



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“AVANCES TECNOLÓGICOS EN EL
DESARROLLO DE FORMAS
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES
MULTICAPA ”**

TESINA

**PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

Presenta

Diana Angélica Hernández Mejía

Dirigida por:

Dr. Enrique Morales Avila



Toluca de Lerdo, Estado de México, 2022

Abreviaturas

API: (ing.) Active Pharmaceutical Ingredient

CDST: (ing.) Tabletas recubiertas en forma de rosquilla

CMC: Carboximetilcelulosa

DDS: (ing.) Sistemas de administración de fármacos

EC: Etilcelulosa

FT-IR: (ing.) Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier

GMP: (ing.) Buenas prácticas de fabricación

HCTZ: Hidrocloro-tiazida

HPC: Hidroxipropilcelulosa

HPLC: (ing.) Cromatografía líquida de alta eficacia

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

HPMCAS: Acetato de hidroxipropilmetilcelulosa

HPMCP: Hidroxipropil ftalato de metilcelulosa

IR: (ing.) Liberación inmediata

MC: Metilcelulosa

MR: (ing.) Liberación modificada

ODDS: (ing.) Sistemas de administración de fármacos osmóticos

PE: Polietileno

PEG: polietilenglicol

PEO: Poli (óxido de etileno)

PLGA: ácido poli (láctico-co-glicólico)

PVA: Alcohol Polivinilico

PVP: polivinilpirrolidona

RC: (ing.) Liberación controlada

SR: (ing.) Liberación sostenida

TGI: Tracto Gastrointestinal

TPP: (ing.) Perfil objetivo del producto

V_{abs}: Velocidad de Absorción

V_{lib}: Velocidad de Liberación

Índice General

| | |
|--|----|
| 1. Problema de Investigación | 11 |
| 1.1. Hipótesis | 12 |
| 1.2. Objetivo general..... | 12 |
| 1.3. Objetivos particulares | 12 |
| 2. Tabletas Multicapa como Sistema de Liberación Modificada..... | 13 |
| 2.1. Diseños de tabletas multicapa..... | 19 |
| 2.1.1. Tableta Bicapa:..... | 20 |
| 2.1.2. Tableta de Triple Capa: | 21 |
| 2.1.3. Geomatrix: Multicapa | 23 |
| 2.1.4. Tecnologías para tabletas en capas mediante sistemas osmóticos: | 24 |
| 2.1.4.1. Tecnología OROS® Push Pulls:..... | 25 |
| 2.1.4.2. Tecnología DUREDAS: | 27 |
| 2.1.5. Sistemas de Administración de Medicamentos Flotantes:..... | 28 |
| 2.1.6. Tecnología Geolock™ | 31 |
| 2.1.7. Core-in-Cup Devices..... | 33 |
| 2.1.8. Dome Matrix | 33 |
| 2.1.9. Donut..... | 35 |
| 3. Diseño y Desarrollo de Sistemas Multicapa | 36 |
| 3.1. Propiedades Fisicoquímicas influyentes en la Liberación del Fármaco | 36 |
| 3.2. Ciencia de Materiales en Sistemas de Liberación Modificada | 39 |
| 3.3. Materiales Poliméricos | 42 |
| 3.4. Clasificación de Polímeros | 43 |
| 3.5. Aplicaciones Farmacéuticas de los Polímeros..... | 45 |
| 3.6. Matrices poliméricas..... | 50 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.7. | Matriz Hidrofílica | 52 |
| 3.7.1. | Hinchazón ilimitada..... | 52 |
| 3.7.2. | Hinchazón limitada..... | 53 |
| 3.8. | Matriz Hidrofóbica | 53 |
| 3.9. | Mecanismo de liberación del agente terapéutico | 54 |
| 3.9.1. | Liberación por Hinchabilidad..... | 55 |
| 3.9.2. | Liberación por disolución..... | 55 |
| 3.9.3. | Liberación de la matriz por difusión | 56 |
| 3.9.4. | Liberación por erosión | 56 |
| 3.10. | Influencia del número de Capas en la liberación del fármaco | 57 |
| 4. | Producción de Tabletas Multicapa | 61 |
| 4.1. | Propiedades de los materiales: Compresibilidad, Compactibilidad, Deformación elástica y plástica | 61 |
| 4.2. | Cantidad de agua en la Mezcla | 63 |
| 4.3. | Compresión de Tabletas Multicapa | 64 |
| 4.3.1. | Precompresión | 65 |
| 4.3.2. | Fuerza de Compresión Final / Dureza | 66 |
| 4.3.3. | Velocidad del troquel..... | 67 |
| 4.3.4. | Tiempo de permanencia..... | 67 |
| 4.3.5. | Friabilidad..... | 68 |
| 4.3.6. | Delaminación y “Capping” | 68 |
| 4.3.7. | Tipo de punzón | 69 |
| 4.4. | Fuerza Interfacial | 70 |
| 4.5. | Impacto del tamaño de granulado / partícula en la Fuerza Interfacial | 72 |
| 4.6. | Orden de la secuencia de capas..... | 72 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.7. | Relación de peso de las capas | 72 |
| 4.8. | Control de peso de las capas | 73 |
| 4.9. | Contaminación cruzada entre capas..... | 74 |
| 4.10. | Condiciones ambientales..... | 75 |
| 4.11. | Estabilidad..... | 75 |
| 4.12. | Sistema de Gestión de Calidad..... | 76 |
| 5. | Equipos..... | 78 |
| 5.1. | Modul™ D Tablet Press | 79 |
| 5.2. | Performa D Tablet Press | 80 |
| 5.3. | Tableteadora XL4004 MFP- 4ª Generación | 81 |
| 5.4. | Tableteadora X3 de Korsch | 82 |
| 5.5. | Tableteadora STYL‘One Evo | 83 |
| 5.6. | Impresión 3D | 84 |
| 6. | Estado del arte de la Tecnología Multicapa | 86 |
| 6.1. | Patente W O 2017/153846 A3: Tableta multicapa de Mazindol..... | 86 |
| 6.2. | Patente W O 2008/015221 A3: Tableta multicapa de Acetaminofen recubierta + excipientes | 86 |
| 6.3. | Patente EP 000002832351 A1: Tableta Tricapa de Tenofovir y Entecavir..... | 87 |
| 6.4. | Patente 342062: Tableta Bicapa de Tamsulosina y Solifenacina | 87 |
| 6.5. | Patente 308713: Tableta Bicapa de Dicloxacilina | 88 |
| 6.6. | Patente 282576: Tableta Tricapa de Ketorolaco y complejo B | 89 |
| 6.7. | Patente 261293: Tableta Bicapa de Telmisartán y un Diurético como hidrocloro- tiazida (HCTZ)..... | 89 |
| 6.8. | Patente 292916: Tableta Multicapa de un antagonista y un agonista (Naltrexona y Morfina)..... | 90 |
| 6.9. | Patente 297910: Tableta núcleo y revestimiento con un corticoesteroide..... | 91 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.10. | Patente WO 2015/016695 A1: Tableta dentro de otra tableta de Tramadol y Aceclofenaco | 91 |
| 6.11. | Patente US 8,231,904 B2: Tableta Bicapa de Pralnacasan | 92 |
| 6.12. | Patente US 8,535,715 B2: Tableta Bicapa de Metformina y un inhibidor de SGLT2 (dapagliflozina) | 93 |
| 6.13. | Patente US 10,632,077 B2: Tableta tricapa de liberación sostenida (Pregabalina) | 94 |
| 6.14. | Patente US 2005/0169991A1: Tableta Bicapa de Torsemida..... | 95 |
| 6.15. | Patente EP 2 380 562 A1: Tableta de liberación controlada por bomba osmótica bicapa | 96 |
| 6.16. | Patente W O 2011/063732 A I: Tableta Bicapa de paliperidona de liberación controlada por bomba osmótica..... | 98 |
| | Conclusiones..... | 106 |
| | Referencias | 110 |

Índice de Tablas

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabla 1. | Ventajas de Tabletas Multicapa..... | 16 |
| Tabla 2. | Desventajas de Tabletas Multicapa | 18 |
| Tabla 3. | Factores Fisicoquímicos que influyen en la liberación de un Fármaco de liberación sostenida / controlada | 37 |
| Tabla 4. | Excipientes utilizados en Formulaciones de Liberación Modificada..... | 39 |
| Tabla 5. | Tipos de Polímeros y sus Aplicaciones en la Formulación de Tabletas Multicapa | 45 |
| Tabla 6. | Características de la Tableteadora Modul™ D Tablet Press..... | 79 |
| Tabla 7. | Características de la Tableteadora XL4004 de KORSCH..... | 81 |
| Tabla 8. | Características de la Tableteadora X3 de Korsch..... | 82 |
| Tabla 9. | Características de la Tableteadora STYL‘One Evo..... | 83 |
| Tabla 10. | Patentes de Sistemas de Liberación Modificada | 99 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Tipos de Dosificación Farmacéutica..... | 14 |
| Figura 2. Tableta convencional vs tabletas multicapa (diseño y no, de capas)..... | 17 |
| Figura 3. Posibles diseños de Tabletás Bicapa..... | 21 |
| Figura 4. Posibles diseños de tableta tricapa..... | 22 |
| Figura 5. Estructura de una Tableta Geomatrix..... | 24 |
| Figura 6. Diseño de Tableta Bicapa Osmótica..... | 26 |
| Figura 7. Matriz Hidrófila Tableta Bicapa DUREDAS (hinchamiento y liberación del fármaco)..... | 27 |
| Figura 8. Liberación inmediata y sostenida en una tableta DUREDAS TM | 28 |
| Figura 9. Diseños de Tabletás Flotantes / Ejemplificación de cómo funciona el sistema flotante..... | 30 |
| Figura 10. Diseño tableta Geolock..... | 32 |
| Figura 11. Diseño tableta Core in cup..... | 33 |
| Figura 12. Diseños y posibles ensamblajes de la tableta Dome Matrix..... | 34 |
| Figura 13. Diseño de Tableta Donut con un orificio central..... | 36 |
| Figura 14. Funciones de los Polímeros en sistemas de liberación Modificada..... | 43 |
| Figura 15. Clasificación de Polímeros de Acuerdo a su Origen..... | 44 |
| Figura 16 Mecanismos de Liberación de Tabletás..... | 54 |
| Figura 17 Pasos para la fabricación de Tabletás Multicapa..... | 61 |
| Figura 18. Proceso de Compactación de tableta Bicapa..... | 64 |
| Figura 19. Dispositivo diseñado para evaluar la fuerza interfacial en tabletás Multicapa... .. | 71 |
| Figura 20. Comprimido Multicapa diseñado por Pereira y colaboradores..... | 85 |
| Figura 21. Esquema de la estructura y liberación de la tableta con nifedipino, glipizida y captopril..... | 85 |
| Figura 22. Diseño Geométrico de una Tableta dentro de otra tableta..... | 92 |
| Figura 23. Diseño Geométrico de una Tableta por bomba osmótica bicapa..... | 97 |
| Figura 24. Diseño Geométrico de una Tableta por bomba osmótica bicapa..... | 98 |

Resumen

La vía oral para la administración de fármacos es una de las vías más cómodas y utilizadas, debido a su estabilidad, fácil administración y aceptabilidad por parte del usuario, pero se tiene poco control en la liberación del fármaco. De forma que la velocidad y el grado de absorción del fármaco pueden variar dependiendo de la formulación empleada en el diseño del medicamento y factores fisiológicos propios del paciente.

Lo que ha llevado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevos sistemas de liberación, que permitan un mejor control del suministro de fármacos por vía oral con una cinética de liberación de orden cero que brinde al fármaco un máximo de efectividad. Las Tabletas Multicapa representan una parte esencial del mercado, su popularidad ha aumentado en el tratamiento de enfermedades que requieren una gran cantidad de tabletas y/o dosis crónicas, permiten la producción de diferentes estructuras con diferentes propiedades diseñadas para administrar fármacos a un ritmo predeterminado y sostenido, manteniendo sus concentraciones terapéuticamente eficaces en la circulación sistémica durante periodos de tiempo prolongados de liberación.

La presente investigación es una revisión bibliográfica, retrospectiva, descriptiva, y observacional del estado del arte de las formas de liberación multicapa como sistema de administración modificado de fármacos, esta investigación permite examinar las aplicaciones y ventajas que ofrece al paciente en el tratamiento de patologías donde se identifican aspectos importantes en el desarrollo de este sistema, áreas de oportunidad, destacando nuevas formulaciones farmacéuticas.

En la presente investigación, se identificó que las tabletas multicapa son un producto clínicamente exitoso que ofrece una amplia gama de posibilidades en diseño y formulación de perfiles de liberación con la elección correcta de fármacos y excipientes para cada una de las capas de la tableta, que en conjunto con la separación física dada por sí mismas ofrece beneficios médicos mejorados como ventajas comerciales, al mejorar los procesos de producción, por tanto, ofrecen una mayor rentabilidad tanto para el fabricante como para el consumidor.

Palabras Clave: Tableta Multicapa, Forma farmacéutica, Liberación Modificada, Perfiles de liberación, Excipientes, Polímeros, Liberación Sostenida / Controlada.

Problema de investigación

1. Problema de Investigación

Actualmente existen diversos métodos de dosificación modificada, como lo son las tabletas multicapa, que ofrecen un concepto flexible, al permitir el uso de principios activos con diferentes características, sinergias e incluso incompatibilidades, en una amplia gama de geometrías, así como sistemas de liberación en un mismo comprimido.

Este sistema en capas supera las limitaciones de la dosificación frecuente al poseer propiedades diseñadas para administrar fármacos a un ritmo predeterminado y sostenido, manteniendo sus concentraciones terapéuticamente eficaces en la circulación sistémica durante periodos de tiempo prolongados resultando en una amplia variedad de perfiles de disolución; lo que le brinda diversas posibilidades y variables a considerar y controlar para hacer posible su Desarrollo Farmacéutico, escalamiento y fabricación.

Las tabletas multicapa requieren de un complejo entendimiento de cada variable desde su desarrollo en la elección de principios activos, excipientes, número de capas, geometría de la tableta, peso y grosor de cada capa, determinar las fuerzas de precompresión y compresión final que se requieren para obtener determinado perfil de liberación o incluso hacer uso de más de un sistema de liberación modificada. A su vez la tableta debe tener la suficiente adhesión entre capas ya que, debido a la tensión interfacial entre capas, este modelo de tabletas multicapa tienden a delaminarse fácilmente o separarse las capas.

Lo que ha llevado a la necesidad de requerir parámetros de control en proceso específicos y con ello equipos como tableteadoras especializadas para la producción de tabletas multicapa, lo que requiere de inversión por parte de las empresas en equipo y desarrollo farmacéutico para asegurar la calidad del producto.

Sin embargo, ofrece un enfoque de desarrollo importante en el cuidado de la salud del paciente, con múltiples beneficios en el cumplimiento del tratamiento de forma segura y eficaz, reducción de la frecuencia de dosificación además es posible administrar fármacos a un ritmo predeterminado y sostenido, manteniendo sus concentraciones terapéuticamente eficaces en la circulación sistémica durante periodos de tiempo prolongados. Al mismo tiempo que ofrece ventajas comerciales a la industria farmacéutica como lo son la extensión de patente, terapéutica y marketing, diferenciación de productos y / o extensión de línea,

potencial de fármaco maximizado y expansión del mercado, por tanto, también es rentable para el fabricante.

1.1. Hipótesis

Las tabletas multicapa como sistema de administración de fármacos tiene aplicaciones y diseños que aportan numerosas ventajas, de acuerdo con sus múltiples atributos serán una opción rentable y novedosa para su desarrollo en nuevas formas farmacéuticas.

1.2. Objetivo general

Realizar una revisión documental del estado del arte de las tabletas multicapa como sistema de administración modificado de fármacos y examinar sus aplicaciones, ventajas y desventajas que ofrece al paciente y a la industria farmacéutica.

1.3. Objetivos particulares

- Estudiar los sistemas multicapa como un novedoso sistema de administración de fármacos.
- Analizar la importancia del desarrollo de este sistema tanto para el paciente como para la industria farmacéutica.
- Indicar los avances, retos y puntos de mejora en este sistema de administración de fármacos.
- Desarrollar una reflexión sobre las tendencias en el conocimiento acumulado hasta el momento en el diseño de tabletas multicapa.

2. Tabletas Multicapa como Sistema de Liberación Modificada.

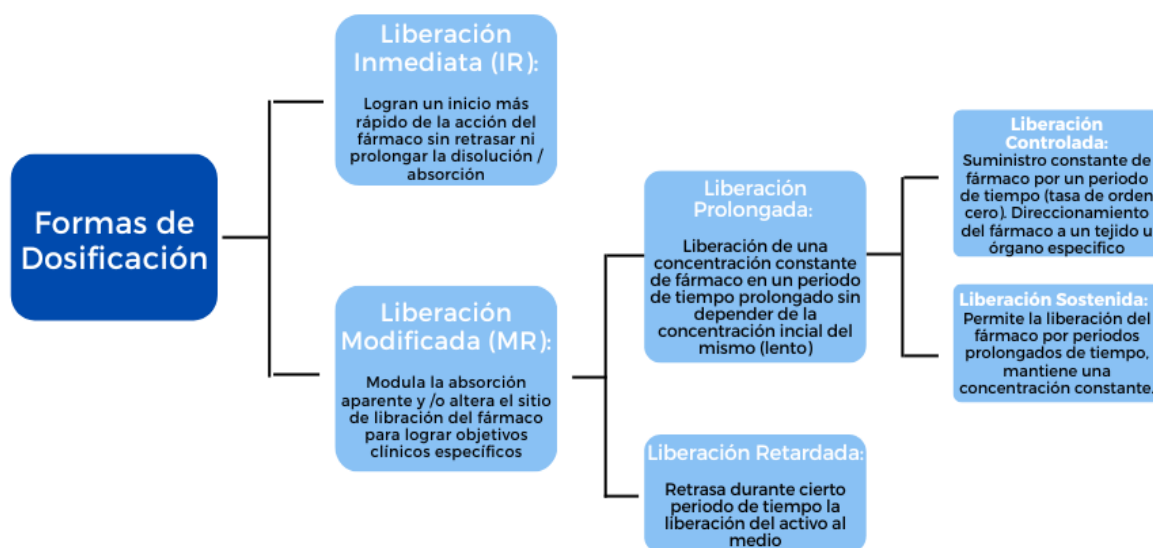
Los sistemas de administración de fármacos permiten la administración dirigida y/o la liberación controlada (RC) de agentes terapéuticos al controlar la velocidad de liberación, la absorción del fármaco y en última instancia, los efectos terapéuticos o los efectos secundarios que pudieran presentarse en la común administración del fármaco (Maiti and Sen, 2017).

Los Sistemas de administración de fármacos (DDS, *ing*) ideales aseguran que el fármaco activo esté disponible en el sitio de acción de acuerdo con la necesidad del paciente durante el tiempo previsto. Las tabletas pertenecen a la vía oral que es la ruta más utilizada para la administración de fármacos debido a la facilidad de administración y flexibilidad. Además de ofrecer la máxima superficie activa para la administración de varios fármacos, estabilidad, y aceptabilidad por parte del usuario (Kaur *et al.*, 2018; Chourasia *et al.*, 2020; Cunha-Filho, Gelfuso and Gratieri, 2020).

Sin embargo, al no tener control en la liberación del fármaco se produce una amplia fluctuación en la concentración de fármaco en el torrente sanguíneo y los tejidos, baja eficiencia del efecto terapéutico con la consiguiente toxicidad indeseable y los efectos secundarios que ocurren según el medicamento, el modo de administración, y la respuesta del cuerpo (Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013; Rayakwar and Dangi, 2019).

Las fluctuaciones se dan principalmente en aquellos fármacos con un índice terapéutico estrecho, así mismo, la velocidad y el grado de absorción del fármaco de las formas de dosificación convencionales pueden variar mucho dependiendo de factores como las propiedades fisicoquímicas del medicamento, formulación empleada en el diseño del medicamento, además de factores fisiológicos (pH, alimentos, motilidad) además se puede “perder” grandes cantidades de fármaco cuando no llegan al tejido u órgano blanco, además, el fármaco puede distribuirse en células no blanco (captación inespecífica) y puede causar daño sobre estas o no tener el efecto deseado al no alcanzar la concentración necesaria para obtener el efecto farmacológico esperado (S. More, 2018; Chourasia *et al.*, 2020; Murugesan *et al.*, 2020).

Han sido estos inconvenientes los que han llevado a la industria farmacéutica a desarrollar otros sistemas de liberación. Iniciando así el desarrollo de formas farmacéuticas útiles en el control de la liberación de fármacos, estos se pueden clasificar en liberación inmediata (IR)



y liberación modificada (MR) (Ver figura 1).

Figura 1. Tipos de Dosificación Farmacéutica*.

*Construido de (Hernandez, 2010; Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011; Rayakwar and Dangi, 2019; Degomme and Moulin, 2020; Laffleur and Keckeis, 2020; Pund *et al.*, 2021)

Actualmente existen diversos métodos de liberación modificada que ofrecen una amplia flexibilidad para diversas aplicaciones, como lo son las tabletas multicapa, ya que estas representan una parte esencial del mercado de tabletas de liberación modificada (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010).

Su popularidad ha aumentado en las últimas dos décadas, especialmente en el tratamiento de enfermedades que requieren una gran cantidad de píldoras y/o dosis crónicas, como diabetes, VIH/SIDA, enfermedades cardiovasculares e hipertensión (Rowe and Nikfar, 2017). También son usadas en afecciones de salud mental como depresión, trastorno por déficit de atención, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, ya que estos sistemas superan las limitaciones de la dosificación frecuente (Pund *et al.*, 2021).

Los sistemas multicapa permiten la producción de varias estructuras de comprimidos que poseen diferentes propiedades diseñadas para administrar los fármacos a un ritmo predeterminado y sostenido, manteniendo sus concentraciones terapéuticamente eficaces en la circulación sistémica durante periodos de tiempo prolongados de liberación que dan como resultado una amplia variedad de perfiles de disolución (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010).

La preparación de tabletas multicapa ofrecen un concepto flexible, puesto que, permiten usar diferentes API que en combinación tengan un efecto terapéutico sinérgico, utilizar medicamentos con diferentes características de liberación en un mismo comprimido que a su vez mejora la estabilidad, para producir una acción terapéutica completa e incluso mantener el efecto durante un período de hasta 12 h o más (S. More, 2018).

Además, las tabletas multicapa ofrecen la posibilidad de combinar diferentes perfiles de liberación en la misma forma farmacéutica, al igual que emplear principios activos incompatibles (Cunha-Filho, Gelfuso and Gratieri, 2020), esto debido a que los comprimidos en capas se pueden formular con sustancias incompatibles ya que, al estar en capas separadas como lo es en un comprimido de dos capas o más capas y estas a su vez puedan o no estar en contacto directo, puesto que estas se pueden encontrar separadas por una capa de una sustancia inerte como barrera entre las capas de activo, facilitando así el uso de una gran variedad de fármacos fueran o no compatibles entre sí. Estas facilidades popularizaron rápidamente esta tecnología en los últimos años (Patel, Trivedi and Patel, 2021).

Técnicas como la separación física de las capas, facilita el desarrollo de diferentes perfiles de liberación de fármacos, donde se puede diseñar una liberación cronológica de dos fármacos, la liberación sostenida del comprimido con una capa de liberación inmediata y la segunda como dosis de mantenimiento. Sin embargo, esta tecnología también se ha desarrollado recientemente por otras razones como lo son la extensión de patente, terapéutica y marketing (S. More, 2018). Así las tabletas multicapa son un producto clínicamente exitoso que ofrece beneficios médicos mejorados como ventajas comerciales, diferenciación de productos y/o extensión de línea, potencial de fármaco maximizado y expansión del mercado, por tanto, ofrecen una mayor rentabilidad tanto para el fabricante

como para el consumidor (Degomme and Moulin, 2020). Algunas de las ventajas de la tableta multicapa:

| Tabla 1. Ventajas de Tabletas Multicapa | | |
|--|--|--|
| <i>Al producto</i> | <i>Para el paciente</i> | <i>Al fabricante</i> |
| Reduce las incompatibilidades químicas entre los ingredientes farmacéuticos activos (API) o entre excipientes mediante separación física. | Menor costo | Permite solicitar la extensión de patentes. |
| Permite diseñar cinéticas de liberación dedicadas para cada API para controlar y modificar la tasa de liberación del API. | Fácil de tragar. | Ayuda a prolongar el ciclo de vida del producto. |
| Facilita terapia combinada en el tratamiento de afecciones que requieren un régimen de más de un medicamento. | Mejor cumplimiento del esquema terapéutico. | |
| En medicamentos con una semivida baja, puede ser aumentada la biodisponibilidad del medicamento con una dosis de carga y una dosis de mantenimiento del fármaco. | Minimiza los efectos secundarios y la toxicidad del fármaco. | |
| Perfil de liberación dual para reducir la frecuencia de dosificación. | | |
| Mayor estabilidad química y microbiana. | | |
| * Tabla construida de: (Moodley <i>et al.</i> , 2011; Rowe and Nikfar, 2017; Zhang <i>et al.</i> , 2017; Yokoyama <i>et al.</i> , 2020). | | |

Dentro de estas ventajas se encuentran las ventajas terapéuticas que permiten una mejor ejecución en el perfil de liberación con la disminución de la Tasa de Liberación Inicial Rápida (liberación de ráfaga) que usualmente se presenta en una tableta convencional al haber una liberación inmediata de un bolo grande inicial de fármaco, antes de que se alcance un perfil estable de liberación. Con ello es posible tener una liberación retardada, al aplicar un monolito erosionable que libera la segunda dosis de medicamento en la última parte de TGI. Para una liberación controlada es posible usar un monolito hinchable, así

como diseñar el mecanismo de erosión para que el fármaco sea liberado continuamente. El diseño de comprimidos multicapa permite la formulación de una gran variedad de geometrías que usualmente constan de capas o el empleo de un núcleo de matriz activa y una o más barreras aplicadas durante la formación de comprimidos (ver Figura 2), las barreras retrasan la interacción del núcleo con el medio de disolución al reducir la superficie disponible para la liberación del fármaco al limitar la penetración del líquido. Por lo que, es posible diseñar Perfiles de liberación múltiple en dos o más capas de medicamentos iguales o diferentes con propiedades fisicoquímicas iguales o diferentes, ya que es posible formular cada capa con diferentes mecanismos que controlan la liberación del fármaco. (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; S. More, 2018).

