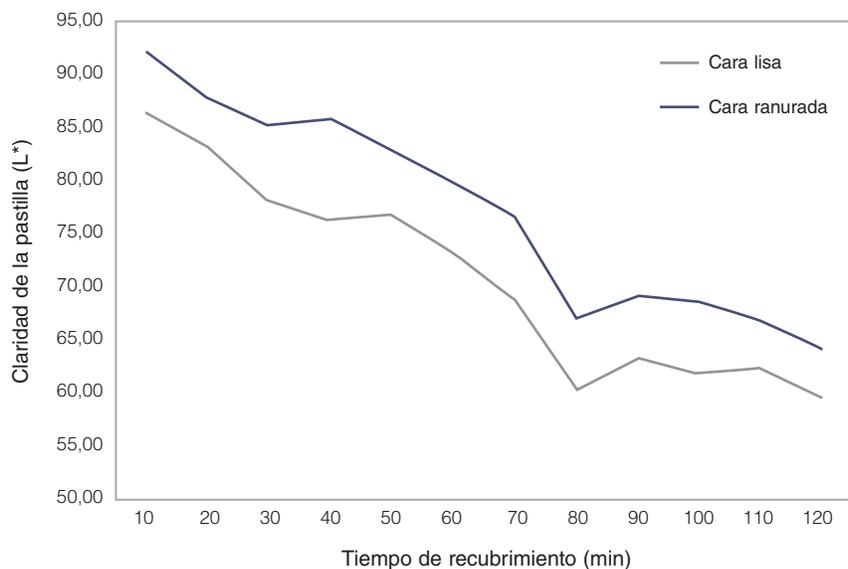
A partir de la medición de un grupo de doscientas tabletas, se comprueba que la evolución del porcentaje de distribución normal de la masa de las tabletas durante el proceso es proporcional al tiempo de recubrimiento. Es decir, la masa de los núcleos recubiertos aumenta de forma constante, con independencia de la masa inicial del núcleo (Figura 3). Esto también se comprueba con las líneas de mejor ajuste y sus intervalos de confianza, pues dichas líneas muestran una pequeña variación de la pendiente y solo un cambio en el valor de la masa de las tabletas. Estos resultados se explican por la aleatoriedad del proceso de recubrimiento, en el que casi no influyen las características de la mezcla de recubrimiento.



**Figura 3.** Comparación del porcentaje de distribución normal de la masa de los núcleos y tabletas recubiertas.

Debido a las limitaciones de los equipos para la medición de este tipo de muestras (diseño inconveniente de los portamuestras, elevada intensidad de la fuente de luz, aumento de temperatura superficial de la tableta recubierta, sonda de medición poco ajustable), los espectrofotómetros Avantes y Thermo Evolution 220 afectaron de manera significativa los recubrimientos de algunas de las tabletas, decolorando los puntos de medición y aclarando las zonas aledañas. Aunque visualmente es difícil percibirlo, es posible que la mayor parte de las muestras analizadas con estos instrumentos fueran afectadas. Los análisis con el DigiEye, a diferencia de los resultados obtenidos con los espectrofotómetros mencionados, no muestran alteraciones en el color en las muestras analizadas, por lo que se considera la técnica idónea para este tipo de investigaciones. Estos resultados se explican por la aleatoriedad del proceso de recubrimiento, en el que casi no influyen las características de la mezcla de recubrimiento.

Con el espectrofotómetro Avantes se observó una diferencia sistemática entre los valores de la claridad de las caras lisa y ranurada de las tabletas recubiertas (figura 4), medidas con la sonda de reflectancia especular por fibra óptica. Sin embargo, posteriores mediciones realizadas con el equipo DigiEye, demostraron que no existe ninguna diferencia medible de los valores cromáticos de ambas caras.



**Figura 4.** Diferencia aparente entre los valores de claridad de las caras lisa y ranurada de las tabletas recubiertas medidas con la sonda de reflectancia especular.

La evolución temporal de todas las coordenadas de color realizadas con el DigiEye, presenta una tendencia asintótica que tiende a estabilizarse a lo largo del proceso de recubrimiento. Esta tendencia es más clara después de los primeros minutos de recubrimiento. Dicha característica asintótica del comportamiento de las coordenadas cromáticas a lo largo de dicho proceso, sugiere un modelo matemático que podría contribuir con una caracterización teórica del proceso de recubrimiento [8].

El comportamiento de las variables cromáticas a lo largo del proceso, especialmente en las coordenadas cromáticas  $a^*$  y  $b^*$ , como es de esperar, cambian en función del pigmento utilizado, siguiendo el mismo comportamiento asintótico, antes mencionado.

## Conclusiones y recomendaciones

Esta investigación ha arrojado algunos elementos novedosos que permiten un acercamiento al desarrollo de una fórmula general que modele la realidad del proceso de recubrimiento. A diferencia de otras investigaciones sobre el tema, la aproximación al problema del recubrimiento de tabletas se realiza desde una perspectiva empírica. Resulta importante la vinculación con otros acercamientos teóricos que, en conjunto, hagan posible la comprensión y caracterización del proceso de recubrimiento.