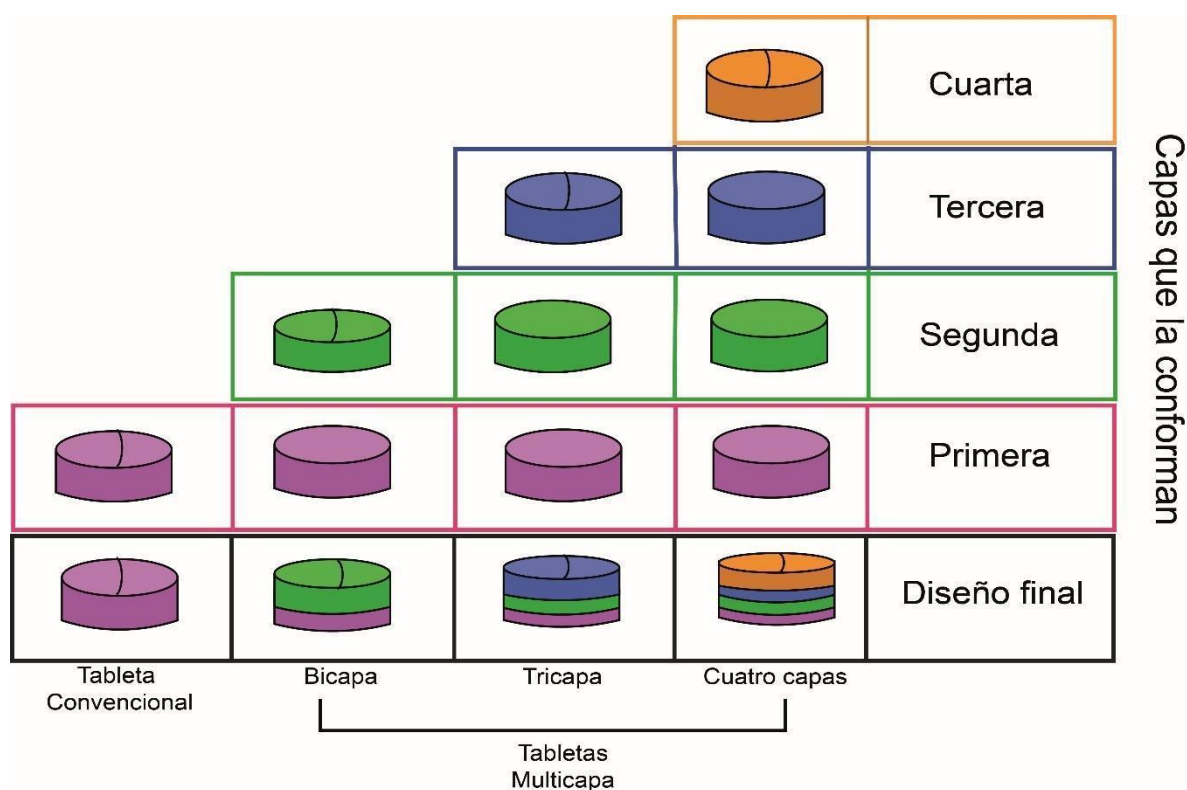


Figura 2. Tableta convencional vs tabletas multicapa (diseño y no. de capas).

Obtener un sistema de administración de medicamentos programables de igual o diferente activo en dosis única y por lo tanto así reducir la frecuencia de dosificación. Además, al emparejar la tasa de administración del fármaco con la tasa de eliminación del fármaco, se pueden mantener los niveles plasmáticos en estado estacionario (Moodley *et al.*, 2011). La

apariciencia es otro factor a destacar ya que las capas en las tabletas suelen ser de colores claramente diferentes con el objetivo de poder identificar el producto, al mismo tiempo que las vuelve más atractivas que una "píldora" blanca estándar y con ello mejora la aceptabilidad por parte del paciente, algunos productos de doble capa están recubiertos para disminuir la frecuencia de dosificación y reducción de las concentraciones plasmáticas máximas, por lo que las tabletas multicapa son cada vez más reconocidos como sistemas de liberación controlada (S. More, 2018; Patel, Trivedi and Patel, 2021).

No obstante, la adición de un segundo evento de compactación al proceso de formación de tabletas introduce un grado adicional de complejidad (Rowe and Nikfar, 2017). Debido a que en la fabricación de tabletas multicapa se realiza la compresión de diferentes granulaciones que forman las capas, alimentadas en una matriz en sucesión una encima de otra. Cada capa proviene de un marco de alimentación separado con control de peso individual (Patel, Trivedi and Patel, 2021). Por lo que, la formulación de comprimidos multicapa a menudo da lugar a problemas como la separación de capas, la contaminación cruzada entre capas, la degradación de los principios activos a causa de la presión y la posibilidad de que aumenten las impurezas debido a la mayor complejidad de la formulación (Agilent Technologies, 2018). Otras de las desventajas que presentan estas formulaciones son:

Tabla 2. Desventajas de Tabletado Multicapa

| <i>Al producto</i> | <i>Para el paciente</i> | <i>Al Fabricante</i> |
|---|--|------------------------------|
| Medicamentos con propiedades humectantes deficientes, de disolución lenta y absorción óptima en TGI pueden ser difíciles de formular con una buena biodisponibilidad. | Difícil de tragar por pacientes pediátricos o inconscientes. | Requiere inversión (equipos) |
| Algunos activos resisten la compresión en compactos densos, debido a su naturaleza amorfa, carácter de baja densidad. | Menor flexibilidad o nula para ajustar los regímenes de dosis. | |
| Fisuras interfaciales entre las capas. | | |
| Diseño y establecimiento del orden de las | | |

| | | |
|--|--|--|
| capas, así como la fuerza de precompresión de la primera capa pueden ser tardados. | | |
| Algunos fármacos pueden requerir recubrimiento. | | |
| Agrega complejidad al proceso de compactación. | | |
| * Tabla construida de: (S. More, 2018; Sangeetha, Pillai and Haribabu, 2021) | | |

Existen diferentes tipos de tabletas multicapa, los más comunes son tabletas de dos a cuatro capas, pero los diseños más usados son el de tableta bicapa y de triple capa. Las cuales deben tener como propiedades generales de la forma de dosificación, suficiente resistencia a golpes mecánicos durante su producción, empaque, envío y dispensación; deben liberar el fármaco de una manera esperable y reproducible; tener estabilidad física y química; las tabletas deben estar libres de defectos como astillas, grietas, decoloración y contaminación (Sangeetha, Pillai and Haribabu, 2021).

2.1. Diseños de tabletas multicapa

La utilización de principios geométricos se ha empleado para modificar el comportamiento de liberación del fármaco de una cinética de liberación no lineal a una de orden cero o casi de orden cero, mediante la variación de la geometría de los dispositivos o la modulación de capas, que permite que, con la producción de diferentes diseños de tabletas con diferentes propiedades de liberación específicas, estas puedan lograr diferentes patrones de disolución, ya que la velocidad de liberación puede ser impulsada principalmente por la geometría del sistema (relación de superficie recubierta) (Conte *et al.*, 1993; Moodley *et al.*, 2011; Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013).

El factor clave en el diseño de dichos sistemas es mantener un área de superficie constante disponible para la liberación del fármaco, la alta correlación entre un factor dimensional en el diseño del sistema y la tasa de liberación refleja la naturaleza geométrica de los sistemas de liberación controlada producidos y la posibilidad de extrapolar esta relación para preparar un sistema con una tasa de liberación específica. Los sistemas multicapa permiten diseñar estructuras de comprimidos con una variedad de perfiles de disolución que al crear

variaciones de la geometría es posible lograr diferentes patrones de liberación como lo es la liberación pulsátil, entrega bimodal, retardada y multimodal (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Albogami *et al.*, 2017; S. More, 2018).

Las tecnologías desarrolladas incluyen: tabletas bicapa, tricapa, Geomatrix[®] (tabletas multicapa), estas utilizan polímeros específicos que pueden actuar como barreras para controlar la liberación de fármacos; core-in-cup tablets (tabletas con núcleo en taza), donde la matriz del núcleo se recubre en una superficie mientras que la circunferencia forma una taza a su alrededor; donut-shaped devices (dispositivos en forma de dona), que poseen un orificio de apertura ubicado en el centro y Dome Matrix que funcionan mediante un "conjunto de módulos de liberación", que pueden ofrecer patrones de liberación alternativos (Moodley *et al.*, 2011). Hasta tabletas osmóticas en capa (controlada por bomba osmótica basado en la ósmosis, es una técnica común para la preparación de formulaciones de liberación lenta/controlada) y tabletas flotantes (mejoran la propiedad de flotabilidad del fármaco sobre los fluidos gástricos y por lo tanto, mantienen una acción de mayor duración) (Zhu *et al.*, 2009; Moodley *et al.*, 2011; Thakur *et al.*, 2021).

2.1.1. Tableta Bicapa:

En la década más reciente, se ha mejorado la atención en el desarrollo de una combinación de dos o más ingredientes farmacéuticos activos (API) en una única forma de dosificación en las industrias farmacéuticas. La tecnología de tabletas de dos capas es uno de los enfoques de diseño importantes en los que se pueden diseñar en una sola unidad diferentes medicamentos con diferentes indicaciones, medicamentos incompatibles, incluso el mismo medicamento con diferente velocidad de liberación. La tableta de dos capas representa la nueva era para el desarrollo exitoso de la formulación de liberación controlada, mediante una dosificación única que a su vez promueve el cumplimiento del paciente y reduce la frecuencia de la dosis (Rayakwar and Dangi, 2019; Sangeetha, Pillai and Haribabu, 2021).

El sistema bifásico se usa principalmente cuando se necesita lograr el máximo alivio rápidamente y es seguido por una fase de liberación sostenida (Das S R., Panigrahi B.B, 2019). La tecnología de tabletas de dos capas es una de las técnicas excelentes para proporcionar un patrón de liberación combinada del fármaco que implica tanto la liberación inmediata como la liberación sostenida (Sangeetha, Pillai and Haribabu, 2021). Por lo que

la formulación de tabletas de dos capas permite la liberación controlada, para así lograr la administración de diferentes fármacos con perfiles de liberación predefinidos (S. More, 2018).

Las tabletas bicapa, son un diseño adecuado para la liberación secuencial de dos fármacos en combinación o separados mediante capas y al ser una tableta bicapa es posible formular dos capas diferentes en las que una capa es de liberación inmediata como dosis inicial y la segunda capa es la dosis de mantenimiento con una liberación sostenida; Otra alternativa es administrar dos medicamentos a la vez sin que haya ninguna interacción dinámica ni farmacológica (Ver Figura 3) (Rayakwar and Dangi, 2019).

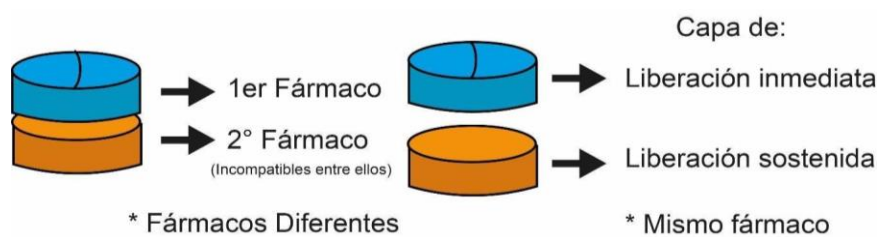


Figura 3. Posibles diseños de Tablet Bicapa.

2.1.2. Tableta de Triple Capa:

Los comprimidos de triple capa se componen de una capa central de fármaco interna que está intercalada entre dos capas de barrera circundantes, estas capas de barrera también pueden contener fármaco y servir como matrices para liberar fármaco en varios patrones de liberación (ver Figura 4) (Moodley *et al.*, 2011).

De estas tres capas, también es posible que la primera capa pueda ser para la liberación inmediata del medicamento, la segunda capa es para la liberación sostenida y estas a su vez están separadas con una capa media como barrera, es una formulación útil en medicamentos que tienen interacciones entre sí (ver Figura 4). Además, las diversas geometrías de los comprimidos de triple capa pueden ser bastante útiles para controlar la administración de fármacos altamente solubles en agua (Moodley *et al.*, 2011; S. More, 2018).

Usualmente el núcleo de la matriz suele contener el fármaco y las capas externas incorporadas durante la formación de comprimidos modulan (retrasan) la interacción del fármaco con el medio de disolución al limitar la superficie disponible para la liberación del soluto, al mismo tiempo que controla la entrada del líquido al sistema (ver Figura 4) (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010). Es posible que las capas laterales retrasen la interacción del núcleo con el medio de disolución reduciendo la superficie disponible para la liberación del fármaco y limitando así la penetración del líquido. Se ha demostrado que, en general, se puede lograr una liberación de fármaco constante cuando ambas capas de barrera son hidrófilas y la capa central es hidrófoba (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Moodley *et al.*, 2011).

Los mecanismos generales de acción de los comprimidos de triple capa incluyen la erosión de las capas de la matriz, la creación de un gradiente de concentración del fármaco, la limitación del área de la superficie de liberación de la matriz hinchable mediante las capas de barrera, la erosión y el hinchamiento de las capas de barrera para lograr un área constante que permita una liberación uniforme del fármaco, así como, variación de la disolución de las capas para lograr perfiles de liberación pulsátiles o alternos (Moodley *et al.*, 2011).

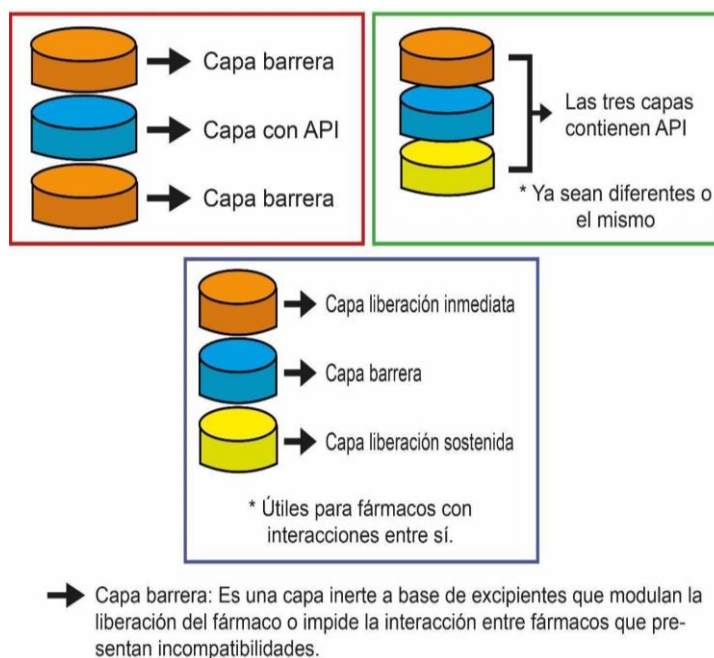


Figura 4. Posibles diseños de tableta tricapa.

2.1.3. Geomatrix: Multicapa

Aplicable a tabletas de tres y dos capas, esta tecnología está bien establecida, validada y es personalizable, permite un control dinámico de la superficie de la capa que contiene el fármaco y que es expuesta a los fluidos circundantes. Utiliza ingredientes bien establecidos y se fabrica fácilmente con equipos de producción convencionales (Allemand, 2021).

La combinación de capas con diferentes tasas de hinchazón, gelificación y erosión, controla la tasa de liberación del fármaco dentro del cuerpo. Cuando se ingiere, el sistema Geomatrix® limita la cantidad de fármaco liberado al controlar la superficie de la capa que contiene al fármaco al ser expuesto a los fluidos corporales esto depende del tipo de polímero utilizado, espesor de las capas, entre otros factores (Moodley *et al.*, 2011; Allemand, 2021).

Por lo que la aplicación de Geomatrix® permite una amplia gama de perfiles de liberación sostenida, liberación controlada de fármacos tanto poco como muy solubles, liberación de fármacos de orden cero y bifásica (perfiles rápidos y luego lentos o ascendentes), liberación de dos o más medicamentos a diferentes velocidades, liberación simultánea o por fases de varios medicamentos a velocidades de liberación individualizadas desde una sola tableta (Allemand, 2021).

La tableta de triple capa que se ejemplifica consta de un núcleo activo que es una capa de matriz hidrófila y dos capas de barrera poliméricas en cada lado que son hidrófobas o semipermeables (ver Figura 5). El comprimido de dos capas consta de una capa de fármaco y una capa de barrera. La capa de barrera modifica la tasa de hinchamiento del núcleo activo y reduce el área de superficie disponible para la difusión del fármaco (Moodley *et al.*, 2011).

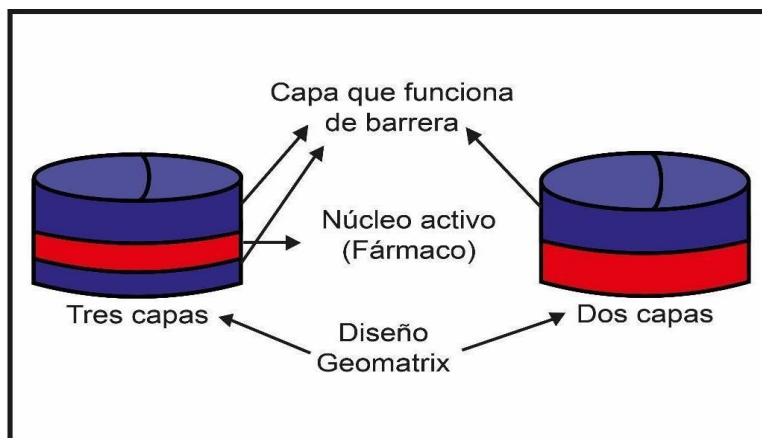


Figura 5. Estructura de una Tableta Geomatrix.

2.1.4. Tecnologías para tabletas en capas mediante sistemas osmóticos:

En 1974, Theeuwes inventó una bomba osmótica de una sola cámara, que tenía la forma simple de una tableta recubierta ordinaria con un lado perforado. Pero desde la década de 1980, la modificación y el desarrollo de la bomba osmótica nunca se detuvo (Jiang and Wang, 2011). Una de las tecnologías empleadas para tabletas bicapa son los sistemas osmóticos que pueden ser bicompartimentales y proporcionan una cinética de liberación de orden cero, de manera que la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica es constante (Adolfo, 2016). Al utilizar la presión osmótica como fuerza impulsora, los dispositivos osmóticos permiten una administración controlada de fármacos independientemente de las condiciones gastrointestinales (Laffleur and Keckeis, 2020).

Las formas de dosificación controladas típicas, como los sistemas de matriz o los sistemas de depósito, dependen del valor de pH, la motilidad del TGI y la presencia de alimentos, los sistemas de administración de fármacos osmóticos (ODDS) son independientes de las condiciones fisiológicas. La velocidad de liberación del fármaco es menor que la velocidad de absorción de dicho fármaco por el organismo ($V_{lib} < V_{abs}$), permitiendo así que la liberación sea el proceso limitante y no la absorción (Adolfo, 2016; Laffleur and Keckeis, 2020).

Los ODDS, permiten la formulación de fármacos insolubles como fármacos con buena solubilidad en agua que estos a su vez no pueden producir presión osmótica por sí mismos

en una tableta de bomba osmótica. También presenta desventajas como el hecho de que no se puede triturar ni masticar la tableta ya que puede provocar la pérdida de las características de "liberación lenta". También se presenta de forma ocurrenciente problemas de liberación incompleta del fármaco (Jiang and Wang, 2011; Chourasia *et al.*, 2020).

Dentro de estos sistemas osmóticos destacan los comprimidos constituidos por dos compartimentos (Oros Push-Pull®) y DUREDAS TM. Estos constan de una serie de elementos que los definen: Principio activo, Transportador (excipiente mayoritario de la formulación) modula la liberación del principio activo debe ser biocompatible, y compatible con el principio activo, estable, modulable y resistente, puede ser de tipo polimérico o lipídico y finalmente el Mecanismo impulsor de la liberación, implica considerar las condiciones que deben reunirse para que comience la liberación del API (Adolfo, 2016).

2.1.4.1. Tecnología OROS® Push Pulls:

Proporciona ingredientes farmacéuticos activos en una forma de liberación prolongada para mantener los niveles terapéuticos, mientras reduce el número de dosis por día. Consiste en un sistema osmótico bicompartimental de administración oral que se presenta en forma de comprimido. Está constituido por dos compartimentos (osmótico y activo) separados por una membrana flexible impermeable. El compartimento activo está aislado del medio externo a través de una membrana rígida impermeable y posee un orificio de salida. La capa de fármaco consiste principalmente en fármaco junto con dos o más agentes diferentes, el fármaco usualmente está en forma poco soluble (ver Figura 6) (Adolfo, 2016; S. More, 2018; Colorcon, 2021).

El compartimento osmótico se encuentra separado del exterior a través de una membrana rígida semipermeable. Este tiene un agente de suspensión y agente osmótico. Es posible emplear este sistema en tabletas de dos o tres capas, entre las cuales una o más capas son esenciales del fármaco y la otra capa consta de una capa que sirve como compartimento osmótico (Adolfo, 2016).

La fabricación y el procesamiento de la tableta comienza con la mezcla de los componentes para las capas individuales de fármaco y empuje (compartimiento osmótico), más un

pigmento para permitir la identificación de la bicapa. Las mezclas de polvo se comprimen para hacer una tableta bicapa, se aplica una membrana semipermeable, se perfora con láser un orificio de suministro de fármaco, se aplica una capa de recubrimiento con colorante y finalmente la tableta puede imprimirse para una identificación adicional (Colorcon, 2021).

Desde la formulación y el diseño de la tableta hay factores reguladores de la liberación que tiene este sistema: el poder osmótico; la permeabilidad de la membrana semipermeable y el grosor de esta; el diámetro del orificio de salida, de manera que ninguno depende de la naturaleza o la solubilidad del fármaco. Tecnología OROS, cuya cinética de liberación del fármaco depende de la integridad del recubrimiento semipermeable que rodea al comprimido (Adolfo, 2016; Cunha-Filho, Gelfuso and Gratieri, 2020). Las formas de dosificación osmóticas proporcionan una liberación de fármaco de orden cero que generalmente es independiente del pH, la fuerza iónica, la agitación y otros factores fisiológicos dentro del tracto gastrointestinal. Estos atributos minimizan la variabilidad de paciente a paciente y permiten una predicción precisa del rendimiento in vivo a partir de perfiles de disolución in vitro (Colorcon, 2021).

Una vez que se ingiere, la capa superior desaparece rápidamente, lo que permite que el agua circundante en el tracto gastrointestinal ingrese a la tableta e hidrate la capa de empuje; el agua ingresa a las dos capas esencialmente a la misma velocidad, disuelve el agente activo en el depósito por la entrada controlada de agua; esto conduce a un aumento en la presión hidrostática dentro de la tableta, aumenta la presión en la capa osmótica, que empuja contra la capa de medicamento, resultando en la liberación de fármaco a través del orificio de suministro presente en la membrana ('Drug delivery systems', 2015; Colorcon, 2021).

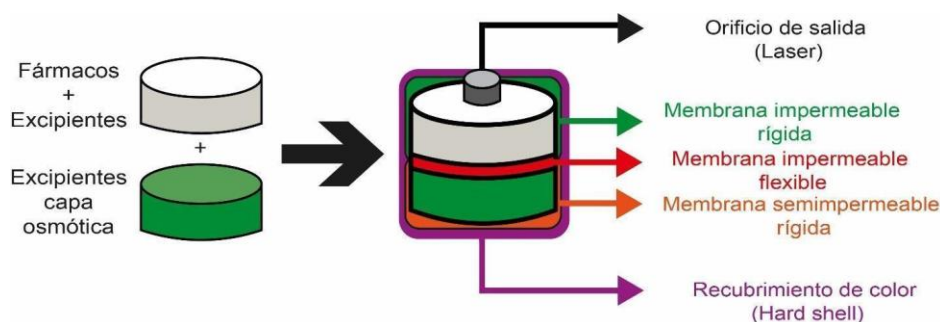


Figura 6. Diseño de Tableta Bicapa Osmótica.

2.1.4.2. Tecnología DUREDAS:

El Sistema de Administración de Fármacos de Doble Liberación de Elan Drug Technologies: (Tecnología DUREDAS™) La tecnología es empleada para dos cantidades de descarga distintas, el doble de descarga e incluso una dosis individual. Es una tableta bicapa que proporciona un patrón de liberación combinado de fármaco, es decir, liberación inmediata o sostenida. Es posible emplearla para dos fármacos o diferentes tasas de liberación del mismo fármaco en una sola forma de dosificación (Akhtar *et al.*, 2020).

El proceso de tableteado requiere un granulado de liberación inmediata y un granulado de matriz hidrofílica de liberación modificada para producir las capas separadas dentro de la tableta, de forma que las propiedades de liberación modificada son proporcionadas por una combinación de polímeros hidrofílicos (S. More, 2018). Su producción se lleva a cabo en dos pasos de compresión directa independientes, que combinan la capa de liberación inmediata con la capa hidrofílica en una sola tableta. Esto genera una matriz compleja hidrofílica controlada que permanece compacta y absorbe gradualmente el líquido del tracto gastrointestinal (TGI). La matriz hidrofílica al absorber el fluido se convierte en un gel pegajoso y permeable, que actúa como obstáculo para la liberación del fármaco, el gel eventualmente se expande más y el fluido circundante logra disolver y liberar el fármaco gradualmente (ver Figura 7) (Akhtar *et al.*, 2020).

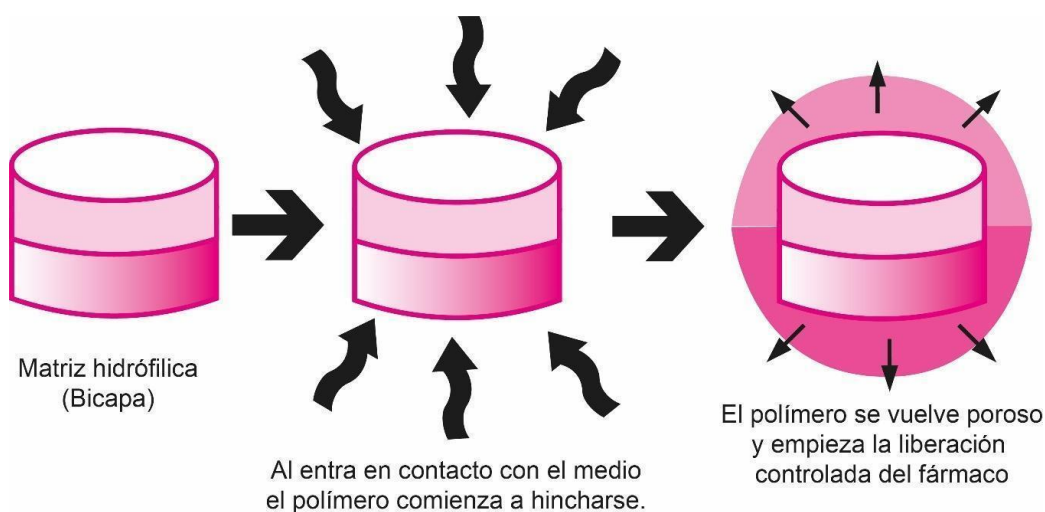


Figura 7. Matriz Hidrofílica Tableta Bicapa DUREDAS (hinchamiento y liberación del fármaco).

El sistema tiene varios beneficios, como lo son, tasa de liberación personalizada del fármaco, capacidad de utilizar liberación controlada y liberación inmediata en una misma tableta. El sistema DUREDAS™ se puede manipular fácilmente, al permitir la incorporación de dos formulaciones de liberación controlada en la bicapa y así lograr una mayor prolongación de la liberación sostenida. Primero se comprime un granulado de liberación inmediata seguido de la adición de un elemento de liberación controlada que se comprime sobre la tableta inicial. Esto le da el característico efecto de dos capas a la forma de dosificación final. Una capa de las tabletas se formula como granulado de liberación inmediata, por el contrario, la segunda capa de la tableta, mediante el uso de polímeros hidrofílicos, libera el fármaco de manera controlada, la liberación controlada se debe a una combinación de difusión y erosión a través de la matriz de polímeros hidrófilos (ver Figura 8). Otra extensión de la tecnología DUREDAS™ es la producción de formas de dosificación combinadas de liberación controlada mediante la cual se incorporan dos fármacos diferentes en las diferentes capas y se controla la liberación de cada fármaco para maximizar el efecto terapéutico (S. More, 2018).

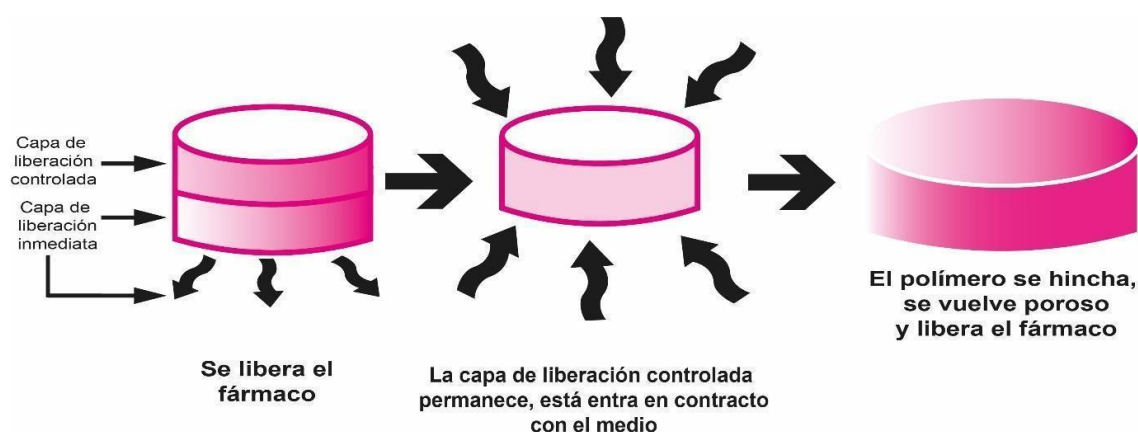


Figura 8. Liberación inmediata y sostenida en una tableta DUREDAS™.

2.1.5. Sistemas de Administración de Medicamentos Flotantes:

Los sistemas de administración de medicamentos flotantes son un enfoque sencillo y consistente en el desarrollo de las formas de dosificación Gastroretentivas. La incorporación del fármaco en formas de dosificación gastroretentivas de liberación controlada se debe a que pueden permanecer en la región gástrica durante varias horas y en

consecuencia prolongar significativamente el tiempo de residencia gástrica y mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles en un pH alto (Das S R., Panigrahi B.B, 2019).

Existen diferentes enfoques para el diseño de sistemas de administración de medicamentos flotantes dentro de los cuales se encuentran los comprimidos intragástricos Bicapa flotantes y de unidades múltiples (S. More, 2018). Este diseño presenta las ventajas que ofrecen las tabletas multicapa, además de tener un menor costo en comparación con otras formas de dosificación oral, son muy ligeras y compactas, que al minimizar la fluctuación en la concentración del fármaco permite que el efecto sea más selectivo al inducir un efecto farmacológico únicamente en ciertos tipos de receptores los cuales se activan a diferentes concentraciones. Por otro lado, presenta desventajas como el hecho de que requieren niveles elevados de líquido en el estómago para que el sistema flote correctamente, fármacos con problemas de solubilidad y estabilidad en el estómago no pueden formularse como forma de dosificación flotante (Das S R., Panigrahi B.B, 2019). Otras ventajas y desventajas que presenta el sistema son:

Tabla 5. Ventajas y desventajas en tabletas con sistema flotante

| <i>Ventajas</i> | <i>Desventajas</i> |
|--|---|
| También en el pH alcalino del intestino, las tabletas permanecerán en la solución durante un período prolongado. | La flotabilidad no se puede predecir con la motilidad gástrica, el pH y la presencia de alimentos que influyen en la retención gástrica y estos nunca son constantes. |
| Útil para la administración de sustancias ácidas como la aspirina. | Medicamentos que causan irritación en la mucosa gástrica no son adecuados para esta formulación. |
| Mejor absorción de medicamentos debido al aumento de la TRB y más tiempo invertido en su sitio de absorción por el tipo de dosificación. | En sujetos dormidos, el vaciado gástrico de la tableta flotante puede ocurrir al azar. Por lo tanto, se debe evitar su ingesta justo antes de dormir. |
| Ventajoso para aquellos medicamentos que proporcionan irritación local al estómago. | Medicamentos que se someten a un metabolismo de primer paso no son adecuados para preparar el sistema flotante. |

| | |
|---|--|
| Aumenta la biodisponibilidad de los medicamentos. | |
| Mayor biodisponibilidad de los medicamentos que se pueden metabolizar en el tracto gastrointestinal superior. | |
| Útil en el tratamiento del trastorno de reflujo gastroesofágico | |
| Tabla construida de: (Albogami <i>et al.</i> , 2017; Das S R., Panigrahi B.B, 2019). | |

Las tabletas bicapa contienen una capa de liberación inmediata y sostenida. La capa de liberación inmediata administra la dosis inicial y contiene super desintegrantes que aumentan la velocidad de liberación del fármaco y dan el inicio al efecto terapéutico, mientras que la capa de liberación sostenida flota debido al agente generador de gas y libera el fármaco de manera sostenida durante un período prolongado (ver Figura 9) (Das S R., Panigrahi B.B, 2019).

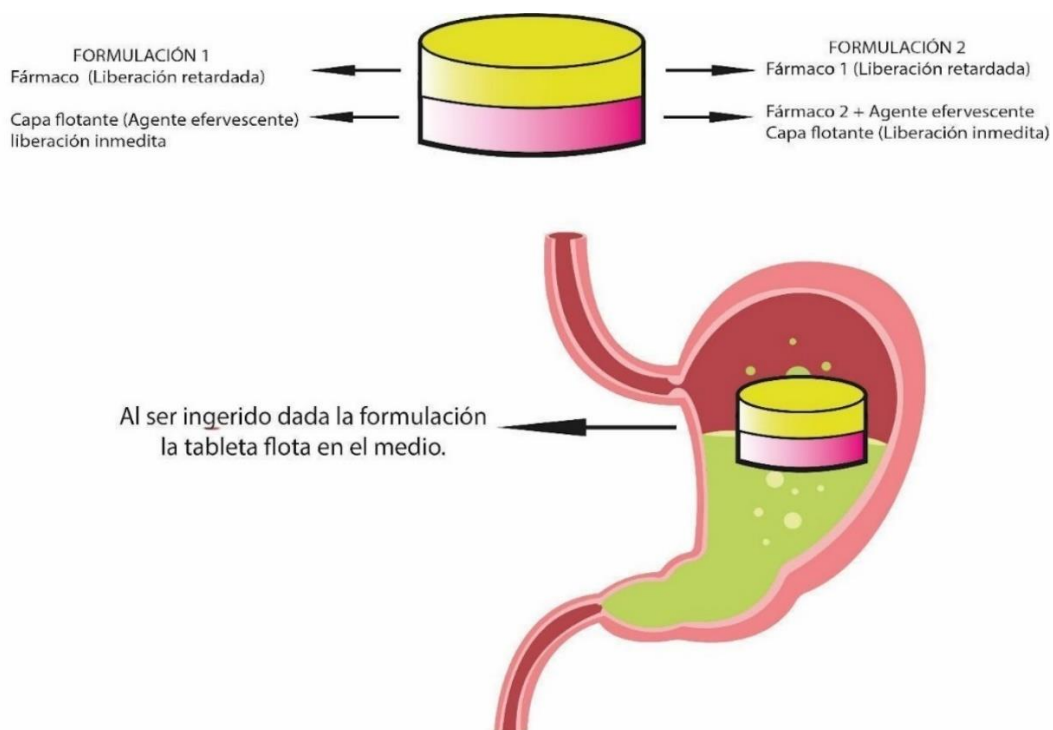


Figura 9. Diseños de Tabletas Flotantes / Ejemplificación de cómo funciona el sistema flotante.

El sistema flotante para unidades múltiples consiste en píldoras de liberación sostenida como “semillas” rodeadas de capas dobles. La capa interna consta de agentes efervescentes, mientras que la capa externa es una capa de membrana hinchable, cuando el sistema se sumerge en medio de disolución a temperatura corporal, se hunde a la vez y luego forma píldoras hinchadas como globos, que flotan a medida que tienen menor densidad (S. More, 2018).

D. Patel y colaboradores formularon y evaluaron una tableta de Trometamina de Ketorolaco diseñada mediante el uso de polímeros hidrofílicos y fabricada por compresión directa. Donde el tiempo total de flotación del lote optimizado es de más de 24 horas, debido a las propiedades de liberación flotante, así como buenas propiedades de liberación sostenida del polímero HPMC usado. La concentración del 40% de HPMC K4M fue optimizada para comprimidos gastro retentivos bicapa (Patel, Trivedi and Patel, 2021).

La capa de liberación inmediata se preparó utilizando un método de granulación en seco en el que ac-di sol se utilizaba como desintegrante para la liberación inmediata del fármaco. En cambio la capa de liberación sostenida fue formulada mediante el uso de HPMC como retardante de liberación, usaron HPMC K4M y HPMC K100M para obtener un perfil de liberación sostenida por 24 horas (Patel, Trivedi and Patel, 2021).

2.1.6. Tecnología Geolock™

También denominada tableta de núcleo de matriz comprimida, es una tableta dentro de una tableta, el núcleo es generalmente para el componente de liberación lenta del fármaco y la cáscara exterior contiene una dosis de liberación rápida del fármaco (ver Figura 10). Es una tecnología de administración oral en la cual el núcleo de la tableta está recubierta a presión y permite una liberación programada (cronoterapia oral), independientemente de los alimentos o el pH (Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011; Allemand, 2021). La cronoterapia, consiste en la liberación del fármaco en función del tiempo, de modo que el fármaco se libera solo cuando se necesita de acuerdo con los ritmos circadianos del cuerpo, es decir permite una liberación pulsátil en lugar de liberación continua, la cual puede ser

beneficiosa para prevenir la tolerancia a ciertos fármacos y para reducir los efectos secundarios (Moodley *et al.*, 2011).

Es posible la administración de múltiples pulsos de uno o más fármacos con intervalos de tiempo predeterminados entre los pulsos, o para liberación de fármacos en el colón; si se incluye más de un medicamento, el perfil de administración puede ser diferente para cada API y se fabrica fácilmente utilizando equipos de producción convencionales, lo que minimiza la inversión de capital (Allemand, 2021).

Este diseño emplea una técnica de recubrimiento por presión (recubrimiento en seco), ya que la tableta está compuesta por un núcleo de fármaco activo (capa intermedia) que está rodeado por dos capas protectoras externas. El núcleo interno puede ser un fármaco único o una combinación de fármacos formulados para liberación inmediata o modificada (Moodley *et al.*, 2011). La capa externa de la tableta comprende una mezcla de cera hidrófoba y material quebradizo, esta combinación genera un tiempo de retardo antes de la liberación del fármaco activo, que es independiente del pH, posteriormente, la tableta interna libera el fármaco en forma de ráfaga o con un patrón de liberación controlada (Allemand, 2021).

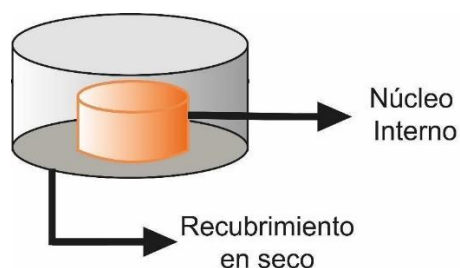


Figura 10. Diseño tableta Geolock.

Las características de liberación controlada del núcleo interno se pueden modificar para lograr el perfil deseado como puede ser una liberación de ráfaga después de un tiempo de latencia prolongado o una velocidad de liberación lenta después de un tiempo de retraso corto, también es posible la administración de fármacos específicamente a nivel colónico, en incluso es posible programar una liberación de múltiples (Allemand, 2021).

2.1.7. Core-in-Cup Devices

La tableta de núcleo en taza es un tipo de forma de dosificación de tableta que se compone de un núcleo de matriz en forma de disco que se comprime y se recubre para formar una taza alrededor del núcleo. Es decir, el sistema consiste en un núcleo de matriz en forma de disco revestido por compresión de la superficie y la circunferencia para formar así una copa alrededor del núcleo (ver Figura 11) (Moodley *et al.*, 2011; ElMeshad *et al.*, 2020).

El fármaco se libera de forma inmediata y sostenida simultáneamente desde la copa y el núcleo, respectivamente, por lo que es adecuado para la liberación secuencial de dos fármacos, ya sea para la doble liberación inmediata (IR) o liberación retardada (SR) de fármacos (ElMeshad *et al.*, 2020). Es posible proporcionar una liberación de fármaco de orden cero para fármacos solubles e insolubles en agua, el fármaco se libera de manera sostenida desde una superficie estable, al manipular el grado, la cantidad y el área de superficie expuesta de cualquier polímero hidrófilo o mezcla de polímeros que se erosionan constantemente con el tiempo, de forma que la tableta puede administrar una cantidad constante de fármaco a lo largo del tiempo (Moodley *et al.*, 2011).

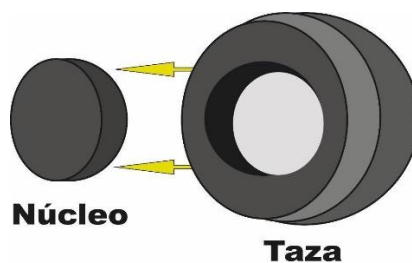


Figura 11. Diseño tableta Core in cup.

2.1.8. Dome Matrix

Es un dispositivo de matriz hinchable que consta de una base cóncava en un extremo y una base convexa en el otro extremo, donde es posible el ensamblaje de dos o más módulos elementales de liberación (ver Figura 12), por lo tanto, los patrones de liberación dependen de la forma en que los módulos se colocan o unen entre sí. Se puede lograr una multicinética e incluso es posible la administración de dos fármacos en una sola unidad, a una velocidad específica (Moodley *et al.*, 2011).

Estas tabletas tienen dos configuraciones: configuración vacía y configuración apilada. Donde en el primer diseño la base cóncava de un módulo se fija sobre la base cóncava de otro módulo creando un espacio / vacío entre los dos módulos. En el caso de la configuración apilada, la base convexa de un módulo se inserta en la base cóncava de otro módulo. Las bases cóncavas y convexas en sí mismas exhiben diferentes patrones de liberación, la base convexa libera el fármaco más rápidamente en comparación con la base cóncava, los comprimidos de matriz de domo muestran una mayor tasa de liberación de fármaco inicial en comparación con los comprimidos convencionales (Kaur, Arora and Ravi Kumar, 2019).

Esta tecnología demostró tener beneficios potenciales al proporcionar una liberación de fármaco flexible con el aumento de la cantidad de módulos en una unidad, esta tecnología tiene varias ventajas y un impacto significativo en el tratamiento de enfermedades agudas / crónicas que involucran múltiples vías de progresión, donde se necesitan múltiples medicamentos para bloquear el progreso de la enfermedad (Kaur, Arora and Ravi Kumar, 2019). Sin embargo, debido a la complejidad de este sistema de módulos, estas tabletas aún no son tan populares como otros sistemas de liberación controlada dada su complejidad del sistema que puede ser una deficiencia en términos de administración a los pacientes (Moodley *et al.*, 2011).

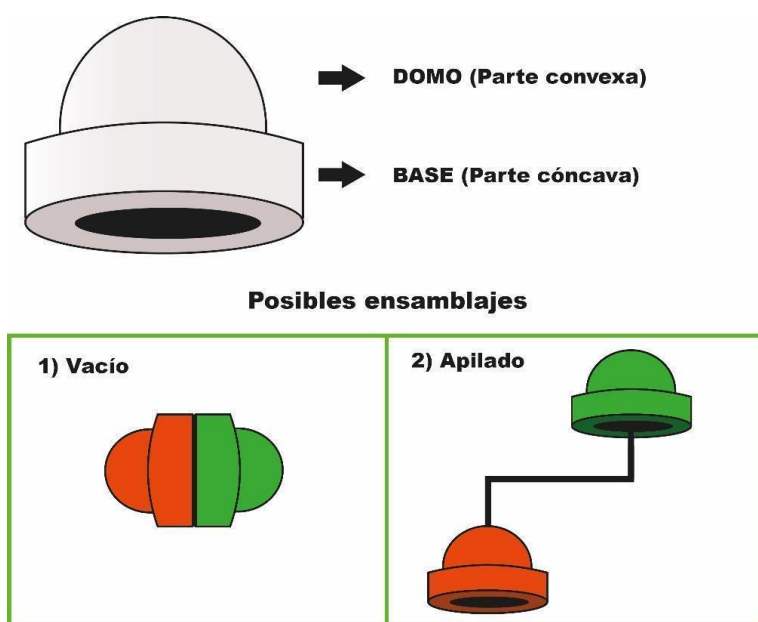


Figura 12. Diseños y posibles ensamblajes de la tableta Dome Matrix.

2.1.9. Donut

Los comprimidos recubiertos perforados tienen un orificio central y pueden estar formulados con excipientes solubles en agua (como Lactosa) para que así exhiban una velocidad de liberación de fármaco constante o ligeramente aumentada durante un periodo de tiempo corto (3-4 horas) (ver Figura 13). También es posible que sean formulados con un polímero insoluble en agua (como etilcelulosa) para que tengan una cinética de liberación prolongada (Kim, 2005).

Es posible evitar problemas de descarga de dosis, con tabletas recubiertas en forma de rosquilla (CDST) con cinética de liberación parabólica y de orden cero, al ser estas capaces de adaptarse a una amplia gama de solubilidades de fármacos. Sin embargo, una desventaja, es que la liberación del fármaco se ralentiza significativamente o incluso puede detenerse una vez que se colocan líquidos o alimentos viscosos en el orificio central de la tableta (Kim, 2005).

Kim CJ investigó la liberación de fármacos a partir de tabletas comprimidas sin recubrimiento que contenían un solo orificio central, donde se observó que las tabletas proporcionan una liberación de fármaco de orden cero para aproximadamente el 80-90% del fármaco, seguida de una menor tasa de liberación de fármaco. Así mismo, este diseño en forma de rosquilla con una abertura es capaz de proporcionar una liberación de fármaco de orden cero cuando se usan polímeros lentamente erosionables y la liberación del fármaco parabólico se logra al usar polímeros erosionables (Moodley *et al.*, 2011).

A medida que aumenta el tamaño del orificio central en la tableta, aumenta la velocidad de liberación del fármaco y la solubilidad del fármaco demostró ser inversamente proporcional a la duración de la liberación lineal del fármaco, por lo que el sistema es capaz de proporcionar una liberación de fármaco de orden cero para fármacos con solubilidades variables (Moodley *et al.*, 2011).

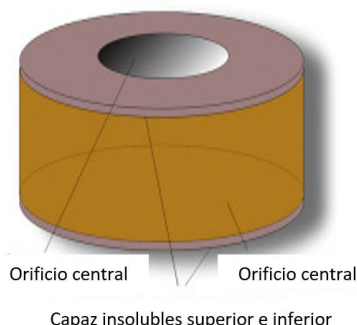


Figura 13. Diseño de Tableta Donut con un orificio central.

La producción de las tabletas se realizó vertiendo el polvo para cada capa, en una boquilla para comprimidos (10 mm de diámetro). Cada capa de polvo se pre comprimió y finalmente las 3 capas se comprimieron bajo 5000 libras de fuerza. Las tabletas de triple capa se perforaron luego con un taladro manual de alta velocidad (tamaño de orificio de 7/64") (Kim, 2005).

Las tabletas de este tipo comprenden uno o más polímeros entéricos, además de un fármaco y excipientes donde el polímero entérico debe ser sustancialmente hidrófobo, pero altamente soluble en un medio acuoso por encima de un pH de 5. Por lo tanto, las capas superior e inferior están compuestas por un polímero insoluble en agua que facilita evaluar su capacidad de liberación controlada de la tableta (Kim, 2005).

3. Diseño y Desarrollo de Sistemas Multicapa

3.1. Propiedades Físicoquímicas influyentes en la Liberación del Fármaco

El proceso de liberación de un fármaco inicia con la penetración del medio (líquido) en la matriz, seguido de la disolución del fármaco y finalmente su difusión (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010), Sin embargo, Muchos parámetros de un fármaco afectan el diseño de formulaciones de liberación modificada y la absorción del fármaco desde la formulación, por lo que es necesario considerar las diferentes características del fármaco al momento de elegir el fármaco a utilizar en la formulación.

La liberación incompleta de un fármaco afecta seriamente los efectos terapéuticos y la biodisponibilidad del fármaco (Jiang and Wang, 2011). Por lo que una formulación exitosa de una forma de dosificación de liberación controlada comienza desde la comprensión de las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo.

Dentro de las propiedades Fisicoquímicas a considerar se encuentran la Solubilidad (influye considerablemente en la velocidad de liberación del fármaco); Estabilidad (El fármaco en estado sólido se degrada a un ritmo mucho más lento que un fármaco formulado como suspensión o solución); Tamaño molecular y difusividad (La capacidad de un fármaco para atravesar la membrana está en función de su tamaño molecular o masa molecular); pKa e ionización del fármaco (la solubilidad del fármaco dependiente del pH es más significativa porque la absorción del fármaco tendrá lugar a través de todo el tracto gastrointestinal, con un gradiente de pH de 1 a 8, en consecuencia, el comportamiento de disolución cambia continuamente con el cambio en el valor de pH. Lograr la disolución independiente del pH es el principal desafío en el desarrollo de una forma de dosificación de liberación modificada); Coeficiente de partición (El coeficiente de reparto indica el carácter hidrófilo o hidrófobo de una sustancia, es decir su mayor o menor tendencia a disolverse); Tamaño de la dosis (Altas dosis presentan mayor probabilidad de toxicidad y efectos secundarios) como se muestra en la tabla 3 (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Kaur *et al.*, 2018; Murugesan *et al.*, 2020).