Es necesario ampliar los estudios de la influencia de la técnica de análisis en el sistema que se desea caracterizar, debido a posibles alteraciones de las muestras. Es importante contrastar los resultados con varias técnicas debido a que las mismas pueden influir en los resultados del análisis. De ahí que para el estudio de la coloración de las tabletas en el proceso de recubrimiento, especialmente de colores muy sensibles a la luz, recomendamos realizar los análisis con la menor intensidad de luz del espectrofotómetro, pues en nuestro caso hay evidencia de una alteración y degradación en la coloración de las muestras estudiadas. Para estudios que involucren cambios de color de muestras pequeñas, con superficies irregulares o con pigmentos sensibles a la luz, se recomienda el uso de técnicas no destructivas y confiables para la determinación de las variables cromáticas, semejante al DigiEye.

Para complementar esta investigación, será conveniente la determinación del grosor de la capa de recubrimiento de las tabletas (TCL) y su variación a lo largo del proceso de recubrimiento, mediante la correlación con variables cromáticas, valores de masa y rugosidad superficial. La aplicación de estos resultados a otros sistemas deberá incluir, además, parámetros como la morfología y las dimensiones de las tabletas.

La descripción del comportamiento cromático de las tabletas en el proceso de recubrimiento y la descripción de la tendencia asintótica, se puede modelar mediante una ecuación general que involucre los parámetros del sistema, y que permita describir la evolución del grosor y de la coloración de la capa de recubrimiento de la tableta en el proceso.

El desarrollo de modelos predictivos de evolución de la capa de recubrimiento, requerirá el uso de herramientas computacionales de análisis de imágenes, que faciliten la interpretación de la información visual. Es importante el apoyo de modelos computacionales para la simulación del proceso de recubrimiento y el conocimiento de los factores que los afectan.

Finalmente, una aplicación ML en este contexto, deberá partir de un conjunto de parámetros visuales obtenidos de imágenes del lecho de recubrimiento. Cada tipo de núcleo con su respectivo recubrimiento, para un equipo y en un contexto determinado, debería responder a una ecuación característica específica, que aplicada al proceso recubrimiento, permitiría ajustar adecuadamente el TCL. Sin embargo, esta condición ideal plantea varios problemas técnicos, prácticos y teóricos aún no resueltos, como por ejemplo, la influencia del tipo de iluminación y del ambiente dentro del bombo de recubrimiento en la captura de imágenes, el desafío de las diferentes velocidades y corrientes debajo del lecho de tabletas, las propiedades reológicas de la mezcla del recubrimiento en fase líquida, la razón de flujo del recubrimiento y el efecto de los recubrimiento multicapas en la evolución de los valores cromáticos. Adicionalmente, se deberá considerar la detección de errores a partir de lecturas cromáticas, la aplicación de pigmentos no convencionales en los procesos de recubrimiento, entre otros.

La importancia de la resolución de este tipo de desafíos no solamente está relacionada con el proceso de recubrimiento de tabletas farmacéuticas, puesto que también existe una amplia gama de procesos de recubrimiento en múltiples contextos que podrían beneficiarse de los modelos generados.



## Agradecimientos

Deseamos agradecer la colaboración de la Dirección de Postgrado, al Área Académica del Doctorado en Ingeniería, al Laboratorio Institucional de Microscopía y al Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Imágenes y Color de la Escuela de Física, todos del Instituto Tecnológico de Costa Rica. También agradecemos la colaboración del Laboratorio de Farmacia Industrial de la Universidad de Costa Rica. Asimismo, deseamos agradecer el apoyo del Proyecto FIS2016-80983-P, Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España, con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Unión Europea).

## Referencias

- [1] FDA, Guidance for Industry PAT –A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, 2004.
- [2] J. Juran. (1992). Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services. Free Press.
- [3] L. A. Feldon. Characterization of Coating Systems. AAPS PharmSciTech; 8 (4) Article 112 (2007) E1-E9.
- [4] Ch. Pei, J. A. Elliott. Asymptotic limits on tablet coating variability based on cap-to-band thickness distributions: A discrete element model (DEM) study. Chemical Engineering Science 172 (2017) 286–296.
- [5] E. V. Flisyuk. A comparative analysis of equipment for coating tablets. Pharmaceutical Chemistry Journal. Vol. 38, No. 10 (2004) 558-561.
- [6] D. Suzzi, S. Radl, J. G. Khinast, Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality. Chemical Engineering Science 65 (2010) 5713–5715.
- [7] M. Luo, Ronnier, C. Guihua and B. Rigg. "The development of the CIE 2000 colour-difference formula: CIEDE2000." Color Research & Application: Endorsed by Inter-Society Color Council, The Colour Group (Great Britain), Canadian Society for Color, Color Science Association of Japan, Dutch Society for the Study of Color, The Swedish Colour Centre Foundation, Colour Society of Australia, Centre Français de la Couleur 26.5 (2001): 340-350.
- [8] M.A. Murillo, Mac Arturo, F. J Rodríguez-Pulido, F. J. Heredia, M. Melgosa, J. Pacheco, R. Vargas, ... & D. Gutiérrez. Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying. Color Research & Application, 44 (2019) 160-167.