Tabla 3. Factores Fisicoquímicos que influyen en la liberación de un Fármaco de liberación sostenida / controlada

| Propiedad | Descripción |
|--------------------|--|
| Solubilidad | Fármacos con buena solubilidad acuosa y solubilidad independiente del pH es el candidato más deseable. |
| | Un fármaco con alta solubilidad muestra una liberación más rápida, mientras que los fármacos con poca solubilidad en agua a menudo muestran una liberación incompleta. |
| | Fármacos que tienen una solubilidad acuosa extrema no son adecuados porque es difícil controlar la liberación del fármaco de la forma de dosificación. |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | Fármacos altamente solubles en agua tienden a lixiviarse rápidamente, por lo que también son una mala elección. |
| | Fármacos con baja solubilidad son malos candidatos ya que presentan un problema de biodisponibilidad oral. Se busca una disolución más uniforme en lugar de reducir la velocidad de disolución. |
| pH | Los agentes activos deben ser eficaces por vía oral y estables en el medio del tracto gastrointestinal. |
| | Fármacos inestables en el pH gástrico se pueden desarrollar como una forma de dosificación de liberación lenta, retrasándola hasta que la forma de dosificación alcance el intestino. |
| Estabilidad | Fármacos que se metabolizan en la pared intestinal y muestran inestabilidad en el intestino delgado no son adecuados. |
| | El fármaco puede modificarse químicamente para formar un profármaco, que puede poseer diferentes propiedades fisicoquímicas. |
| Tamaño molecular y difusividad | El límite superior del tamaño molecular del fármaco para la difusión pasiva es de 600 Da. |
| | Fármacos de alto peso molecular muestra una cinética de liberación muy lenta cuando se libera por difusión a través de la membrana o matriz polimérica. |
| | Fármacos con un bajo peso molecular tendrán una liberación y absorción más rápida y completa. |
| pKa e ionización del fármaco | La forma ionizada de un fármaco es un mal candidato, ya que la tasa de absorción del fármaco ionizado es 3-4 veces menor que la de la forma ionizada. |
| | El pKa de los fármacos ácidos en el rango de 3,0 a 7,5 y de 7,0 a 11,0 para los fármacos básicos es ideal para una absorción positiva óptima. |
| | La liberación de fármacos ionizables debe programarse de acuerdo con las variaciones de pH en el TGI. |
| Coefficiente de partición | Los fármacos que tienen un coeficiente de partición bajo se consideran malos candidatos para la formulación en fase acuosa y los que tienen un coeficiente de partición más alto son candidatos pobres. |

| | |
|---------------------------|---|
| Tamaño de la dosis | No se usan agentes terapéuticos que necesiten grandes dosis, presenten vidas medias biológicas prolongadas, o sean fármacos muy potentes y no muestren una relación entre los niveles sanguíneos y la actividad biológica. Ej. fármacos que presentan una vida media de eliminación inferior a 2 h que se administran en grandes dosis. |
|---------------------------|---|

*('Drug delivery systems', 2015; Kaur *et al.*, 2018; Murugesan *et al.*, 2020)

3.2. Ciencia de Materiales en Sistemas de Liberación Modificada

Un producto farmacéutico a menudo contiene uno o más excipientes junto con la o las moléculas activas del fármaco, debido a que la mayoría de los agentes terapéuticos no tienen las propiedades físicas, químicas u organolépticas necesarias para fabricarse y administrarse por vía oral correctamente, por lo que se requiere la incorporación de ingredientes inactivos como lo son los excipientes, estos proporcionan beneficios específicos tanto para el proceso de fabricación como para el producto farmacéutico terminado (Mastropietro, Park and Omidian, 2017; Nyamweya, 2021).

Algunos de los excipientes por elección más comúnmente usados en tabletas multicapa son los polímeros, estos aun cuando ofrecen múltiples beneficios también es necesario el uso de otros que permitan mejorar las propiedades de la tableta para el perfil de liberación o durante su producción por lo que algunos otros excipientes usados son lubricantes, aglutinantes, colorantes etc. También hay excipientes que son usados específicamente para determinado tipo de formulación como lo son en el caso de tabletas osmóticas y flotantes que por sus características de liberación del fármaco requieren excipientes específicos como agentes osmóticos, potenciadores de la penetración y compuestos efervescentes, en el caso de tabletas bifásicas es necesario el uso de desintegrantes. La tabla 4 muestra los excipientes más comúnmente utilizados y su función.

Tabla 4. Excipientes utilizados en Formulaciones de Liberación Modificada

| <i>Excipiente</i> | <i>Función</i> | <i>Ejemplos</i> |
|------------------------------------|---|---|
| Vehículo de compresibilidad | Funciona como base de los principios activos y de los demás componentes de la formulación. Une el ingrediente activo al núcleo | Polímeros de celulosa (HPMC, HPC, CMC de sodio, etilcelulosa). Derivados de ácidos metacrílicos, de alcohol |

| | | |
|----------------------------|--|--|
| | <p>neutro sin pérdida de material, (API + excipientes), para dar una capa homogénea y uniforme.</p> <p>Materiales fisiológicamente inertes, tienen alta seguridad oral, y buena estabilidad.</p> <p>En formulaciones de liberación Modificada son ampliamente usados los Polímeros.</p> | <p>polivinílico, de ácidos láctico y glicólico (PLGA), almidones, ceras, de acetato de polivinilo, Oxido de polietileno PEO.</p> |
| Aglutinante | <p>Funciona como soporte, mejora la cohesión. También llamados adhesivos, ayudan a que los ingredientes en una tableta se mezclen juntos. Se utilizan para convertir los polvos en gránulos (granulación húmeda).</p> | <p>Aglutinante en seco: celulosa microcristalina</p> <p>Aglutinante de granulación en húmedo: almidón de maíz, PVP, copovidona, hidroximetilcelulosa, HPMC</p> |
| Diluyente | <p>Función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizados para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez.</p> | <p>Lactosa, carbonato de calcio, azúcares comprimibles, dextratos.</p> |
| Tensoactivo | <p>Aditivo neutralizante de las cargas, reduce el hinchamiento del polímero por hidratación de grupos de carga positiva.</p> | <p>Alquilarilsulfonatos, alcohol sulfatos, sulfosuccinatos, sulfosuccinamatos, sarcosinatos o tauratos.</p> |
| Agente antiestático | <p>Permite eliminar las cargas electrostáticas y facilitar el flujo de la formulación durante el proceso de fabricación.</p> | <p>Dióxido de silicio, talco, sílice coloidal, sílice precipitada, talco micronizado o no micronizado.</p> |
| Plastificantes | <p>Debilita las atracciones intermoleculares entre las cadenas poliméricas.</p> <p>El uso de plastificantes también puede afectar la velocidad de liberación del fármaco.</p> <p>Se incorporan para reducir la fragilidad y modificar las propiedades de plasticidad y elasticidad de la Película, proporciona una mejor flexibilidad de la membrana (uso en recubrimiento).</p> | <p>Ésteres de ftalato, ésteres de citrato.</p> <p>Polietilenglicol, propilenglicol (glicoles).</p> |
| Lubricante | <p>Previene, reduce o inhibe la adhesión o fricción de los excipientes. Ayuda a mejorar el flujo del producto durante el</p> | <p>Ácido esteárico, estearato de zinc o magnesio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio,</p> |

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| | proceso de formación de tabletas a alta velocidad. Facilita la compresión y expulsión de los comprimidos. No debe interactuar con el ingrediente farmacéutico activo del producto. | óxido de magnesio, estearato de calcio, glicéridos. |
| Colorante | Facilita la distinción entre capas, es irrelevante farmacéuticamente, no afecta al uso práctico ni al efecto. En ocasiones ayuda a mejorar la estabilidad de fármacos fotolábiles o sensibles a la luz. | Rojo o amarillo de Óxido de Hierro, dióxido de titanio, Amarillo #4 y#5, rojo #2 y#102 azul #3. Lacas insolubles en agua. |
| Potenciador de la penetración | Ayuda a acelerar la velocidad de hidratación del núcleo de la capa que contiene el fármaco. | Cloruro de sodio, lactosa, manitol, sorbitol, glucosa, sacarosa, fructosa. |
| Porógeno | Agente formador de poros, aumenta la permeabilidad a la humedad de la cubierta de la membrana. Mejora la velocidad de liberación del API, al aumentar la permeabilidad del revestimiento. | Glicerina, povidona, copovidona, propilenglicol, polietilenglicol, sales inorgánicas solubles en agua. |
| Efervescentes | Produce CO ₂ cuando entra en contacto con el contenido gástrico lo que le da a la dosis cierta flotabilidad. Útil en la formulación de tabletas con sistema flotante. | Bicarbonato de sodio, el ácido cítrico y el ácido tartárico. |
| Recubrimiento | Retrasa la interacción de la matriz con el medio de disolución, la tasa de hidratación del núcleo activo se ralentiza y reduce su superficie de liberación. Polímero de Recubrimiento: le confiere protección al comprimido, mejora la resistencia a la manipulación y la estabilidad durante su almacenamiento. Polímero de recubrimiento y acabado: mejora la presentación y es distintiva de la formulación, enmascara el gusto u olor desagradable. | Polímero de Recubrimiento: Copolímeros de metacrilatos, Opadry, HPMC, PVP Polímero de recubrimiento y acabado: Opaglos, PVP, alcohol polivinílico, HPMC, polietilenglicol. |
| Desintegrante | Aumenta la velocidad de liberación del fármaco y da el inicio al efecto terapéutico. Facilita la dilatación de la forma farmacéutica al entrar en contacto con el medio permitiendo la desintegración del comprimido. | Croscarmelosa de Sodio, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz. |

* (Conte *et al.*, 1993; Friedl and Schepky, 2002; Matthews *et al.*, 2006; Oury, Herry and

Hoarau, 2008; Senosian *et al.*, 2008; Zhu *et al.*, 2009; Yasuji *et al.*, 2010; ‘Drug delivery systems’, 2015; Zwyer, Alexander *et al.*, 2017; Kaur *et al.*, 2018; Das S R., Panigrahi B.B, 2019; Thakur *et al.*, 2021)

3.3. Materiales Poliméricos

Los materiales poliméricos juegan un papel importante como excipientes en la formulación de sistemas de liberación modificada, puesto que la mayoría de las preparaciones de liberación sostenida se basan en este tipo de materiales (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Moodley *et al.*, 2011). Un polímero se define generalmente como una macromolécula que se compone de una larga cadena de varias unidades repetitivas, denominadas monómeros, es decir, cada molécula de polímero consta de muchas partes con propiedades individuales debido a variaciones en la secuencia de unidades repetidas y la longitud de la cadena del polímero (Brady *et al.*, 2017; Deb *et al.*, 2019).

Estos son los ingredientes-portadores de los sistemas de liberación controlada y sostenida más utilizados, debido a su naturaleza y características que pueden jugar un papel clave e influir significativamente en el comportamiento de estos dispositivos, si se eligen correctamente, estos ofrecen muchos beneficios a la forma de dosificación, al ser capaces de múltiples funcionalidades incluyendo un vehículo de administración para una dosificación precisa, estabilidad y protección, características de liberación modificadas, administración dirigida e incluso absorción mejorada (ver Figura 14) (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

Los sistemas de liberación sostenida de depósito o matriz basados en polímeros mantienen la velocidad de liberación del fármaco durante un período de tiempo más largo y reducen la frecuencia de dosificación. El efecto de control de un material polimérico sobre la liberación de un fármaco depende de sus propiedades fisicoquímicas y la forma en que se mezcla durante la fabricación del sistema. Específicamente, el efecto se debe a las propiedades moleculares del polímero, como la naturaleza del monómero, el tipo y el grado de sustitución, así como aspectos al momento de la fabricación de la tableta como lo es el mezclado (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Maiti and Sen, 2017).

Debido a su amplio uso en aplicaciones farmacéuticas, los polímeros de grado farmacéutico deben cumplir con los estándares publicados en la Farmacopea y el Formulario Nacional de

los Estados Unidos (USP-NF) que establecen especificaciones de identidad, calidad y pureza para su uso en sistemas de administración de fármacos (Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

| Protección de medicamentos | Liberación Retardada | Liberación Modificada |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • De condiciones específicas dentro del tracto GI. • De humedad ambiental, aire y luz. • Protege al paciente del contacto involuntario con el medicamento. | <ul style="list-style-type: none"> • Liberación retardada hasta llegar a una región específica a lo largo del TGI para absorción o acción local. • Mantiene el fármaco en un sitio específico a lo largo del TGI. | <ul style="list-style-type: none"> • Actúa como membrana, barrera o matriz. • Puede acelerar la desintegración. |

Figura 14. Funciones de los Polímeros en sistemas de liberación Modificada.

3.4. Clasificación de Polímeros

Los polímeros se pueden clasificar de acuerdo a su composición química homopolímero (monómeros, que pueden ser de un tipo) o copolímero (monómeros de varios tipos); de acuerdo a su origen como naturales, sintéticos y semisintéticos. Estos materiales pueden hincharse o no, pueden ser porosos, no porosos, semipermeables, impermeables, erosionables, no erosionables, etc (ver figura 15) (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Brady *et al.*, 2017; Deb *et al.*, 2019).

Los polímeros naturales se pueden obtener a partir de compuestos naturales, pero pueden ser susceptibles a la contaminación microbiana cuando se exponen al ambiente externo, los polímeros semisintéticos son polímeros naturales modificados sintéticamente y los sintéticos se sintetizan completamente en el laboratorio (Brady *et al.*, 2017; Deb *et al.*, 2019).

Dentro de los polímeros naturales se encuentran los polisacáridos, estos tienen una diversa gama de aplicaciones en la industria farmacéutica, ya que tienen uso como agentes de recubrimiento, agentes emulsionantes y gelificantes, matrices poliméricas, en la formulación de tabletas. Sin embargo, estos son difíciles de controlar ya que pueden variar

según las condiciones ambientales, la ubicación y otros factores (Mastropietro, Park and Omidian, 2017; Deb *et al.*, 2019).

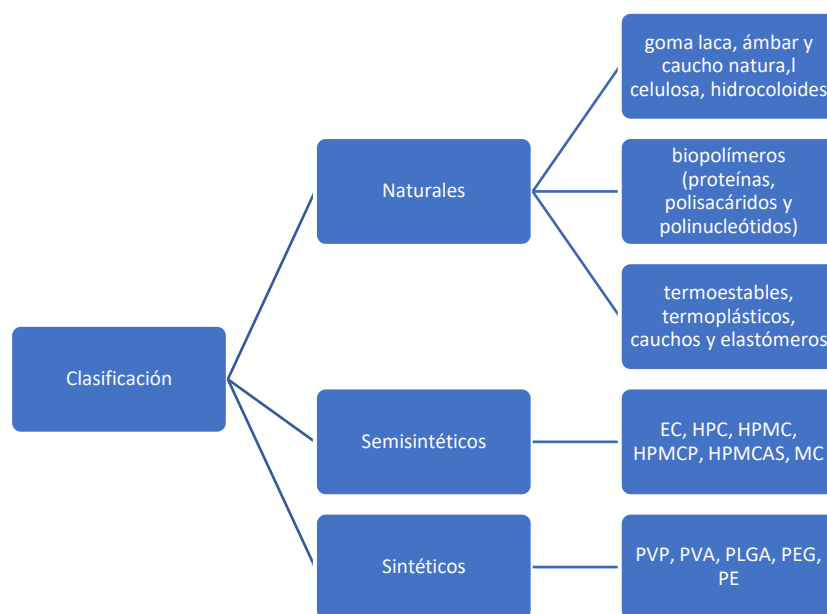


Figura 15. Clasificación de Polímeros de acuerdo con su Origen.

Los polímeros semisintéticos comercialmente importantes incluyen etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y metilcelulosa (MC) para aplicaciones farmacéuticas (Brady *et al.*, 2017).

Los polímeros sintéticos son hechos por el hombre mediante síntesis química a partir de monómeros. Poliacrilatos, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), poli(láctico- co-ácido glicólico) (PLGA), poli(etilenglicol) (PEG) y polietileno (PE) son ejemplos típicos de polímeros farmacéuticos sintéticos. Los polímeros sintéticos y semisintéticos tienen una ventaja potencial sobre los polímeros naturales debido a su consistencia y reproducibilidad en calidad y propiedades funcionales. Los polímeros sintéticos, se pueden controlar más de cerca para garantizar atributos de polímero consistentes a lo largo del tiempo (Brady *et al.*, 2017; Mastropietro, Park and Omidian, 2017; Kaur *et al.*, 2018).

3.5. Aplicaciones Farmacéuticas de los Polímeros

Los polímeros pueden controlar en gran medida la liberación del fármaco y la velocidad con que esta ocurre dependiendo de las propiedades del material (hinchamiento, erosión). Por otro lado, cuentan con una amplia variedad de funciones en formas sólidas de dosificación oral, no solo al facilitar el control de la velocidad de liberación de fármacos, sino como aglutinantes, desintegrantes y recubrimientos, características propias del tipo de polímero y estructura de cada uno (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Brady *et al.*, 2017). La tabla 5 muestra polímeros utilizados en formulaciones de tabletas multicapa comúnmente utilizados y sus características:

| Tabla 5. Tipos de Polímeros y sus Aplicaciones en la Formulación de Tabletás Multicapa | | | |
|---|--|-----------------|---|
| Tipo | | Polímero | Característica |
| Hidrófilo | Derivados de Celulosa (semisintéticos) | HPMC | Agente espesante, aglutinante, formador de película. Existen varios grados de viscosidad que van desde 4000 a 100 000 mPa. Presenta un patrón de liberación sostenida por dos mecanismos (difusión y erosión de la capa de gel). Permite controlar la liberación de fármacos hidrófilos e hidrófobos. Usado comúnmente en la matriz de la tableta Compatible con electrolitos y su viscosidad no cambia con el pH. se puede comprimir directamente. |
| | | HPC | Permite la liberación de fármacos en sistemas de administración oral controlada. Dependiendo el grado de polimerización se controla la viscosidad, los tipos de HPC |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------------|---|
| | | | <p>con más grados de viscosidad son usados en sistemas de liberación sostenida y de flotación gástrica.</p> <p>Usado comúnmente en la matriz de la tableta</p> |
| | | NaCMC | <p>Éter de celulosa</p> <p>Tiene propiedades gelificantes y de aumento de la viscosidad.</p> <p>Usado como aglutinante o formador de matriz.</p> <p>Su viscosidad depende del grado de sustitución y la concentración.</p> |
| | | MC metilcelulosa | <p>Éster metílico de celulosa.</p> <p>Exhibe propiedades de gelificación térmica, hay una amplia gama de grados de viscosidad (5-75.000 cP)</p> <p>Uso como aglutinante, agente de recubrimiento y desintegrante para tabletas, así como en tabletas de liberación sostenida.</p> |
| | Almidón (natural) | almidón pregelatinizado | <p>Aplicación como diluyente, desintegrante y aglutinante.</p> <p>Proporciona flujo, unión y compresibilidad mejorados.</p> |
| | Dextrinas | maltosa e isomaltosa | <p>Hidrólisis parcial del almidón.</p> <p>Polímeros biodegradables adecuados para la administración dirigida de fármacos.</p> |
| | Hidrocoloides | Goma de Guar | Permite formar soluciones viscosas o geles en ambientes acuosos. |
| | | Goma Xantana | Tienen capacidad para formar un gel viscoso se usa más comúnmente para |

| | | | |
|--|---------------------|--------------|--|
| | | goma arábica | retardar y prolongar la liberación del fármaco a lo largo del tiempo |
| | Carbómeros | Carbopol | <p>poli(ácido acrílico) reticulado de alto peso molecular.</p> <p>Usado comúnmente en la matriz de la tableta</p> <p>Se encuentran disponibles varios grados de carbómeros.</p> <p>Absorben agua fácilmente al entrar en contacto con ella, se hidratan y se hinchan.</p> <p>Uso como aglutinante y controla la liberación del medicamento activo, adecuado para procesos de granulación en húmedo y en seco.</p> <p>Aumenta el tiempo de residencia gastrointestinal y mejora la biodisponibilidad de los fármacos.</p> <p>las variaciones de pH del tracto gastrointestinal afectan su viscosidad.</p> |
| | Derivado de Quitina | Quitosano | <p>poli(aminosacárido), usado debido a su capacidad de hinchamiento y erosión, Útil en tabletas, microesferas flotantes y sistemas de administración de fármacos específicos para el colon.</p> <p>Usado comúnmente en la matriz de la tableta.</p> |
| | Hidrocoloide | alginato | <p>Polisacárido natural, genera rápidamente una solución viscosa al entrar en contacto con un medio acuoso y forma un gel.</p> <p>Útil en formas de dosificación oral de liberación controlada, tabletas de Matriz.</p> |

| | | | |
|-------------|----------------------|----------------------------|---|
| | Polivinilpirrolidona | Povidona | <p>Limitada únicamente por la viscosidad de la solución. Al ser no iónico, la viscosidad de la povidona en una solución acuosa no se ve afectada por el pH o la concentración de sales.</p> <p>Uso como aglutinante de granulación húmeda o agente potenciador de la disolución en formulaciones con fármacos poco solubles.</p> |
| | Poliéteres | Óxido de polietileno (PEO) | <p>Se emplea como aglutinante.</p> <p>Muestra un hinchamiento independiente del pH y tiene propiedades mucoadhesivas. Las películas de PEO exhiben buena lubricidad en condiciones húmedas.</p> |
| Hidrofóbico | Derivado de Celulosa | EC | <p>Se usa comúnmente como barrera de revestimiento, material de recubrimiento, aglutinante de tabletas de liberación controlada.</p> <p>No se hincha y es compatible con la mayoría de los plastificantes y sustancias formadoras de poros.</p> <p>Es posible ajustar la tasa de liberación de fármacos sin necesidad de perforar con láser (bomba osmótica).</p> |
| | | Acetato de Celulosa | <p>No tóxico, no irritante y biodegradable. Es resistente al calor y menos higroscópico.</p> <p>Uso como recubrimiento semipermeable en tabletas, especialmente en tabletas tipo bomba osmótica para la liberación controlada de fármacos sin necesidad de</p> |

| | | | |
|--|----------------------|------------------|--|
| | | | perforar un orificio en el recubrimiento, tienen una alta permeabilidad al agua y pueden ofrecer diferentes solubilidades según el pH. |
| | Polimetacrilatos | Eudragit L/S | Permite una liberación controlada en el intestino, se utilizan para recubrir tabletas, gránulos, etc. Farmacológicamente inactivos y tienen buena compatibilidad con la piel y las mucosas. Para recubrimientos y películas. |
| | | Eudragit FS | Se utiliza para la liberación controlada de fármacos en el colon. Para recubrimientos y películas. |
| | | Eudragit RS y RL | Se utilizan ampliamente en recubrimientos y películas de liberación controlada. Son insolubles a valores de pH fisiológicos y capaces de hincharse. Eudragit RL es más permeable que las películas Eudragit RS. |
| | Polivinilpirrolidona | Crospovidona | Superdesintegrante, facilita la desintegración de las tabletas, principalmente por hinchazón, con poca tendencia a formar geles. Mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles. |

* (Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013; 'Drug delivery systems', 2015; Brady *et al.*, 2017; Mastropietro, Park and Omidian, 2017; Kaur *et al.*, 2018)

3.6. Matrices poliméricas

Los sistemas de liberación sostenida de depósito o matriz basados en polímeros mantienen la velocidad de liberación del fármaco durante un período más largo y reducen la frecuencia de dosificación, los polímeros son los portadores de fármacos esenciales de los comprimidos de matriz multicapa y sus propiedades son un factor importante en el comportamiento de estos dispositivos (Moodley *et al.*, 2011; Maiti and Sen, 2017).

En el pasado, los polímeros que se empleaban principalmente para tales fines eran los hidropolímeros, mientras que los polímeros actualmente investigados varían desde matrices hidrofílicas (solubles) o hidrofóbicas (insolubles) que controlan la velocidad de liberación, principalmente por el tipo y proporción de polímero utilizado en las preparaciones, hinchados y no hinchados, porosos y no porosos hasta polímeros erosionables o no erosionables. Las matrices hidrófilas se dividen en aquellas que muestran un hinchamiento ilimitado y aquellas que muestran un hinchamiento limitado. Los polímeros más utilizados son los polímeros hinchables hidrófilos como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y poli (óxido de etileno) (PEO) o polímeros hidrófobos como etilcelulosa (EC) (Moodley *et al.*, 2011; ‘Drug delivery systems’, 2015).

Las tabletas multicapa de liberación controlada generalmente involucran una capa central de fármaco con polímeros hidrofílicos que está rodeada por capas de barrera que pueden estar formadas por polímeros hidrófobos, sin embargo, diferentes invenciones han ocupado en sistemas multicapas exclusivamente desde polímeros hidrofílicos hasta combinaciones de estos con polímeros hidrofóbicos, de forma que algunas combinaciones son una capa central hidrófila o hidrófoba con capas de barrera que se recubren a presión en las superficies de la capa central, esto deja expuestos los lados de la capa central, para un mayor control en la liberación del fármaco, así mismo para lograr una liberación de fármaco constantes posible cuando ambas capas de barrera son hidrófilas y la capa central es hidrófoba (Moodley *et al.*, 2011; Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013).

La difusión a través de la capa de gel puede ser demasiado rápida para fármacos altamente solubles en agua, por lo que puede ser necesario un polímero hidrofóbico como EC en combinación con la matriz hidrofílica. Todo esto dependiendo de las necesidades del diseño

como de las características del fármaco a formular y equipo y tecnología disponibles para su desarrollo (Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

De forma que los materiales poliméricos son uno de los materiales por excelencia que son utilizados para construir estas tecnologías y juegan un papel importante en el funcionamiento de estos sistemas especializados. La liberación de fármaco de la masa de polímero sólido se ve afectada por el entrelazamiento o desenredo de las cadenas de polímero y, en particular, por la velocidad de desprendimiento de las cadenas de polímero de la superficie de la matriz, lo que provoca cambios en la vía de difusión y finalmente la erosión del sistema (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Moodley *et al.*, 2011).

Algunos de los polímeros por sus características y propiedades fisicoquímicas son principalmente usados en la formulación de capas portadoras de fármacos o como capas barrera; como lo son HPMC polímero hidrófilo utilizado como portador de API, puede afectar el espesor y el crecimiento de la capa de gel. Para una liberación adecuada del fármaco, la cual se hidrata rápidamente para formar una capa gelatinosa que rodee la tableta. Las Gomas naturales (goma de guar, goma xantana, alginato de sodio) también se han utilizado como matrices hidrofílicas portadoras de API ya que tienen la capacidad de hidratarse e hincharse rápidamente en agua para formar una capa de gel. Otro polímero usado con el mismo fin es el Carbopol (Brady *et al.*, 2017; Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

Como capa de barrera es ampliamente usado la Etilcelulosa, la liberación del fármaco disminuye cuando la porosidad de la tableta se reduce debido a las altas fuerzas de compactación y al utilizar tamaños de partículas pequeños. Otros ejemplos de polímeros insolubles usados incluyen PVA con polivinilpirrolidona y copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RS), una mezcla polimérica para compresión directa es PVA (insoluble) y PVP (soluble en agua), que se conoce comercialmente como Kollidon. Otros polímeros usados en capas barrera son HPMC K4M, HPC, NaCMC, aun cuando son hidrofílicos, sin embargo, estos también son usados en capas barrera (Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013; Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

3.7. Matriz Hidrofílica

Las matrices hidrófilas están compuestas de fármaco disperso en un material hidrófilo, 46 con la capacidad de hincharse y se expandirse, con el tiempo, estas barreras hinchadas tienden a erosionarse y la superficie disponible para la liberación del fármaco aumenta lentamente (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010). Las capas con materiales hinchables, muestran una buena adherencia al núcleo y se hinchan al mismo tiempo, cubriendo toda la extensión de las superficies base de la tableta durante el proceso de disolución. Por lo que el mecanismo de liberación es controlado por difusión, mediante un acoplamiento de la relajación macromolecular del polímero y la difusión del fármaco, la cinética resultante depende de la relación relativa entre la relajación y difusión, sin embargo, estos dependen inicialmente de la velocidad a la que el agua puede entrar en la tableta (Conte *et al.*, 1993; ‘Drug delivery systems’, 2015).

3.7.1. Hinchazón ilimitada

En matrices constituidas por polímeros hidrofílicos ocurre una disolución eventual de una pequeña fracción del agente activo, seguida de hidratación y gelificación progresiva de macromoléculas, formando una capa de alta viscosidad que aumenta de espesor de la capa con el tiempo. Esta capa o barrera gelificada controla la penetración de agua al centro de la tableta por lo que, la liberación del fármaco es realizada por difusión y es relativamente independiente de las variables fisiológicas (‘Drug delivery systems’, 2015).

Por otro lado, factores de formulación son susceptibles de modificar la cinética de liberación del principio activo en este tipo de matrices hidrófilas como la concentración y viscosidad del agente gelificante, Fuerza de compresión, Naturaleza del diluyente y Acidificación de la matriz. Durante su fabricación de ser necesario granular, ésta debe realizarse con soluciones alcohólicas, evitando el uso de agua, que provocaría una gelificación indeseable, teniendo en cuenta las características higroscópicas de las sustancias formadoras de matriz, los comprimidos deben prepararse con una humedad relativa baja y envasarse en envases impermeables (‘Drug delivery systems’, 2015).

3.7.2. Hinchazón limitada

A diferencia de las matrices de hinchazón ilimitada, la matriz de hinchazón limitada se caracteriza por que la liberación del fármaco es controlada por la velocidad de penetración del medio en la matriz, este es el paso limitante. Sin embargo, la liberación del fármaco igualmente se da por difusión (Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

Los materiales muestran una hidratación muy lenta y con ello un hinchamiento limitado. Estas características son posibles debido a la presencia de enlaces físicos y/o químicos en la estructura del polímero, por lo que los polímeros empleados están en estado anhidro, necesita ser vítreo a temperatura corporal y relajar su estructura molecular en presencia de agua, para permitir una difusión cuantitativa del principio activo a través de la capa gelificante ('Drug delivery systems', 2015).

3.8. Matriz Hidrofóbica

Los comprimidos de matriz hidrófoba están compuestos por un fármaco dispersado homogéneamente en una matriz polimérica que no se hincha, disuelve ni erosiona con el tiempo en un entorno acuoso. Es decir, es la adición de un agente activo, que estará contenido en la matriz hidrofóbica y esta permanecerá intacta durante la liberación del API (ver Figura 16). La capa hecha de un polímero inerte tiende a agrietarse y desprenderse del núcleo central dentro de 1 o 2 h después de la inmersión en agua. Los polímeros empleados deben ser sólidos a temperatura ambiente y no fundirse a la temperatura corporal (Conte *et al.*, 1993; 'Drug delivery systems', 2015; Mastropietro, Park and Omidian, 2017).

Para este tipo de matriz son comúnmente usados los sistemas macroporosos ya que muestran la difusión del fármaco a través de los poros o canales de la matriz con un tamaño de 0.1 y 1 μ m (el tamaño del poro es mayor que el tamaño del API). O los sistemas microporosos, los cuales crean poros con un tamaño de 50 a 200 Å (ligeramente más grandes que la molécula). E incluso los sistemas no porosos, donde las moléculas del agente activo se difunden a través de la malla de la red (polímero) ('Drug delivery systems', 2015).

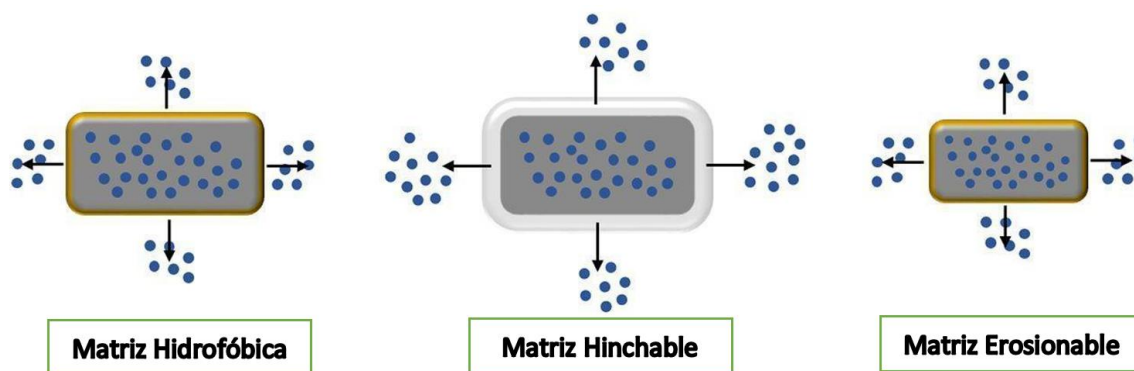


Figura 16 Mecanismos de Liberación de Tabletas.

3.9. Mecanismo de liberación del agente terapéutico

El grado de liberación del fármaco varía entre las formulaciones y se ve afectado por la estructura de la tableta y las propiedades de los materiales contenidos. Los mecanismos de liberación implican la desorción del o los fármacos adsorbidos, difusión a través de la matriz portadora o membrana polimérica que rodea el núcleo del fármaco, erosión de la matriz, o incluso la combinación de erosión/difusión; y la capacidad de respuesta a estímulos como la luz, los cambios de pH o la temperatura (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Maiti and Sen, 2017).

Los sistemas multicapa usualmente pueden hincharse, gelificarse, erosionarse y finalmente disolverse en el tracto gastrointestinal, la liberación del fármaco depende de la disolución y difusión sucesivas una vez que el medio de disolución penetra en la matriz, por lo que la penetración del líquido en la matriz es el primer, posteriormente la matriz de polímero se hincha y forma una capa de gel exterior durante el proceso de hidratación, el fármaco se disuelve y finalmente se difunde a través de la red hinchada, que eventualmente sufre erosión (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010).

Las propiedades de los polímeros, la estructura (red) y la morfología de la tableta influyen considerablemente en la liberación del fármaco y la velocidad de liberación. A medida que la cadena polimérica se hidrata más y el gel se vuelve más diluido, se puede alcanzar un mayor desenredo de la red polimérica, que finalmente permite la separación de la matriz gelificada (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Murugesan *et al.*, 2020).

Sin embargo, la liberación incompleta de un fármaco afecta seriamente los efectos terapéuticos y la biodisponibilidad del fármaco. Así mismo, la solubilidad del fármaco influye considerablemente en su liberación y en la velocidad de liberación, como se ha mencionado anteriormente. Otro factor a considerar es la viscosidad y la fuerza del gel, que con el uso de polímeros pueden influir en las tasas de hidratación, hinchazón y erosión de la matriz (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Jiang and Wang, 2011; Nyamweya, 2021).

3.9.1. Liberación por Hinchabilidad

Al exponerse a un fluido acuoso, las matrices hidrófilas absorben agua y el polímero comienza a hidratarse para formar una capa de gel, puede ocurrir un estallido inicial de fármaco. El agua infiltrada aumenta el espesor de la capa de gel. Al mismo tiempo, la capa externa se hidrata completamente y se disuelve o erosiona, cuando el agua llega al centro del sistema y la concentración del fármaco cae por debajo del valor de solubilidad, la tasa de liberación del fármaco comienza a reducirse. Al mismo tiempo, hay un aumento en el grosor de la capa de barrera y con ello aumenta el camino para la difusión del fármaco, lo que reduce la velocidad de liberación (ver Figura 16). Dos factores principales controlan la liberación, estos son la tasa de infiltración del medio acuoso en la matriz, y el proceso de relajación (hidratación, gelificación o hinchamiento) y la tasa de erosión de la matriz (Murugesan *et al.*, 2020).

3.9.2. Liberación por disolución

La liberación del fármaco del sistema de matriz puede caracterizarse como un fenómeno de transporte masivo y normalmente implica tres pasos, la penetración del líquido en la matriz, la disolución del fármaco y finalmente su difusión. El paso limitante de la velocidad de disolución de un fármaco es la difusión a través de la capa al medio acuoso (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Murugesan *et al.*, 2020).

Sin embargo, es posible controlar la disolución del fármaco al disminuir la velocidad de disolución de un fármaco en el medio GI, incorporando polímeros insolubles o polímeros de disolución lenta (útil con fármacos que son altamente solubles en agua) y recubriendo las partículas o gránulos del fármaco con materiales poliméricos de espesor variable

(Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013; Kaur *et al.*, 2018; Murugesan *et al.*, 2020).

3.9.3. Liberación de la matriz por difusión

Un fármaco se dispersa en la matriz polimérica para formar un sistema homogéneo, la difusión se produce cuando el fármaco pasa de la matriz polimérica al entorno externo. Al ser una matriz polimérica, esta se hincha y forma una capa de gel, que a su vez crea una barrera de difusión para el agua y las sustancias farmacológicas solubles. Las moléculas del fármaco se difunden a través de una membrana polimérica y finalmente la difusión se produce a través de los poros de la matriz polimérica o pasa a través de las cadenas poliméricas (Kaur *et al.*, 2018; Nyamweya, 2021).

La difusión muestra el movimiento de las moléculas del fármaco desde una región de mayor concentración a otra de menor concentración y la tasa de liberación normalmente disminuye en función del tiempo, ya que el agente activo al viajar una distancia mayor requiere un tiempo de difusión mayor para liberarse (Kaur *et al.*, 2018; Murugesan *et al.*, 2020).

Dependiendo de si un fármaco está rodeado por una membrana polimérica o distribuido a través de la matriz polimérica. La membrana limitadora de velocidad controla la difusión del ingrediente activo en el entorno circundante. La tasa de administración del fármaco permanece constante. En sistemas de reservorio no poroso, las moléculas del fármaco deben difundirse a través de la membrana polimérica, pero en los sistemas de reservorio microporoso, las moléculas del fármaco se liberan por difusión a través de microporos (Kaur *et al.*, 2018).

3.9.4. Liberación por erosión

El fármaco se distribuye homogéneamente por toda la matriz polimérica, se comprime con un vehículo de disolución lenta y a medida que la matriz polimérica se disuelve, se liberan moléculas de fármaco y este fenómeno se denomina liberación controlada por erosión. La erosión del gel contribuye a la liberación del fármaco, especialmente para activos poco solubles. Hay un frente de expansión, donde el polímero se hidrata y un frente de erosión, que a su vez la distancia entre estos dos frentes se denomina espesor de la capa de difusión.

Aquí, factores como la velocidad de penetración del medio de disolución en la matriz, el grado de porosidad, la presencia de aditivos hidrofóbicos, y la humectabilidad del sistema controlan la velocidad de liberación del fármaco (Kaur *et al.*, 2018; Murugesan *et al.*, 2020; Nyamweya, 2021).

3.10. Influencia del número de Capas en la liberación del fármaco

Uno de los principios de las tabletas multicapa consiste en crear un área de superficie constante para su liberación. Por lo que su diseño en capas retrasa la interacción del núcleo con el medio de disolución reduciendo la superficie disponible para la liberación del fármaco y limitando así la penetración del líquido, permitiendo administrar fármacos a un ritmo predeterminado y sostenido, al mismo tiempo que se mantienen sus concentraciones terapéuticamente eficaces en circulación sistémica por un tiempo prolongado (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Moodley *et al.*, 2011).

Estos sistemas multicapa constan de un núcleo de matriz activa y una o más barreras aplicadas durante la formación de comprimidos. Las barreras retrasan la interacción del núcleo con el medio de disolución (interacción del soluto activo con el medio de disolución) al reducir la superficie disponible para la liberación del fármaco al limitar la superficie disponible para la liberación del soluto y al mismo tiempo controlando la velocidad de penetración del disolvente a través de la matriz (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013).

El movimiento de las moléculas del fármaco se ve afectado considerablemente por la estructura del sistema y las barreras existentes, la solubilidad del fármaco, la estructura del comprimido y las propiedades de los polímeros influyen considerablemente en la liberación del fármaco, las velocidades de liberación y los mecanismos de liberación. Puesto que las capas minimizan y retrasan la interacción del entorno gastrointestinal con el núcleo activo, al disminuir el área de superficie disponible para la liberación del fármaco o al controlar la velocidad a la que el disolvente penetra en las capas (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010; Moodley *et al.*, 2011).

El peso y el grosor de las capas de barrera también desempeñan un papel fundamental en el comportamiento de liberación del fármaco ya que, al aumentar el peso de las capas de

barrera resulta en un retardo más eficaz de la liberación del fármaco, por lo que al manipular el peso y el grosor de las capas externas se puede lograr un perfil deseable de liberación de fármacos, complementando así su comportamiento farmacocinético, es posible alcanzar una velocidad de disolución constante de este tipo de dispositivo, ya que los patrones de disolución generalmente muestran un comportamiento de liberación dependiente de la difusión (Conte *et al.*, 1993; Moodley *et al.*, 2011).

También permite minimizar la liberación de ráfaga inicial y, por lo tanto, la liberación del fármaco se puede controlar a un nivel casi constante mientras las capas de barrera sufren erosión o hinchazón. Las capas una vez hinchadas sufren erosión a medida que pasa el tiempo, aumentando así el área de superficie que finalmente libera más fármaco. Así es posible obtener un perfil de liberación constante u otros tipos de patrones de disolución dependiendo de las características de los materiales empleados en la formulación. En cualquier caso, lo ideal es que el sistema se erosione por completo (es decir, no deje residuos en el tracto gastrointestinal después de que se libere toda la cantidad de fármaco) (Moodley *et al.*, 2011).

Modificar la liberación del fármaco de estos sistemas, el área de la superficie expuesta a un líquido puede restringirse mediante la adición de capas de barrera a uno o ambos lados de las tabletas (Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011). Por lo que algunos diseños consisten en tabletas de doble capa o tabletas de tres capas en las que solo una capa contiene el ingrediente activo (núcleo activo), mientras que una o dos capas de barrera (aplicadas sobre las bases del núcleo activo durante la formación de comprimidos) podrían modular adecuadamente la velocidad de liberación del fármaco. El control de la liberación está determinado principalmente por la composición de cada capa. En el caso de liberación bimodal implica dos fases de liberación, liberación lenta del fármaco al comienzo del procedimiento de disolución, seguida de una liberación más rápida en una fase posterior (Conte *et al.*, 1993; Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010).

La restricción del área de la matriz expuesta al medio de disolución puede conducir a un doble control en el rendimiento de liberación del sistema, por medio de la tasa de hidratación de la matriz y la consiguiente hinchazón y tasa de difusión que se reducen y la superficie a través de la cual el fármaco puede ser entregado (por difusión o erosión), a

medida que avanza la hinchazón, conducen a una linearización del perfil de liberación (Conte *et al.*, 1993).

En tabletas tricapa, el equipo de Efentakis *et al.*, reportó que las capas externas absorben líquido y se expanden creando una barrera hinchable, estas suelen actuar como barreras porque normalmente consisten en polímero puro (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010). Esto da como resultado un aumento sustancial en la vía de difusión de las moléculas del fármaco y, en consecuencia, disminuye la liberación del fármaco. Al mismo tiempo, la capa intermedia comienza a hidratarse y una fracción del fármaco se libera de esa capa, principalmente de la superficie lateral. A medida que avanzaba la hidratación, las capas continúan hinchándose y luego se fusionaron y formaron una masa de polímero sólido. Este desarrollo facilita el obstáculo del movimiento de las moléculas del fármaco y, además, disminuye su difusión (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010).

Otra importante observación reportada por Vlachou *et al.*, en su diseño de tableta tricapa una fase de gelificación inicial (donde la masa de gel se expande debido a la penetración del agua) durante la cual se notó cierta erosión inicial del polímero y se libera una fracción del fármaco, seguida de una segunda fase, donde, tras la hidratación completa de la masa de polímero, se fragmenta el gel previamente producido, lo que resultó en otro aumento en la tasa de liberación del fármaco (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010).

Al entrar en contacto con el medio de disolución, las matrices de polímero hinchables forman una masa gelatinosa viscosa. A medida que avanza la hidratación, la droga atrapada se disuelve y se difunde a través de la red hinchada, que después de un tiempo sufre erosión. En los comprimidos de tres capas, las capas externas cubren el núcleo del comprimido y normalmente actúan como barreras, con el tiempo, se hidratan, se hinchan y, como resultado, dificultan la disolución y liberación del fármaco. Al final del proceso, tienden a erosionarse y la superficie disponible para la liberación del fármaco aumenta lentamente (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010).

Otro artículo de Efentakis *et al.*, en el cual reportaron la liberación total del fármaco de los comprimidos de dos y tres capas difería sólo en pequeña medida, ya que las formulaciones de dos capas mostraron una liberación total ligeramente mayor, debido a que la misma cantidad de fármaco está incrustada en dos en lugar de tres capas. Por tanto, en el último

sistema, las moléculas de fármaco tienen que superar una barrera de polímero más que obstruye su movimiento y también requiere que el fármaco viaje una distancia más larga para difundirse (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010).

Cuando las tabletas entran en contacto con el líquido, todas experimentaron una rápida hidratación debido a la rápida penetración del líquido y las capas hinchadas-expandidas se fusionaron creando una masa de polímero bastante sólida. Las formulaciones de dos capas mostraron una liberación total ligeramente mayor, la liberación del fármaco, inicialmente, implica la difusión continua desde el área externa hidratada. A medida que pasa el tiempo, las capas hinchadas se fusionan y la aparente liberación de la masa de polímero formada se ve afectada por el entrelazamiento o desenredo de las cadenas de polímero, los cambios en el área de superficie disponible (Efentakis, Naseef and Vlachou, 2010).

4. Producción de Tabletas Multicapa

La fabricación de productos farmacéuticos ha experimentado un cambio radical en las últimas dos décadas. Los rápidos avances en tecnología y procesos de producción han llevado a las empresas a aumentar su eficiencia y producción, tanto cuantitativa como cualitativamente (EP NEWS BUREAU, 2018). La fabricación de tabletas multicapa es un gran desafío y requiere una selección cuidadosa de los excipientes y la optimización de los parámetros del proceso y las condiciones de formulación (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021). La producción de tabletas multicapa consiste en compactar secuencialmente capas de diferentes formulaciones de medicamentos una encima de la otra (Rowe and Nikfar, 2017). Como se muestra en la Figura 17:

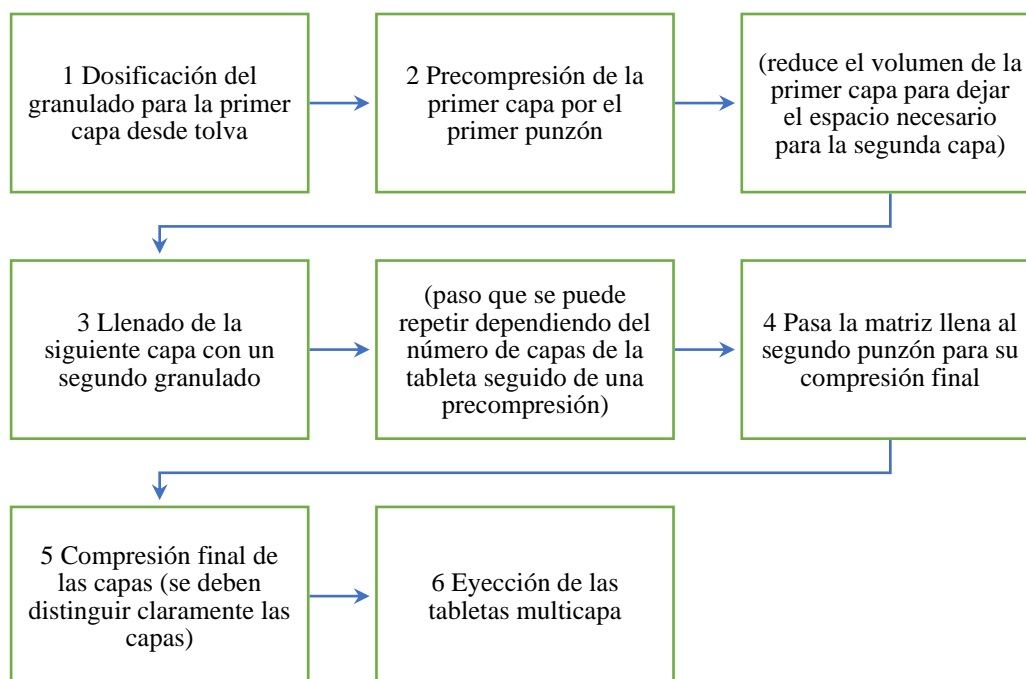


Figura 17 Pasos para la fabricación de Tabletas Multicapa

*(S. More, 2018; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

4.1. Propiedades de los materiales: Compresibilidad, Compactibilidad, Deformación elástica y plástica

Los excipientes seleccionados para el diseño y fabricación de tabletas multicapa deben tener buena fluidez, compresibilidad, compactibilidad y capacidad de formación de

tabletas, por lo cual es indispensable el considerar las propiedades de cada uno de los excipientes involucrados en la formulación (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021). Las propiedades de los materiales, como la plasticidad, la fragilidad y la viscoelasticidad, tienen un impacto significativo en el proceso de compresión, además, la porosidad, la forma de los gránulos y la morfología influyen significativamente en el proceso de compresión (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Singh *et al.*, 2021).

La compresibilidad y la fuerza de rotura de la tableta dependen de la naturaleza del API, los excipientes y los parámetros de compactación. Cada capa en la formulación de tabletas multicapa debe exhibir una reducción de volumen suficiente y la capacidad de formar una forma sólida mecánicamente fuerte y coherente. Por lo tanto, los materiales deben caracterizarse por una buena compresibilidad (capacidad de una sustancia para reducir el volumen bajo presión) y Compactabilidad (capacidad de las sustancias en polvo para convertirse en tabletas) (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Singh *et al.*, 2021).

Para una compresión adecuada los materiales deben exhibir propiedades plásticas y sufrir una deformación permanente, además de exhibir un cierto grado de fragilidad mediante el uso de materiales quebradizos, que darán suficiente fuerza a la unión interfacial entre las capas para resistir los golpes mecánicos durante la producción, el empaque y el envío (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

La deformación por plasticidad y fragilidad del material tiene un papel importante en el proceso de compresión, puesto que la plasticidad no afectaría el proceso de compresión siempre que la elasticidad del material plástico no sobrepase el límite de adherencia, esta es la diferencia entre la elasticidad de los materiales entre cada una de las capas a compactar, el cual al ser minimizado permite producir tabletas fuertes. De lo contrario, el desajuste en la recuperación elástica induce el cizallamiento de la tableta por la tensión ejercida en la interfaz, lo que provoca un problema de delaminación de la tableta (Zhang *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2021).

Materiales como fosfato dicálcico (frágil), celulosa microcristalina (elástico), juegan un papel central. Puesto que, durante la compresión, los materiales frágiles (fosfato dicálcico, lactosa) tienden a fracturarse y llenar los vacíos, por el contrario, los materiales dúctiles, como la celulosa microcristalina y el almidón de maíz, tienden a sufrir deformaciones. La

compactación de un material predominantemente dúctil es el resultado de la deformación plástica siempre que la tensión desarrollada por la recuperación elástica no exceda la fuerza de unión (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010).

Tabletas multicapa preparadas con materiales quebradizos, en cada capa individual, mostraron una mayor fuerza de unión interfacial en comparación con otros materiales plásticos como la celulosa microcristalina. Por lo que en diferentes artículos se ha recomendado del uso de materiales con diferentes propiedades en las capas individuales, en una proporción equilibrada de material frágil y dúctil, (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio) o mezclas binarias de materiales plásticos/elásticos/quebradizos, que minimizan el desajuste elástico entre las capas adyacentes dentro de los comprimidos multicapa (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Singh *et al.*, 2021).

Las tabletas reportadas en el artículo de Bellini et al., con materiales plásticos en la segunda capa (Methocel K15M y Starch1500) presentaron patrones de adhesión de capa similares, dependiendo de la composición de la primera capa, en cambio combinaciones con materiales plásticos en la primera capa tuvo una mayor adherencia de capa que con materiales frágiles (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

La fuerza de unión interfacial más débil se observa cuando se incorporan materiales plásticos en cada una de las capas individuales. Además, cuando los materiales utilizados en la formación de la primera capa son más elásticos, la tensión introducida en el sistema debilita la resistencia de las tabletas multicapa y conduce a la delaminación al desprenderse del troquel. La falta de flexibilidad de los materiales quebradizos reduce significativamente la deformación y fractura de las partículas en la primera capa de tabletas y, por lo tanto, se obtiene una porosidad y un área superficial adecuadas para facilitar el enclavamiento mecánico entre las partículas en cada capa individual (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

4.2. Cantidad de agua en la Mezcla

La interacción agua-polvo es uno de los factores más importantes a considerar, ya que afectan las propiedades mecánicas tanto del polvo suelto como de los comprimidos; Zhang et al., evaluó y reportó que las tabletas hechas de polvo con un 10.9% de contenido de agua

(% de agua más alto) son las más débiles entre las formulaciones, tabletas con altos contenidos de agua (8.3% al 9.7%) presentaron compactabilidad reducida. En cambio, la resistencia interfacial de la tableta aumenta con el aumento de la presión de compresión y el contenido de agua es relativamente bajo (4,2% y 6,0%). Concluyeron que tabletas hechas de polvos con un contenido de agua del 6.0% tienen la fuerza interfacial más alta (Zhang *et al.*, 2017).

4.3. Compresión de Tabletas Multicapa

El proceso de compactación de una tableta consiste en una secuencia de compresiones para producir una tableta multicapa, primero se comprime una capa, seguida de las capas subsiguientes (ver Figura 18). El material de la primera capa se agrega a la matriz y se aplica una fuerza de compactación de la primera capa (precompactación). Se agrega el material de la segunda capa al troquel (encima de la primera capa), y se aplica una fuerza de compactación para la segunda capa, para formar la tableta (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Rowe and Nikfar, 2017).

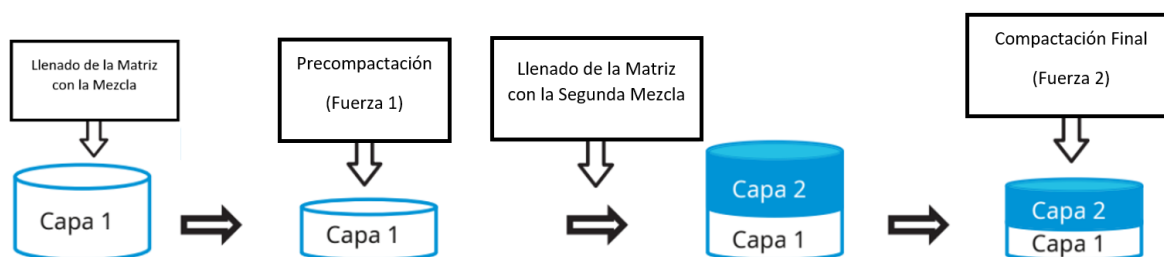


Figura 18. Proceso de Compactación de tableta Bicapa.

El proceso de compactación se puede dividir en dos eventos distintos: compactación de la tableta y relajación de la tableta, la fabricación de tabletas multicapa robustas, deben poseer interfaces fuertes, que permitan maximizar la adhesión de la capa durante la compactación y / o minimizando las tensiones interfaciales durante la relajación de la tableta (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

La adición de un segundo evento de compactación al proceso de compresión de tabletas multicapa introduce un grado adicional de complejidad. En los últimos años se ha buscado establecer relaciones entre los factores experimentales, las propiedades del material usado y

las condiciones de fabricación, que en conjunto permiten el control de problemas recurrentes en la producción de tabletas multicapa como lo son la delaminación, desajuste elástico, factores críticos de intensidad del estrés, tensiones, deformaciones térmicas, el sondeo de propiedades mecánicas, incluidas las evaluaciones de los niveles de lubricante, las fuerzas de compactación, fuerza de la interfaz de la tableta (Zhang *et al.*, 2017; Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

4.3.1. Precompresión

La fuerza de compresión de la primera capa usualmente es una fuerza de precompresión relativamente baja con el fin de minimizar la mezcla entre la primera y la segunda capa, para reducir el volumen, proporcionar una superficie uniforme a la par de alisar la superficie de la primera capa y generar un espacio para depositar el material de la segunda capa (Zhang *et al.*, 2017; Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

Una precompresión con poca fuerza se ha visto favorable para una mejor adherencia entre las capas, ya que la capa precomprimida permite que se produzca el entrelazamiento (unión) de partículas durante la compresión final. Las fuerzas de precompresión generalmente se encuentran en el rango de 2-18 KN (Zhang *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2021).

La aplicación de una mayor fuerza de compresión tiende a aumentar la resistencia de la tableta y a disminuir la rugosidad de la superficie, sin embargo al alisar la superficie de la capa inicial, las tabletas multicapa tienden a delaminarse al limitar la adherencia intermolecular entre capas adyacentes, por lo que una presión de compactación excesiva de la primera capa da como resultado una insuficiente rugosidad para la interacción entre capas y conduce, en consecuencia, a fallas durante la fabricación de tabletas, este efecto es particularmente pronunciado con materiales caracterizados por una alta compactabilidad, como la celulosa microcristalina (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019; Singh *et al.*, 2021).

Usualmente a mayores presiones de compactación hay una mayor cantidad de energía disponible para la interacción de partículas y la unión de estas por fusión, sin embargo, el aumento de la presión de compactación principal determina un aumento lineal de la adhesión interfacial cuando se emplean materiales plásticos en la primera capa. Esto

permite que la segunda capa se adhiera a la primera con mayor facilidad y con ello el enclavamiento mecánico aumentaría la unión entre capas (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010). En cambio, Bellini et al., observó una tendencia opuesta cuando la primera capa está compuesta de materiales quebradizos debilita la interfaz de la tableta (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

La compactación de la primera capa determina el grado de rugosidad superficial de la primera capa, cuanto mayor sea la fuerza de compresión de la primera capa, menor será la rugosidad de la superficie, lo que dará como resultado una adherencia reducida con la segunda capa (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010). En cambio Zhang et al., reportó un aumento en la rugosidad de la superficie de la capa precomprimida y con ello mejoró significativamente la resistencia de las tabletas hechas con materiales plásticos así mismo con una superficie con mayor rugosidad aumentó el área de contacto entre las capas (Zhang et al., 2017).

4.3.2. Fuerza de Compresión Final / Dureza

La fuerza de compresión determina la fuerza y la adhesión interfacial entre las capas, lo que contribuye a la integridad mecánica de las tabletas multicapa, con ello afecta la interacción interfacial y la adhesión entre las capas, puesto que estas requieren una cierta cantidad de rugosidad superficial de la capa inicial para que las partículas se entrelacen y se adhieran a la segunda capa y así sucesivamente. Sin embargo, a medida que se reduce la rugosidad de la superficie de la primera capa, el área de contacto de la segunda capa se reduce significativamente en la interfaz y debilita la adhesión. Inmediatamente después de la compactación final, la última capa comprimida puede liberar energía elástica almacenada de manera desigual, lo que puede producir grietas en la tableta e incluso eventualmente debilitar la interfaz de la tableta (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

Las fuerzas de compactación más altas alisan la superficie en mayor grado, dando como resultado parámetros de rugosidad más bajos, al mismo tiempo Rowe et al., encontró que la fuerza de fractura, determinada por un probador de aplastamiento axial, disminuye a medida que aumenta la fuerza de compactación de la primera capa (precompresión) (Rowe and Nikfar, 2017).

Además la fuerza de compresión impacta directamente en la velocidad de liberación de la tableta, que se ve afectada por la fuerza de compresión, la velocidad de liberación y el tiempo de retardo dependen de la fuerza de compresión y disminuye la velocidad de liberación del fármaco al aumentar la fuerza de compresión de la tableta, por lo que la dureza de la tableta juega un papel importante en la formulación (Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013).

4.3.3. Velocidad del troquel

La velocidad de la plataforma giratoria y la fuerza de compresión son dos parámetros críticos principales para la compresión de la primera, segunda y tercera capa de la tableta. La resistencia al aplastamiento de la tableta se mejora aumentando la fuerza de compresión, (Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, 2013). Vaithiyalingam y Sayeed describieron que el grado de densificación y la resistencia a la compresibilidad dentro de la cavidad del troquel se vieron afectados por la presión de compactación y la velocidad del punzón. Se demostró que el aumento en la velocidad del punzón entre 50 y 500 mm/s disminuyó la reducción de la porosidad en capas individuales (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010). Por lo que, la velocidad del punzón también afecta significativamente la compactabilidad y la resistencia a la compresibilidad en el troquel (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021; Singh *et al.*, 2021).

4.3.4. Tiempo de permanencia

El tiempo de permanencia es el tiempo de contacto entre el cabezal del punzón y el rodillo de compresión; este es un factor que también se considera como crítico y debe determinarse en cada etapa de compresión para minimizar la posibilidad de separación de capas y taponamiento (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021). Tanto Bellini *et al.*, como S. More *et al.*, observaron que a una velocidad de rotación más baja da como resultado un tiempo de permanencia más largo y una mejor consolidación de las capas de la tableta. En cambio, si es muy corto el tiempo de permanencia de la primera capa, resulta en un aumento de porosidad, tendencia a capping y problemas de dureza (S. More, 2018; Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

4.3.5. Friabilidad

La resistencia al aplastamiento indica la resistencia de la tableta, los valores de friabilidad proporcionan una medida de la debilidad de la tableta. Agiba et al., reportó que esta aumenta gradualmente al aumentar la velocidad de la torreta (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

4.3.6. Delaminación y “Capping”

Los comprimidos multicapa son propensos a la delaminación ya que son susceptibles de separarse a lo largo de la interfaz en dos capas individuales durante la compactación. Las fracturas de tabletas se clasifican típicamente en dos grupos: laminación y capping (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Rowe and Nikfar, 2017; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

El fenómeno de delaminación refiere a cuando las grietas internas en una o más de las capas de la tableta debilitan su resistencia, es la eliminación parcial o completa de una capa de la tableta, mientras que la laminación es la separación de una tableta en dos o más capas distintas, ocurre cuando una parte superior de una tableta se separa del resto del cuerpo de la tableta (Rowe and Nikfar, 2017).

La delaminación puede ocurrir durante los procesos de fabricación, manipulación en operaciones unitarias, acondicionamiento e incluso el almacenamiento y manejo a largo plazo (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019). Por lo que, la delaminación de tabletas representa el principal desafío de fabricación, que puede ocurrir durante los procesos de fabricación, la falla se observa generalmente en la interfaz entre las capas como resultado de una insuficiente adhesión de las capas (Rowe and Nikfar, 2017).

La tendencia a delaminarse generalmente se estima midiendo la resistencia del comprimido a una tensión aplicada en la interfaz de la capa donde se observa cuidadosamente la fuerza de rotura de la tableta y la propensión de la tableta a la delaminación (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

Las fuertes fuerzas de fricción de la pared del troquel no permiten que el material en contacto con la pared del troquel se relaje en la misma medida que el material más alejado de la pared del troquel, creando una tensión no uniforme, cuando se comprime otra capa de

material encima de dicha base, se intensifica la falta de homogeneidad de los gradientes de energía de deformación en toda la tableta, lo que conduce a una disipación desigual de la energía elástica almacenada en la interfaz. La recuperación elástica resultante del proceso de compactación tiene un efecto negativo en las uniones de la tableta al causar tensiones internas y promover la ruptura de la unión (Rowe and Nikfar, 2017; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

Los gradientes de energía de deformación a través de la interfaz de una tableta se agravan durante la expulsión de la tableta. Así mismo, cuando se expulsa una tableta, los polvos se expanden en dirección radial, si la tableta multicapa está compuesta de materiales que poseen diferentes propiedades elásticas, es probable que esas dos capas se expanden a diferentes velocidades y en diferentes grados, que en conjunto con el hecho de que es probable que las dos capas también hayan acumulado diferentes niveles de tensiones residuales en la pared después de la descarga, como resultado provoca un aumento en la tendencia de las tabletas a fracturarse y delaminarse (Rowe and Nikfar, 2017; Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

4.3.7. Tipo de punzón

Otro factor que ha sido analizado es el tipo de punzón para la compresión de tabletas multicapa; Zhang et al., utilizó punzones curvos (es decir, punzones convexos y cóncavos) durante el proceso de precompresión, estos han demostrado dar comprimidos más fuertes en comparación con comprimidos realizados con punzones planos, esta característica se observó más pronunciada cuando se aplican altas presiones en las compresiones finales (Zhang *et al.*, 2017).

Debido a que, al usar punzones planos, la región del borde exterior estaba menos comprimida en comparación con la capa precomprimida usando punzones cóncavos, de modo que el material en la región del borde exterior puede formar uniones más fuertes con las capas adyacentes en la compresión final. La buena adherencia en el borde exterior de la tableta previene la propagación de grietas y, en consecuencia, mejora la resistencia interfacial de la tableta. Así mismo, entre los punzones cóncavos y convexos se observó que el punzón convexo condujo a una mayor resistencia interfacial que el punzón cóncavo (Zhang *et al.*, 2017).

4.4. Fuerza Interfacial

La interfaz entre capas de la tableta hace referencia al límite entre la primera y la segunda capa de la tableta y generalmente es la porción más débil de la tableta. Por lo que una adecuada precompresión para la primera capa es fundamental, ya que influye en la resistencia interfacial y la adhesión entre las dos capas, lo que da como resultado un gran impacto en la atracción mecánica entre las capas de la tableta. La fragilidad de esta zona en una tableta multicapa es independiente de que la primera y la segunda capa estén compuestas o no del mismo material. La aplicación de múltiples fuerzas de compresión y la creación resultante de nuevas interfaces influyen drásticamente en la unión de partículas dentro de la tableta (Rowe and Nikfar, 2017; Singh *et al.*, 2021).

Determinar la fuerza de compresión es fundamental para determinar la rugosidad superficial de la primera capa, que se refleja en la fuerza de unión interfacial entre capas. Las interfaces que poseen un mayor grado de rugosidad son más fuertes, por lo que requieren mayores fuerzas para fracturar la tableta en comparación con las tabletas con interfaces más suaves. Estas asperezas en la superficie de la primera capa proporcionan sitios para que las partículas de material de la segunda capa se aniden o se entrelacen, lo que no solo aumenta el área de contacto entre las partículas de la segunda capa y la superficie de la primera capa, sino que también promueve el acomodo mecánico de partículas (Rowe and Nikfar, 2017; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

La unión adecuada solo se obtiene cuando la primera capa se comprime con una fuerza de compresión baja, de modo que esta capa aún pueda interactuar con la segunda capa durante la compresión final de la tableta. Por lo que uno de los principales problemas asociados a la fabricación de tabletas multicapa es la falla que se observa generalmente en la interfaz entre las capas, como resultado de la insuficiente adhesión de estas. Además, si la capa inicial era más elástica, el estrés y la tensión producidos en todo el sistema como resultado de la compresión, conducen al deterioro de la resistencia de la tableta, esto puede hacer que se rompa la unión entre las dos capas en la interfaz de la tableta bicapa, lo que afecta directamente la adherencia de las capas (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019; Singh *et al.*, 2021).

Bellini et al., analizó la fuerza entre las capas y la adhesión entre estas, se midió con un dispositivo de prueba de cizallamiento hecho a la medida, colocaron en un soporte la tableta por medio de un micrómetro, y la primera capa se expuso al punzón superior, la posición de la tableta se mantuvo fija con un tornillo y ligeramente apretado, lo que garantiza una tensión radial baja y reproducible en la interfaz de la tableta (ver figura 19). El ensayo de tracción se realiza mediante la aplicación de una fuerza de tracción sobre la tableta, midiendo la fuerza necesaria para separar la tableta en sus respectivas capas (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

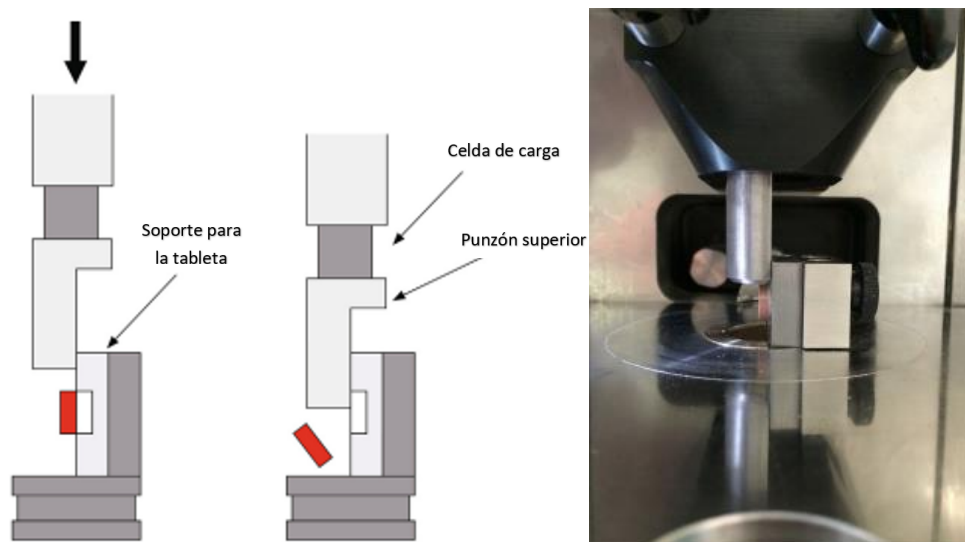


Figura 19. Dispositivo diseñado para evaluar la fuerza interfacial en tabletas Multicapa.

El estudio evaluó diferentes combinaciones de excipientes a través de un diseño compuesto central de experimentos, la tendencia a la delaminación de tabletas bicapa mediante la medición de la adhesión de sus capas. Donde encontraron que las características del material fueron críticas para la calidad del producto final, ya que la elasticidad y las diferencias en la recuperación elástica promovieron la delaminación de los comprimidos, con el aumento de la presión también generó un mayor rebote elástico (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

La presión de compactación principal y la velocidad de rotación de la torreta resultaron ser los parámetros más importantes, la presión de compactación principal también influyó en la adherencia de las capas en el caso de formulaciones con materiales frágiles, en cambio la

interacción entre la precompactación y la velocidad de rotación de la torre determinó un impacto positivo en la adhesión de las capas (Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

4.5. Impacto del tamaño de granulado / partícula en la Fuerza Interfacial

Se demostró que la primera capa que usa un polvo grueso (es decir, partículas grandes tamaño) tenía una superficie interfacial más rugosa, el aumento de la rugosidad interfacial facilita las interacciones de las partículas entre capas, mejorando estas interacciones y dando como resultado una mayor Fuerza en la interfaz, la retención de la porosidad del material en los bordes de la tableta afectó significativamente la resistencia interfacial (Zhang *et al.*, 2017).

4.6. Orden de la secuencia de capas

Experimentalmente, es preferible comprimir primero la capa con la dosis de fármaco más baja. Sin embargo, hasta ahora, no hay prensas de tabletas disponibles que puedan comprimir con precisión la primera capa con bajo contenido de fármaco. También es preferible utilizar materiales con mayor tendencia a la fragmentación para formular la primera capa, y materiales con mayor capacidad de deformación elástico-plástica en la formulación de otras capas. Cuando la primera capa tiene baja porosidad, la unión con la segunda capa se hace más difícil debido a que la resistencia de la primera capa es mayor que la resistencia de la interfaz de la tableta (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

4.7. Relación de peso de las capas

La relación entre las capas individuales y la secuencia de sus arreglos juega un papel clave en la reducción del potencial de capping y delaminación entre las capas que conforman la tableta (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021); puesto que el peso de las dos capas no siempre es el mismo usualmente hay una variación significativa en la relación de pesos en algún momento debido a un flujo no uniforme de gránulos, llenado incompleto de la matriz o atasco del punzón debido a finos excesivos en la mezcla final, por lo que es un parámetro que debe controlarse cuidadosamente durante la compresión de las tabletas multicapa (S. More, 2018; Singh *et al.*, 2021).

Cuando se usan diferencias entre los pesos para cada capa, usualmente van de 1:1, 1:2 o incluso 1:3 en casos excepcionales entre las capas de la tableta, estas diferencias de

composición entre las capas pueden llegar a dificultar el proceso de división homogéneo de la tableta, lo cual puede llegar a ser un inconveniente en el uso de este sistema de administración oral. Sin embargo, hacer que el peso de la segunda capa sea constante con el de la primera capa es un desafío a abordar en el diseño de tabletas multicapa (Cunha-Filho, Gelfuso and Gratieri, 2020; Singh *et al.*, 2021).

Para obtener una aceptable uniformidad de contenido del fármaco, la capa con la dosis de fármaco más baja debe comprimirse primero. Por lo tanto, es preferible tener un cierto nivel de similitud de peso entre las capas adyacentes para obtener en cada una de las capas propiedades físicas y mecánicas aceptables, así como perfiles de compactación similares (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

4.8. Control de peso de las capas

Las prensas diseñadas para la fabricación de tabletas multicapa, usualmente vienen instrumentadas con su propio mecanismo de control de peso, la mayoría de estas brindan la opción de monitorear el peso de la primera capa y el peso de la segunda capa mediante un sistema de control de fuerza, que al aplicar una fuerza fija durante la compresión, se mide la fuerza real ejercida (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010).

Y el rango aceptable de la fuerza medida se usa como retroalimentación para el control de peso durante el ciclo de compresión. La primera capa comprimida se rechaza si la fuerza medida durante la primera compresión no cae dentro del rango. El mismo ciclo se repite para la compresión de la segunda capa y ambas capas se rechazan si la fuerza resultante durante la segunda compresión no cae dentro del rango establecido para la tableta total (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010).

Es de suma importancia medir el peso de cada una de las capas a fin de garantizar el correcto perfil de suministro del medicamento; sin embargo, casi todas las prensas para comprimidos solo pueden evaluar el peso cuando se aplica una gran fuerza. Esta fuerza produce comprimidos densos que son difíciles de unir, haciendo casi inevitable el delaminado o capping (Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021). Alternativamente, el grosor de la capa o tableta se usa indirectamente como información para el control del peso. En este caso, se mide la fuerza máxima encontrada durante la compresión para un grosor de

tableta fijo y se envía el rango aceptable para la fuerza máxima para el control de peso (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010).

Aunque aún es muy limitado el desarrollo y uso de mecanismos para muestrear el peso de la segunda capa de forma independiente, algunas empresas dedicadas a la fabricación y diseño de tableteadoras para tabletas se encuentran en constante innovación como lo es el caso de GEA, cuyas prensas cuentan con un sistema de control de peso de las capas que utiliza la altura del comprimido en la precompresión para calcular el peso, y no la fuerza aplicada. Esto significa que el peso se puede calcular con precisión con fuerzas de compresión reducidas, dejando que se realice la adhesión final de las dos capas y el control de la densidad con la compresión principal (Singh *et al.*, 2021; GEA, 2022).

4.9. Contaminación cruzada entre capas

Uno de los desafíos a abordar es la posibilidad de que se de contaminación cruzada entre las capas, este problema se aborda y minimiza realizando precompresión en la primera capa y las subsecuentes en caso de tener más de dos capas, para evitar cualquier mezcla incontrolada durante el llenado de la mezcla para cada capa y la formación de interfaces desiguales a alta velocidad de producción debido a la fuerza centrífuga (Rowe and Nikfar, 2017; Bellini, Walther and Bodmeier, 2019).

Si la primera capa no se comprime antes de la adición de una segunda capa, existe la posibilidad de una mezcla incontrolada de gránulos de la primera capa en la segunda capa en la interfaz, los gránulos de la primera capa pueden desplazarse hacia la periferia de la cavidad de la matriz. Es deseable una demarcación clara entre las dos capas, ya que no solo es atractiva sino también asegura visualmente que no haya contaminación cruzada. También es usado como medio de control para la contaminación cruzada, tableteadoras equipadas con boquillas de succión o extractor de polvo para eliminar el polvo fino o gránulos sueltos, evitando así la contaminación cruzada entre las capas y obtener una separación visual clara (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; S. More, 2018).

4.10. Condiciones ambientales

Todas las tabletas tienen la capacidad de absorber la humedad de la atmósfera hecho que afecta principalmente a medicamentos sensibles a la humedad o que contienen excipientes con propiedades higroscópicas. Las tabletas hechas de materiales higroscópicos responden a la humedad relativa del ambiente circundante, ya sea absorbiendo o desorbiendo el contenido de humedad dentro o fuera de sus estructuras porosas (S. More, 2018; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021).

La humedad puede penetrar la mayor parte de las partículas si los compactos están compuestos de almidones, celulosa microcristalina, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico y dióxido de silicio coloidal. La presencia de humedad en el comprimido conduce a la expansión de la capa y a cambios en las dimensiones de las capas debilita la interfaz entre las capas adyacentes, provocando una delaminación dependiente del tiempo y una disminución en la fuerza de adhesión interfacial (Zhang *et al.*, 2017; Agiba, Abul-ella and El-Monem, 2021; Singh *et al.*, 2021).

4.11. Estabilidad

Los productos farmacéuticos deben observarse de cerca y analizarse periódicamente para garantizar que su integridad se conserve durante su vida útil analizando factores como interacción fármaco-fármaco, fármaco-excipiente, el impacto del calor y la humedad en la integridad de la tableta multicapa, la liberación del fármaco durante el período de caducidad. La estabilidad de las capas de la tableta es un tema relevante, ya que la absorción de humedad, al abrir el empaque primario o al seccionar la tableta puede conducir a un proceso de separación tardía de las capas, por lo que la selección del sistema de envase/cierre, el cual debe basarse en la capacidad del sistema para proteger el producto farmacéutico y mantener la integridad de la tableta en condiciones de uso de forma que permita garantizar que sus propiedades y formulación tiene la calidad necesaria para ser consumida por el usuario final; (Vaithiyalingam and Sayeed, 2010; Cunha-Filho, Gelfuso and Gratieri, 2020).

4.12. Sistema de Gestión de Calidad

La calidad farmacéutica de las tabletas multicapa debe garantizarse de acuerdo con las especificaciones reglamentarias que al implementar un sistema permita la producción de medicamentos más efectivos, seguros y eficaces al facilitar la sistematización del escalamiento, producción y distribución de medicamentos mediante la gestión del conocimiento y del riesgo han sido la base de diferentes guías técnicas para el desarrollo del producto, el aseguramiento de la calidad y la productividad (Kaur *et al.*, 2018; Cárdenas Aristizábal, 2019).

Lo que ha permitido la innovación de productos y procesos, facilitando la solución de retos en la personalización de tratamientos farmacológicos, el control de procesos productivos en tiempo real y la demanda variable en el consumo de medicamentos al mismo tiempo que el desarrollo e innovación de nuevos sistemas de administración como lo son las tabletas multicapa, se vuelven escalables en la industria y eventualmente su distribución y consumo seguro por parte de los pacientes permiten la liberación reproducible del fármaco y minimiza los efectos secundarios y continuas dosificaciones como se ha mencionado en capítulos anteriores (Cárdenas Aristizábal, 2019).

Sin embargo, los retos que presentan las tabletas multicapa son considerables dada la cantidad de variables a considerar desde el desarrollo del producto al definir el Perfil objetivo del producto (TPP), requerimientos de usuario, atributos de Calidad, gestión de riesgo del producto y el espacio de diseño para llevarlo a cabo ('Pharmaceutical Development Q8(R2)', 2009). Posteriormente durante el desarrollo de la formulación la elección de excipientes así como el conocimiento de la morfología y las propiedades superficiales de las partículas farmacéuticas utilizadas ayuda a la caracterización de los materiales a emplear y si estos son adecuados para el producto en desarrollo; esto solo es posible mediante Estudios de compatibilidad entre excipientes, fármaco y excipientes mediante técnicas que permiten evaluar apariencia, contenido de fármaco, impurezas por métodos como HPLC, microscopía de fuerza atómica, espectroscopia FT-IR para un análisis estructural que permita la caracterización del fármaco y los excipientes así como la mezcla a emplear en cada capa de la tableta y con ellos demostrar que no hay interacción

entre el fármaco con los excipientes (Efentakis and Peponaki, 2008; Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011; S. More, 2018).

En la bibliografía consultada, se ha reportado que para un buen control durante el proceso de compactación en el área de producción se debe tener adecuadamente caracterizados los granulados, en cuanto a tamaño de partícula, densidad, humedad, segregación de la mezcla, parámetros de rugosidad (mediante el microscopio de barrido láser); ondulación, forma y rugosidad de una superficie y recuperación elástica del material a compactar (Perfilómetro óptico); distribución del tamaño de las partículas (por tamizado); Ángulo de reposo; propiedades de flujo (relación de Hausner y la compresibilidad (%)); todo para llegar a la uniformidad de dosis (Vlachou, Naseef and Efentakis, 2010; Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011).

Al producir una tableta multicapa de calidad, de forma validada y con Buenas prácticas de fabricación (GMP), es importante contar con equipos (tableteadoras) calificados en los cuatro rubros de Calificación por diseño, instalación, operación y desempeño (PIC/S, 2022) que sean capaz de evitar delaminación y capping, así como la separación de las capas, que proporciona una dureza suficiente a la tableta, que prevenga la contaminación cruzada entre las capas, de la separación visual clara entre las capas, alto rendimiento y un control preciso e individual del peso de las capas y establecer diferentes niveles de pre compresión y compresión final acorde a la mezcla utilizada y el número de capas a tabletear en el proceso de compresión, ya que estos son los principales retos ya descritos a lo largo del capítulo 4 (Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011).

Durante la fabricación de las tabletas multicapa la gestión de la calidad juega un papel crucial para asegurar la calidad de las tabletas mediante controles en Proceso, determinados por la feum, normas, guías internacionales y la criticidad del proceso en sí mismo, evaluando el mismo mediante la gestión de riesgos. El control de calidad para tabletas multicapa ha sido reportado principalmente mediante pruebas de calidad de Apariencia general (color, forma, ausencia de defectos físicos (delaminación y capping), legibilidad de cualquier impresión en la tableta (de tenerla); Dureza de la tableta; Friabilidad; Uniformidad de peso (peso promedio y la variación del mismo); Espesor y tamaño de los

comprimidos (grosor y diámetro de los comprimidos); Estudios de disolución (estudios de liberación *in vitro* que permitan demostrar que se administra una dosis reproducible y precisa del fármaco); Estudio de estabilidad (en conformidad con la normatividad se realizan estudios de estabilidad acelerada o en tiempo real) (ElMeshad *et al.*, 2020; Sangeetha, Pillai and Haribabu, 2021).

Una vez que un lote ha pasado las pruebas de control y aseguramiento de la calidad, estas son acondicionadas, pero la elección del empaque primario debe demostrar la integridad del envase y el cierre, la protección contra la humedad y la luz. Se debe considerar una posible interacción entre el producto y el envase o la etiqueta, por lo que se realiza en conjunto de la información proporcionada por los estudios de compatibilidad realizados durante la formulación del producto, ya que esta información debe respaldar la vida útil, la temperatura de almacenamiento recomendada y en los extremos probables de concentración ('Pharmaceutical Development Q8(R2)', 2009).

5. Equipos

La fabricación de comprimidos multicapa producidos por la compactación secuencial de capas de polvo suelto se han convertido recientemente en un interés creciente dentro de la industria farmacéutica (Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, 2011). A fin de reducir las inversiones se están utilizando muchos tipos diferentes de prensas para producir tabletas multicapa, desde prensas simples de una cara, tableteadoras modificadas hasta máquinas robustas altamente sofisticadas, automatizadas, de alta velocidad con fuerzas de alta compresión y equipos de monitoreo (EP NEWS BUREAU, 2018; S. More, 2018).

Sin embargo, para fabricar tabletas multicapa con calidad y solucionar los problemas de separación de capas, dureza insuficiente, peso impreciso de las capas, contaminación cruzada entre capas, o una reducida producción, el proceso debe realizarse con maquinaria construida para este propósito (GEA, 2022). Muchas empresas que tienen liderazgo en maquinaria farmacéutica suministran máquinas de una sola capa a dos o tres capas de tableteado para escala de laboratorio, como Cadmach, Karnavati, Elizabeth-Hata, KG pharma, Fette, GEA Process Engineering, Korsch, etc. Equipos con herramientas con

facilidad para la fabricación en varios tamaños y formas con rendimiento máximo con instalaciones avanzadas (S. More, 2018).

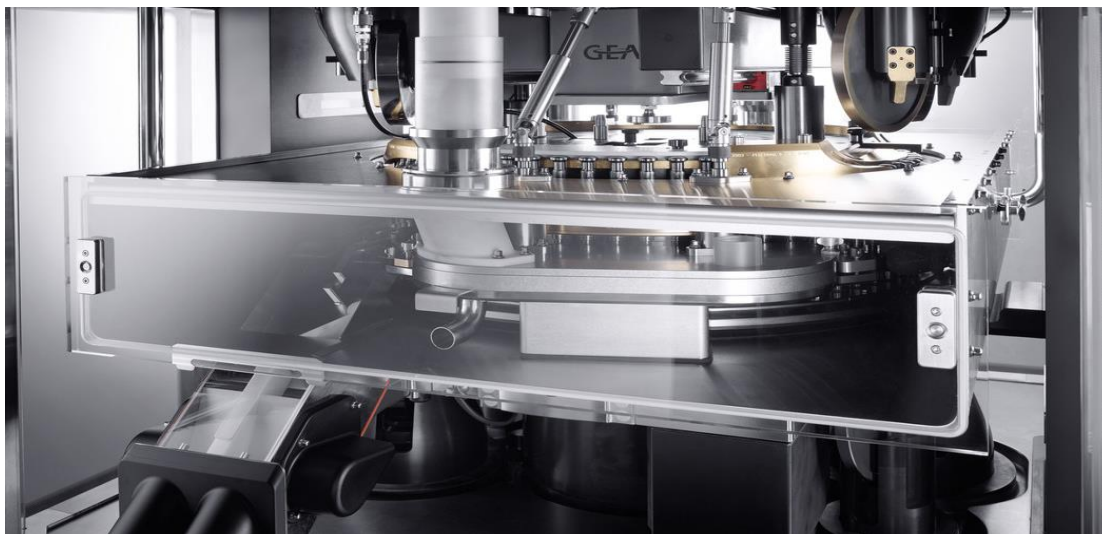
5.1. Modul™ D Tablet Press

| | |
|--|--|
|  | Sistema de control dual |
| | Módulo de compresión intercambiable (ECM) |
| | Contiene 88 estaciones de compresión |
| | Nivel de producción superior a 1 millón de tabletas por hora. |
| | Control de dureza de tabletas |
| | Cambio de producto rápido, productividad mejorada, prevención de contaminación cruzada y un entorno de trabajo seguro. |
| | Alto rendimiento de hasta 1.069.000 tabletas/h. |
| | Tiempo de permanencia prolongado en precompresión. |
| | Reducción del riesgo de taponamiento y laminación. |
| | Reduce el desperdicio y asegura la consistencia del lote. |

Tabla 6. Características de la Tableteadora Modul™ D Tablet Press.

Permite la producción de tabletas Bicapa (ver tabla 6) ya que el equipo cuenta con un alimentador de polvo cerrado para minimizar la contaminación cruzada entre capas y minimizar la pérdida de polvo, boquillas de extracción para una limpieza óptima de la mesa de troqueles, un sistema de control de peso patentado, sensible y preciso incluso con fuerzas de compresión bajas, ya que, al aplicar fuerzas de compresión bajas, se garantiza una unión óptima entre las dos capas de la tableta (*MODUL™ D Tablet Press*, 2021).

5.2. Performa D Tablet Press



- Fácil de mantener, limpiar y operar, y garantiza la producción rentable y energéticamente eficiente de tabletas
- Contiene hasta 106 estaciones, es capaz de producir hasta 1 140 000 tabletas por hora.
- La prensa viene equipada con una tolva de tabletas de tres o cuatro vías para el muestreo manual y automático de la estación.
- Tiempos de permanencia programables en precompresión y compresión principal
- Control de peso por desplazamiento o medición de fuerza
- Operación robusta, flexible y confiable, de alto rendimiento
- Limpieza rápida y fácil (entre lotes)
- Mayores niveles de protección del operador
- Variación de peso reducida (lo que da como resultado una administración de fármacos más consistente)

Permite la Producción de tabletas bicapa ya que el equipo cuenta con un sistema de control de peso individual para ambas capas de una tableta bicapa para garantizar el perfil correcto de administración del fármaco, máxima prevención de la contaminación cruzada entre las dos capas, una clara separación visual entre las dos capas y un rendimiento maximizado (*PERFORMA D Tablet Press*, 2021).

Tanto la Tableteadora Modul™ D Tablet Press como la tableteadora Performa D Tablet Press, tienen un Multi-Control 5 (MC5), es un sistema de control en proceso completamente automatizado que permite generar informes. El sistema Multi-Control utiliza el exclusivo principio GEA para control de peso de tabletas: variaciones en el grosor de las tabletas bajo la fuerza constante en la compresión previa son monitoreados y usados para ajustar la profundidad de llenado de los troqueles, permite una corrección más precisa y rápida del peso de la tableta en comparación con medición de fuerza tradicional en precompresión (*MODUL™ D Tablet Press*, 2021; GEA, 2022).

5.3. Tableteadora XL4004 MFP- 4ª Generación

| | |
|--|---|
|  | Máxima flexibilidad para formatos multicapa |
| | Nuevo HMI táctil inteligente con las plataformas PLC de Siemens y Allen-Bradley. |
| | Máquina libre de contaminación, Sin contaminación cruzada |
| | Los alimentadores, las estaciones de compresión y las pistas permiten configurar la prensa para cada aplicación |
| | Diseñada para la producción de alta velocidad, con una producción máxima de 338,400 tabletas por hora. |
| | Barra de permanencia de compresión para aumentar dureza de la tableta a altas velocidades |
| | Intercambio de torreta y cambio de producto optimizados |
| | Entorno operativo intuitivo y Smart-Touch HMI, que permite gestos de movimiento, zoom y desplazamiento |

Tabla 7. Características de la Tableteadora XL4004 de KORSCH.

Con capacidad de fabricar tabletas de una capa, dos capas, tres capas, tab in tab (tableta dentro de una tableta). El XL 4004 (ver tabla 7) ofrece accesibilidad a la zona de compresión con una combinación de desconexiones rápidas y superficies lisas que permiten una limpieza y cambio rápidos. Un proceso optimizado de extracción de la torreta y un

sistema de extracción de polvo que garantiza la separación de capas eficiente (Korsch, 2022).

Utiliza un sistema de control de fuerza de prensa PharmaControl para monitorear las fuerzas de compresión individuales para un control preciso del peso de la tableta. La HMI Smart-Touch muestra la fuerza promedio y la fuerza única en cada estación de punzonado en tiempo real. El sistema opcional de rechazo de una sola tableta rechaza de manera confiable una tableta individual de una estación de compresión y crea un registro de rechazo que se puede ver en tiempo real y se incluye en el informe electrónico de lotes (Korsch, 2022).

5.4. Tableteadora X3 de Korsch



| |
|--|
| Tableteadora de pequeña y mediana escala |
| Facilidad de limpieza (diseño cerrado) |
| Smart-Touch HMI con completa ayuda a bordo |
| Flexibilidad de uso: |
| Desarrollo de productos/ampliación |
| Producción de lotes clínicos |
| Producción de rango medio |
| Producción continua |
| Informes completos de lotes |
| tabletas monocapa y bicapa |
| Hasta 133,200 comprimidos bicapa por hora |

Tabla 8. Características de la Tableteadora X3 de Korsch.

Permite una producción flexible de tabletas de una y dos capas, mide la fuerza de precompresión, la fuerza de compresión principal y la fuerza de eyección (ver tabla 8). Tiene una capacidad de fuerza de apisonamiento de la primera capa de 5 a 20 kN y una capacidad de precompresión de 40 kN y capacidad de compresión principal de 80 kN. Tiene un sistema de recolección de polvo aislada con acceso óptimo para limpiar y al ser

una máquina totalmente sellada sin transferencia de calor a la zona de compresión. El diseño cerrado garantiza que no haya contaminación y facilita la limpieza y el cambio de partes del equipo (*Tableteadora X 3*, 2022).

La máquina cuenta con sensores inteligentes permiten que los datos se interpreten con precisión, además del sistema de KORSCH PharmaView, es un asistente operativo interactivo basado en la tecnología de realidad aumentada de Microsoft HoloLens con gafas inteligentes que emiten hologramas e información adicional en el eje visual real del usuario (*Tableteadora X 3*, 2022).

5.5. Tableteadora STYL'One Evo



| |
|---|
| Trabaja con cantidades mínimas de material |
| Permite el desarrollo y optimización de formulaciones |
| Conversión rápida entre los diferentes formatos de tableta |
| Compara diferentes fuentes de material |
| Análisis avanzado de los datos, incluida la generación de gráficos. |
| Está completamente controlado por software |
| Detecta los parámetros: |
| Altura de llenado y dosificación |
| Fuerza o distancia de golpe para precompresión y compresión principal |
| Profundidad de penetración del punzón superior |
| Altura de eyección |

Tabla 9. Características de la Tableteadora STYL'One Evo.

Permite la producción de tabletas de una, dos, tres, cuatro y hasta cinco capas e incluso en formato Tab-in-Tab (tableta dentro de una tableta) ver tabla 9. Tiene un simulador de compactación con la capacidad de producir prácticamente cualquier formato de tableta. La máquina cuenta con una capacidad de fuerza de compresión de 50 kN, que se puede aplicar

tanto para la precompresión como para la compresión principal, proporciona información precisa sobre los polvos y evalúa el efecto de los parámetros de proceso (PP) y compara los atributos de calidad (QA) (*STYL'ONE EVO - The Most Versatile Compaction Simulator*, 2021).

El módulo de software multicapa permite establecer los parámetros de capa en función del formato de la tableta. Los parámetros críticos del proceso, incluida la fuerza de compactación y la altura de llenado de cada capa individual, así como las fuerzas de precompresión, compresión principal y eyección, los cuales se pueden evaluar fácilmente. Para el formato Tab-in-Tab para la producción fácil y rápida de tabletas recubiertas en seco, es de fácil instalación con sistema de fijación magnética (*STYL'ONE EVO - The Most Versatile Compaction Simulator*, 2021).

5.6. Impresión 3D

La impresión 3D es una novedosa técnica con un gran potencial en el sector farmacéutico. Con ella será posible, en un futuro fabricar medicamentos personalizados, con la dosis exacta de fármaco y permite seleccionar los excipientes, geometría, forma farmacéutica y color más adecuados según las características y requerimientos del paciente (Bou, 2019).

Pereira et, al. Estudiaron tres modelos de tabletas, modelados por deposición fundida (FDM) con un copolímero con agua, dos de las cuales son tabletas multicapa que contienen los mismos fármacos: amlodipino (fármaco antagonista de calcio del grupo de dihidropiridinas), lisinopril (IECA), rosuvastatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa) e indapamida (diurético tiazídico del grupo de las sulfonamidas) (Pereira *et al.*, 2019).

El comprimido multicapa I presentaba en sus capas externas los fármacos más solubles en medio acuoso (besilato de amlodipino y lisinopril dihidrato), mientras que en las capas internas se encontraban los fármacos menos solubles (indapamida y rosuvastatina de calcio). La estructura del comprimido multicapa II es el inverso como lo muestra la figura 20 (Pereira *et al.*, 2019).

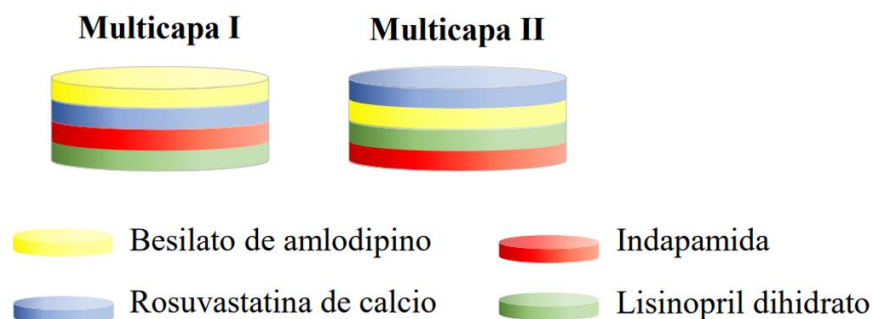


Figura 20. Comprimido Multicapa diseñado por Pereira y colaboradores.

Un equipo de investigación de la universidad de Nottingham desarrolló, mediante la impresión 3D por extrusión a temperatura ambiente (PAM), una polipíldora que combina en un solo comprimido 3 fármacos. La primera capa contiene Captopril mediante una bomba osmótica usando manitol para una cinética de liberación de orden cero. En la segunda capa se incorpora glipizida y nifedipino (ver Figura 21) en una matriz hidrófila de HPMC con cinética de orden 1 y entre ambos compartimentos se coloca una capa de acetato de celulosa que al desintegrarse, permite la liberación de los compartimentos con diferentes mecanismos de liberación (Khaled *et al.*, 2015).



Figura 21. Esquema de la estructura y liberación de la tableta con nifedipino, glipizida y captopril.

6. Estado del arte de la Tecnología Multicapa

6.1. Patente W O 2017/153846 A3: Tableta multicapa de Mazindol

Alexander, C. Zwyer et al., desarrollo una tableta multicapa de mazindol para liberación inmediata seguida de una liberación sostenida para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, déficit relacionado con la sensación de alerta (es decir, somnolencia), disminución de la vigilancia (somnolencia diurna) o somnolencia diurna excesiva (como narcolepsia, hipersomnia idiopática), además de ser apta para su administración en niños, adolescentes y adultos (Zwyer, Alexander *et al.*, 2017).

La Capa de liberación inmediata (IR) comprende el API (mazindol), excipiente (lactosa monohidratada) y un diluyente (al menos) como el estearato de Magnesio. La Capa de liberación sostenida (SR) comprende API (mazindol) + un polímero de liberación sostenida, que sea independiente del pH e insoluble en agua (Lactosa/HPMCK4M + Carbopol 971P o HPMC K100M + estearato de Mg). La tableta puede tener una relación de peso entre las capas: 40:60, 80:20, 50:50 y 70:30, pero es preferible una relación 50:50 entre las capas que la conforman (Zwyer, Alexander *et al.*, 2017).

Forma de dosificación unitaria formulada para pesar entre 50 y 200 mg, preferiblemente 100 mg, presenta una disolución de entre 60% y 80% a 1 hora, el 70% y 90% a las 2 horas. La capa de liberación inmediata, libera más o igual al 80% en peso de mazindol aproximadamente, en una hora. Una "capa de liberación sostenida (SR)" significa una capa en la que el mazindol se libera a una velocidad más lenta que la de una capa IR (Zwyer, Alexander *et al.*, 2017).

6.2. Patente W O 2008/015221 A3: Tableta multicapa de Acetaminofen recubierta + excipientes

Oury, P. et al., desarrollaron una tableta multicapa caracterizada porque comprende al menos dos capas y se disuelve en la boca en menos de 60 segundos. Una de las Capas está compuesta por cristales de Acetaminofen recubiertos + excipientes, el agente activo promueve la oxidación de opioides, y la segunda capa contiene gránulos de Oxidona recubiertos + excipientes, los gránulos incluyen un núcleo inerte que está recubierto con al menos un opioide y un aglutinante, en el que dicho recubrimiento opioide está recubierto

con una subcapa que comprende un compuesto soluble en fluidos gástricos, dicha subcapa está recubierta con un recubrimiento que enmascara el sabor y está comprendida por un polímero y opcionalmente un agente formador de poros. Cada una de las capas del comprimido comprende una mezcla de excipientes con al menos un agente soluble, al menos un agente disgregante y / o al menos un agente de hinchamiento, así mismo cada capa tiene un color distintivo. El proceso de fabricación comprende precomprimir una de las mezclas diseñadas para cada capa para preformar la capa inferior de la tableta, aplicar la segunda mezcla a la capa preformada, opcionalmente, precomprimir la segunda mezcla para preformar la capa superior de la tableta y finalmente comprimir la tableta (Oury, Herry and Hoarau, 2008).

6.3. Patente EP 000002832351 A1: Tableta Tricapa de Tenofovir y Entecavir

Erdem Y. et al., su invención refiere a una formulación de tableta multicapa que comprende tenofovir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y entecavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de hepatitis B crónica. Formulación en la cual una capa comprende entecavir monohidrato + excipientes; una segunda capa comprende tenofovir disoproxil fumarato + excipientes y una tercera capa inerte separa estas dos capas entre sí, está compuesta por derivados de celulosa y tiene como finalidad eliminar la incompatibilidad entre los agentes activos (Yelda, Ali and Ediz., 2011).

6.4. Patente 342062: Tableta Bicapa de Tamsulosina y Solifenacina

Yasuji T. et al., desarrollaron una composición farmacéutica para administración oral que comprende una porción de liberación modificada que contiene tamsulosina, contiene un polímero formador de hidrogel y una base hidrofílica (óxido de polietileno, polietilenglicol y estearato de Magnesio), en cambio la porción de liberación inmediata contiene solifenacina una sustancia hidrofílica (HPMC), lactosa, almidón de maíz y estearato de magnesio (Yasuji *et al.*, 2010).

Esta formulación permite reducir la ocurrencia de efectos secundarios como anemia ortostática, y permite tratar síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia prostática benigna, se desintegra y/o disuelve la porción de liberación inmediata antes de

que la porción de liberación modificada forme un gel. El 70% o más de solifenacina se disuelve antes o hasta en 15 minutos y el 90% o más de solifenacina se disuelve antes o hasta en 60 minutos. Tiene una liberación de fármaco sencilla y similar a la de cada formulación de fármaco y así puede proporcionarse una formulación sencilla, capaz de esperar los efectos farmacológicos equivalentes a los de las formulaciones de estos fármacos individualmente, además disminuye el número de formulaciones a administrarse, mejorando así el cumplimiento del paciente (Yasuji *et al.*, 2010).

6.5. Patente 308713: Tableta Bicapa de Dicloxacilina

Hernández G. desarrolló una formulación compuesta por dos capas donde la Capa de liberación inmediata (IR) que libera el fármaco a través de desintegración del sistema, está conformada por el API (Dicloxacilina 400mg) + excipientes (HPC-L, celulosa microcristalina salificada, estearato de magnesio, dióxido de silicio 244), se controla la liberación del fármaco de acuerdo con la superficie de contacto con el medio (Hernandez, 2010).

El sistema de liberación modificada se caracteriza por tener el fármaco uniformemente distribuido en el seno de un polímero y se libera el fármaco en el transcurso de 10 horas, está conformada por el API (Dicloxacilina 600mg) + excipientes (HPMC 100, celulosa microcristalina salificada, estearato de Magnesio y dióxido de silicio 244). La tableta bicapa libera entre la primera y segunda hora aproximadamente el 50 y 60% del activo que debe permanecer en la primera carga para el sistema de liberación, posteriormente en el transcurso de las horas hay un incremento del 10% entre la tercer y sexta hora, manteniendo la concentración al 90% o más entre las horas 7 a la 10, así mantiene la carga total del activo al cumplirse las 10 horas. Dicha formulación permite reducir de 4 a 2 tomas únicas y con mayor espacio entre estas, así mismo se evita la posibilidad de sobredosis y se mejora el cumplimiento del paciente, dado que permite una mayor facilidad en la posología y mantenimiento de la concentración del activo a nivel plasmático (Hernandez, 2010).

6.6. Patente 282576: Tableta Tricapa de Ketorolaco y complejo B

Senosian J. et al., crearon una composición farmacéutica multicapa de Ketorolaco y complejo B (compuesto de tiamina, piridoxina, y cianocobalamina (vitamina B1, B6, B12) y o sus sales farmacéuticamente aceptables. Composición que presenta una actividad terapéutica sinérgica para el tratamiento del dolor y dicho diseño evita las interacciones fisicoquímicas entre los principios activos, a la vez que hay un menor riesgo de tener efectos secundarios al utilizar una menor dosis de ketorolaco a la habitual terapéutica (Senosian *et al.*, 2008).

Un primer compartimiento comprende cantidades terapéuticamente efectivas de ketorolaco, vitamina B1, B12, o sus sales farmacéuticamente aceptables, vehículo de compresibilidad, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante. Un segundo compartimiento que comprende una cubierta de capa aislante formada de un polímero de recubrimiento. Un tercer compartimiento que comprende piridoxina o sus sales farmacéuticamente aceptables y polímero ligante aglutinante. Adicionalmente es recubierta por un polímero de recubrimiento y acabado (Senosian *et al.*, 2008).

Esta formulación al tener un número reducido de excipientes y compartimentos separados, mejora los tiempos y costos de producción, ya que la estabilidad se logra sin el empleo de un sistema de protección por medio de amortiguadores buffer o antioxidantes, los cuales son empleados usualmente con estos fármacos en formulaciones convencionales (Senosian *et al.*, 2008).

6.7. Patente 261293: Tableta Bicapa de Telmisartán y un Diurético como hidrokloro-tiazida (HCTZ)

Friedl T. y Schepky G., desarrollaron un comprimido de dos capas que contiene Telmisartán y un Diurético como hidrokloro-tiazida (HCTZ). La estructura del comprimido en dos capas resuelve el problema de estabilidad causado por la incompatibilidad de diuréticos como HCTZ con constituyentes básicos de la formulación de telmisartán (Friedl and Schepky, 2002).

Una primera capa de disolución rápida con un perfil de liberación inmediata que contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa en una matriz para comprimido que se

disuelve, comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y opcionalmente otros excipientes y adyuvantes, esta capa es de color blanco. Una segunda capa que contiene un diurético en una matriz para comprimidos que se desintegra, comprende una carga (lactosa anhidra, secada por pulverización y monohidratada de lactosa), un aglutinante, un desintegrante y opcionalmente otros excipientes y adyuvantes, esta tiene colorante rojo (Friedl and Schepky, 2002).

Durante la compresión del comprimida de dos capas se consigue que se forme una unión adecuada entre las dos capas debido a fuerzas de atracción distantes (fuerzas intermoleculares) y entrelazado mecánico entre las partículas. La liberación de los activos se da independientemente del pH, produciéndose una liberación completa en menos de 60min y la liberación de la fracción principal en menos de 15min (Friedl and Schepky, 2002).

6.8. Patente 292916: Tableta Multicapa de un antagonista y un agonista (Naltrexona y Morfina)

Matthews F. et al., desarrollaron una tableta multicapa que puede contener un antagonista y un agonista como Naltrexona y Morfina (con una cubierta de sellado y un opioide secuestrador), el activo se libera a lo largo del tiempo (menos de 24h) debido a la presión osmótica que se acumula en el núcleo de la forma secuestrada, a medida que el agua permea en la forma secuestrada hasta llegar al núcleo, la alta presión osmótica en el interior del núcleo de la forma secuestrada hace que el antagonista opioide o antagonista se vea desplazado de la forma secuestrada, haciendo con ello que el antagonista opioide o antagonista se libere de la forma secuestrada (Matthews *et al.*, 2006).

La tableta está formada por un centro soluble en agua, una capa que contiene un antagonista HCl Naltrexona que cubre el centro (núcleo), una capa polimérica secuestradora que comprende copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternarios, esta cubre la capa que contiene el antagonista, una capa de agonista que comprende sulfato de morfina y celulosa de hidroxipropilo que cubre la capa polimérica secuestradora, una capa de liberación controlada que cubre la capa agonista e inmediatamente debajo de la capa agonista, una capa de agente regulador de presión osmótica (cloruro de Sodio). La cubierta de sellado forma una capa que separa físicamente

uno de otro el antagonista del agonista. Este sistema tiene una gran ventaja ya que en caso de manipulación del comprimido, el antagonista puede liberarse previniendo con ello que el narcótico exhiba su efecto pretendido. Así mismo el agente bloqueante previene la liberación del antagonista opioide durante un periodo de tiempo mayor a 24h (Matthews *et al.*, 2006).

6.9. Patente 297910: Tableta núcleo y revestimiento con un corticoesteroide

Schäffler A. et al., diseñaron una tableta que se libera gastrointestinalmente de forma controlada en el sitio, dándose la liberación del activo en la sección superior del intestino delgado y evitando así la aparición de efectos laterales como úlceras en el estómago debido a la inestabilidad del activo al entrar en contacto con el jugo gastrointestinal. Esta tableta tiene una liberación sincronizada ya que la liberación del activo depende de la geometría de la tableta y su composición para asegurar un efecto óptimo (Vergnault G., 2005).

Tableta formada por un núcleo que tiene el activo farmacéutico y al menos un adyuvante hinchable que libera rápidamente al activo del núcleo al entrar en contacto con fluidos gastrointestinales, corticoesteroide+ excipientes (lactosa, povidona, carboximetilcelulosa de Na, óxido de hierro rojo, estearato de Mg, dióxido de silicio) y un revestimiento inerte prensado en el núcleo que previene la liberación durante un periodo de tiempo definido después de la ingestión del comprimido; este contiene excipientes como fosfato de calcio, Behenato de glicerol, Povidona, Óxido de hierro amarillo, Estearato de Mg y Dióxido de Silicio; la cantidad de material de revestimiento aplicada determina la fase de retraso de la liberación del activo (Vergnault G., 2005).

6.10. Patente WO 2015/016695 A1: Tableta dentro de otra tableta de Tramadol y Aceclofenaco

Amezcu F. et al., Desarrollaron una tableta con al menos un análogo de Tramadol y / o sus sales farmacéuticamente aceptables y / o un análogo del éster carboximético del Aceclofenaco y / o sus sales farmacéuticamente estables del mismo. El tipo de liberación del núcleo y la bicapa dependerá del tratamiento para el cual este enfocado el medicamento, se debe evitar el consumo de más unidades de dosificación, tanto el núcleo como la bicapa externa pueden tener cinéticas de liberación retardada y/o inmediata, y/o modificada, y/o

pulsátil, y/o controlada, y/o gradual, y/o sostenida o combinaciones de las mismas (Amezcuá and Covarrubias, 2015).

La tableta consiste en un sistema bifásico constituido por núcleo / tableta, con núcleo céntrico, dentro una tableta de una capa superior, una capa inferior y un núcleo céntrico (ver Figura 22). Su formulación consiste en al menos un núcleo que contiene al menos un analgésico, al menos un agente diluyente; aglutinante; lubricante; un solvente; un polímero de liberación; y/o al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una tableta externa bicapa que comprende al menos un analgésico; un agente diluyente; aglutinante; lubricante; un solvente; un desintegrante; y/o al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (Amezcuá and Covarrubias, 2015).

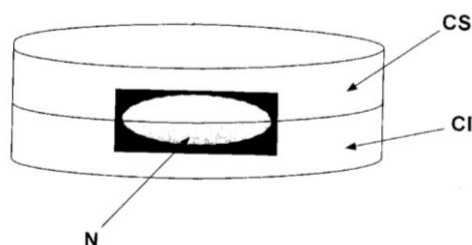


Figura 22. Diseño Geométrico de una Tableta dentro de otra tableta

6.11. Patente US 8,231,904 B2: Tableta Bicapa de Pralnacasan

Soennichsen C., Wesch R., Meier H., Presentaron esta invención que refiere a una tableta de liberación sostenida de dos capas, en la una capa libera rápidamente pralnacasan (dosis inicial) y la otra capa libera pralnacasan de manera retardada (dosis de mantenimiento). La capa de entrega rápida significa que al menos el 60% de pralnacasan se libera de la tableta en solo 30 minutos, entrega extendida significa que al menos el 90% de pralnacasan o sus sales y / o derivados se liberan después de 180 minutos, así la ventana de absorción se prolonga de 6 hasta 8 h (Soennichsen, Wesch and Meier, 2012).

Su formulación comprende una capa de liberación rápida que comprende pralnacasan y croscarmelosa como desintegrante, y una capa de liberación prolongada que comprende pralnacasan e hidroxipropilmetilcelulosa como formador de gel, donde ambas capas comprenden al menos una carga, un aglutinante y un lubricante; en donde la capa de

liberación rápida consiste esencialmente en 200 mg de pralnacasan y la capa de liberación prolongada consiste esencialmente en 400 mg de pralnacasan. Esta tableta no es más voluminosa que una tableta estándar, lo que es importante y ventajoso en particular para los pacientes de edad avanzada (Soennichsen, Wesch and Meier, 2012).

Esta formulación demostró una liberación rápida del agente farmacéutico ya que no se ve afectada negativamente por la fracción de liberación prolongada, así mismo el inicio de la acción de la fracción de liberación prolongada se absorbe suficientemente larga y completamente de acuerdo a lo previamente planteado, aunque esta porción se absorbe exclusivamente en el tracto gastrointestinal superior, es decir, la porción de liberación extendida no sólo no se ve afectada negativamente por la porción inicial sino que, se ve afectada de forma beneficiosa, ya que así es posible prevenir grandes picos de concentración en sangre que normalmente son responsables de los efectos secundarios tóxicos de un agente farmacéutico (Soennichsen, Wesch and Meier, 2012).

6.12. Patente US 8,535,715 B2: Tableta Bicapa de Metformina y un inhibidor de SGLT2 (dapagliflozina)

Abebe A., et al., desarrollaron una invención para comprimido bicapa que comprende metformina de liberación prolongada (SR) o una formulación de metformina SR de masa reducida como primera capa, una formulación de inhibidor de SGLT2 (Una nueva clase de antidiabéticos conocidos como inhibidores del transportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2)), evitan la reabsorción de glucosa en sangre por el riñón) como segunda capa y, opcionalmente, un revestimiento de película. La primera capa de la tableta es metformina de liberación prolongada (XR) o metformina XR en una formulación de masa reducida. La segunda capa es un inhibidor de SGLT2 con un perfil de liberación inmediata, un inhibidor de SGLT2 preferido es la dapagliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable (Abebe *et al.*, 2013).

La capa de metformina de liberación extendida (1000 mg) comprende metformina, un aglutinante (carboximetilcelulosa sódica), un modificador de liberación (hidroxipropilmetilcelulosa 2208), un lubricante (estearato de magnesio) y opcionalmente, un deslizante (dióxido de silicio). La capa de inhibidor de SGLT2 comprende un inhibidor

de SGLT2, dos o tres excipientes (lactosa anhidra, celulosa microcristalina 302, almidón pregelatinizado y manitol), un desintegrante (crospovidona), un deslizante (dióxido de silicio) y un lubricante (estearato de magnesio). Este sistema puede tener un recubrimiento de película Opadry (Abebe *et al.*, 2013).

6.13. Patente US 10,632,077 B2: Tableta tricapa de liberación sostenida (Pregabalina)

Kim H. et al. dieron a conocer una tableta de triple capa de liberación sostenida, altamente hinchable, utiliza un sistema de administración de fármaco gastroretentivo, que contiene pregabalina y es adecuada para su administración una vez al día, a diferencia de otras presentaciones que se administran dos o tres veces al día, volviendo esta presentación más conveniente para los pacientes que toman este medicamento. Por lo que, permite reducir los efectos secundarios al tiempo que aumenta el cumplimiento y extiende la duración del tiempo de eficacia en comparación con las preparaciones convencionales que contienen pregabalina (Kim *et al.*, 2020).

Esta formulación busca mejorar la eficiencia de absorción del fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal y controlar la liberación continua del fármaco, manteniendo la concentración eficaz del fármaco en el organismo durante 24 horas, esto es viable debido a que el tiempo de absorción de pregabalina aumenta extendiendo el tiempo en el que la pregabalina pasa a través del ángulo hepático, que es el lugar donde la absorción de pregabalina se da de forma limitada (Kim *et al.*, 2020).

Consta de una capa superior y una capa inferior que comprende pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero hinchable; la capa superior e inferior comprenden además excipientes, aglutinantes o lubricantes farmacéuticamente aceptables. Su fabricación es posible mediante mezclado (pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero hinchable), o granulado de los componentes para cada capa de la tableta (Kim *et al.*, 2020).

La capa intermedia contiene un agente de transferencia de medio y no contiene una sustancia polimérica, a excepción de un aglutinante utilizado durante el proceso de granulación, para la entrega rápida al medio de solución acuosa. Esta capa intermedia se desintegra adecuadamente en 30 minutos, el agente de transferencia de medio sirve, como se indica en su nombre, como una ruta a través de la cual el agua se puede absorber rápidamente en la preparación y entrega el agua absorbida al polímero hinchable de la capa superior y la capa inferior cuando la tableta de triple capa está en contacto con el líquido gástrico después de la ingesta o en contacto con el medio acuoso durante la prueba de disolución, aumentando así la velocidad de hinchamiento de la tableta (Kim *et al.*, 2020).

6.14. Patente US 2005/0169991A1: Tableta Bicapa de Torsemida

Sanghvi P. et al., desarrollaron una formulación farmacéutica de liberación bifásica y tiene como agente activo torsemida (torasemida) o su sal farmacéuticamente aceptable. La primera capa comprende una cantidad eficaz de torasemida y un excipiente de liberación sostenida, una segunda capa comprende una cantidad eficaz de torasemida y un excipiente de liberación inmediata. Donde la capa de liberación sostenida deberá tener una liberación del API de 0 a 50% después de 1 hora; al 70% después de 7 horas y hasta un 95% después de 12 horas (Sanghvi *et al.*, 2005).

Es posible incluir un segundo agente terapéuticamente eficaz en la forma de dosificación oral de la presente invención. El cual puede ser útil para el tratamiento del edema. Es posible agregar agentes antihipertensivos (como, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos y similares), otra opción es agregar un diurético (p. ej., diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos, diuréticos ahorradores de potasio), glucósidos ó nitratos orgánicos (Sanghvi *et al.*, 2005).

La presente patente contiene 24 formulaciones diferentes, donde la primera capa es de liberación sostenida y la segunda capa es de liberación inmediata. La capa de liberación sostenida comprende un excipiente de liberación sostenida (un agente gelificante), un agente potenciador de la fuerza del gel ionizable y un diluyente inerte farmacéuticamente aceptable. Puede añadirse a la primera porción una solución de granulación que comprende

opcionalmente un agente humectante y un agente modificador del pH y se granula y tamiza, es posible agregar un deslizante opcional a la mezcla y/o un lubricante opcional (Sanghvi *et al.*, 2005).

La segunda capa se prepara combinando un excipiente de liberación inmediata (un agente gelificante), opcionalmente un gel ionizable que mejora la resistencia y un diluyente inerte. A continuación, se añade y se mezcla un deslizante opcional. Luego se agrega y mezcla un lubricante opcional. Las dos capas se dispensan en tolvas separadas de una prensa de comprimidos bicapa y se comprimen. La forma granulada tiene ciertas ventajas, incluido el hecho de que se puede optimizar para el flujo y la compresibilidad; puede comprimirse, formularse en cápsulas, extruirse y esferizarse con un medicamento activo para formar gránulos, etc. Incluso es posible el uso de un revestimiento de película Opadry (Sanghvi *et al.*, 2005).

6.15. Patente EP 2 380 562 A1: Tableta de liberación controlada por bomba osmótica bicapa

Los medicamentos de liberación sostenida deben alcanzar una liberación de más del 90%, pero actualmente muchas bombas osmóticas bicapa no cumplen este requisito, teniendo una liberación incompleta del fármaco, lo que afecta seriamente los efectos terapéuticos y la biodisponibilidad del mismo. Con el objetivo de resolver esta problemática Jiang, Haisong y Wang, Jingang desarrollaron una tableta de liberación controlada por bomba osmótica bicapa que tiene una estructura de capa lubricante. Esta formulación tiene un efecto de liberación mejorado en comparación con un comprimido convencional de liberación controlada por bomba osmótica bicapa con una liberación de orden cero (Jiang and Wang, 2011).

Misma que comprende un núcleo comprimido de dos capas que contiene un fármaco que consta de una o más capas, una o más capas propulsoras, y uno o más orificios de liberación de fármaco dispuestos en el lado de la capa que contiene el fármaco (ver Figura 23). En el que una o más estructuras de capas lubricantes están dispuestas entre el núcleo del comprimido y la(s) capa(s) de control de liberación. Al entrar en contacto la tableta con

el medio, la capa lubricante se hidrata rápidamente una vez en contacto con el agua para formar un gel líquido con una fluidez y un efecto lubricante superior, formando así una o más capas lubricantes entre el núcleo de la tableta y la capa de control de liberación; reduciendo así la fuerza de corte entre la capa que contiene el fármaco y la capa de control de liberación. Por lo que el fármaco es empujado por completo por la capa propulsora para alcanzar un porcentaje de liberación de casi el 100 % del fármaco dentro de 24 horas (Jiang and Wang, 2011).

Esta técnica asegura la biodisponibilidad superior de la tableta de liberación controlada de bomba osmótica bicapa, el material para la capa lubricante se selecciona de una hidroxipropilcelulosa altamente sustituida o una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, que está presente en una cantidad de 0.5 % a 6 %, el material principal para la capa de control de liberación es el acetato de celulosa, que está presente en una cantidad del 18 % al 24 % en función del peso del núcleo del comprimido bicapa. El orificio de liberación del fármaco tiene un diámetro de entre 0.4 mm y 1.2 mm (Jiang and Wang, 2011).

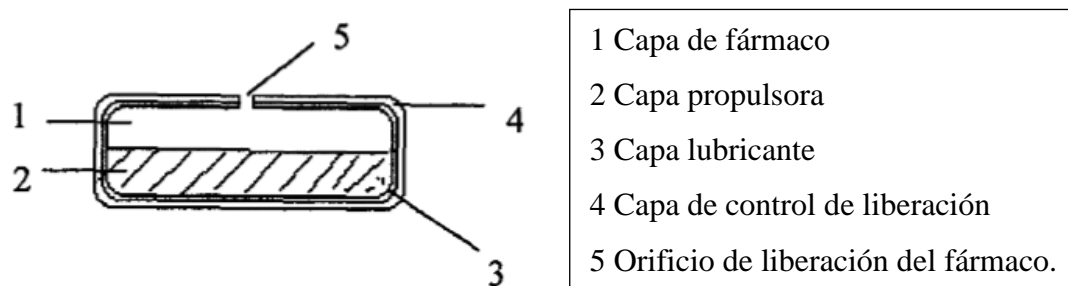


Figura 23. Diseño Geométrico de una Tableta por bomba osmótica bicapa.

Se utilizó la prueba de disolución para medir la liberación del fármaco en la tableta. El medio de liberación son 600 ml de solución tampón de fosfato y ácido cítrico (pH = 6,8) que contiene un 1 % de laurilsulfato de sodio de acuerdo a la farmacopea china. El método de HPLC se usó para medir el porcentaje de liberación, donde el resultado de la liberación fue un porcentaje de liberación superior al 90 % en 24 horas, lo que está en conformidad con la disposición general sobre las preparaciones de liberación sostenida (Jiang and Wang, 2011).

6.16. Patente W O 2011/063732 A 1: Tableta Bicapa de paliperidona de liberación controlada por bomba osmótica

El desarrollo comprende un comprimido de paliperidona de liberación controlada por bomba osmótica de doble capa y el método de preparación del mismo. Tiene una liberación inicial que incrementa respecto al tiempo y posteriormente mantiene una liberación constante. Esta formulación permite que la concentración del fármaco en sangre sea estable, el efecto del fármaco es duradero, se elimina el fenómeno de pico a valle y las reacciones adversas son menores, aumentando así la seguridad, eficacia y cumplimiento de la medicación del paciente. Así, proporciona una tasa de liberación inicial por un período de al menos 3 horas, hasta 5 horas; y una tasa de liberación constante de al menos 5 horas, preferiblemente de 6 a 12 horas (Zhu *et al.*, 2009).

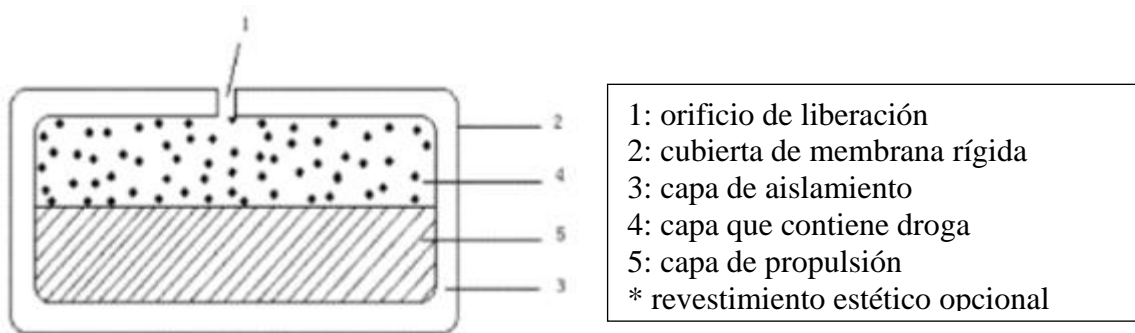


Figura 24. Diseño Geométrico de una Tableta por bomba osmótica bicapa.

La proporción del ingrediente farmacéutico puede ir de 0 a 15%, con respecto al peso total de la composición de barrera. La tableta tiene la estructura comprendida en la figura 24 cuyo principal material auxiliar es el material polímero - polioxietileno. Donde la membrana rígida contiene polímero semipermeable, agente formador de orificios (porogeno) y/o plastificante y tiene uno o más orificios de suministro en un extremo. La capa de empuje comprende material de expansión, promotor de permeación, aglutinante, colorante y lubricante. La capa de fármaco contiene un componente activo farmacéutico, un polímero hidrofílico, un promotor de permeación, un colorante, un lubricante y un agente antiestático. La capa de separación está entre la superficie interna de la membrana rígida y el núcleo compuesto por una capa de fármaco y una capa de empuje y contiene un polímero hidrofílico (Ver Figura 24) (Zhu *et al.*, 2009).

Tabla 10. Patentes de Sistemas de Liberación Modificada

| Fármaco | Tecnología | Tipo de liberación | Aplicaciones | Ventajas al paciente | Numero de Patente | Año de publicación de |
|---|--|---|--|--|--------------------------|------------------------------|
| Mazindol | Tableta Bicapa | Liberación Bifásica, capa de liberación inmediata (IR) y liberación sostenida (SR) | Tratamiento del trastorno por déficit de atención / hiperactividad, déficit relacionado de alerta (somnolencia incoercible) o disminución de la vigilancia (somnolencia diurna) o somnolencia diurna excesiva (narcolepsia, hipersomnia idiopática). | Mejor cumplimiento para los pacientes y una reducción en la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de mazindol en estado estacionario durante el intervalo de dosificación. Fácil de tragar y con estabilidad mejorada. Su ingesta no retrasa innecesariamente el consumo de alimentos. | WO2017/153846 A3 | 2017 |
| Oxicodona y Acetaminofén | Tableta bicapa | Comprimido que se desintegra o se disuelve en la boca en menos de 60 seg, al entrar en contacto con la saliva, sin masticar, formando así una suspensión fácil de tragar. | Aliviar el dolor de moderado a severo en el tratamiento del dolor irruptivo en enfermedades como cáncer, mediante administración oral. | Pacientes que son tolerantes a la terapia con opioides. Ofrece mayor facilidad de ingesta al paciente. | WO2008/015221 A3 | 2008 |
| Tenofovir y Entecavir o sales farmacéuticamente aceptables de estos. | formulación de comprimido multicapa (tres capas) | Capas de liberación inmediata | Ambos fármacos tienen actividad antiviral adicional y sinérgica en el tratamiento de la hepatitis B crónica. | formulación de un comprimido estable durante toda su vida útil y que a su vez proporciona una alta biodisponibilidad. | EP0000028 32351 A1 | 2015 |

| | | | | | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|--|--|---------------|------|
| Tamsulosina y Solifenacina. | Tableta de doble capa | Liberación de capa inmediata y liberación (SR) | Bifásica, liberación (IR) y sostenida | Para tratar síntomas del tracto urinario inferior asociado con hiperplasia prostática benigna. Ambos compuestos exhiben efectos contradictorios, pero su uso en combinación permite el mejoramiento adicional de los síntomas de almacenamiento, sin la disminución en el mejoramiento de síntomas de micción. | Disminuye efectos secundarios, mantiene la eficacia y mejora la conformidad de dosificación del fármaco. | 342062 (impi) | 2010 |
| Dicloxacilina | Tableta bicapa | Liberación de capa inmediata y liberación (SR) del mismo fármaco. Mantiene la concentración por 10 horas. | Bifásica, liberación (IR) y sostenida | Se utiliza para tratar infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores de los huesos la piel vías urinarias y oídos. Debido a su acción bactericida contra Staphylococcus y Streptococcus. | Permite un mejor manejo del tratamiento profiláctico eficaz, reducir de 4 tomas a 2 con mayor espacio entre estas, Evitar la sobredosificación y el incumplimiento de la toma, facilidad de posología y mantenimiento de la concentración del activo a nivel plasmático. | 308713 (impi) | 2010 |
| Ketorolaco y complejo B (compuesto de tiamina, piridoxina, y cianocobalamina (vitamina B1, B6, B12) y o sus sales farmacéutica-mente aceptables. | formulación de comprimido multicapa (tres capas) | Liberación inmediata | | Composición con actividad terapéutica sinérgica, indicada para el tratamiento de dolor moderado a severo o neuralgias de diversa localización. Se obtiene un efecto mayor o mantener el efecto terapéutico. | Formulación oral estable y eficaz, con menos efectos adversos, al utilizarse una dosis menor de ketorolaco | 282576 (impi) | 2008 |

| | | | | | | |
|--|--------------------------|---|--|--|----------------------|-------------|
| <p>Telmisartán y un Diurético como hidrocloro-tiazida (HCTZ).</p> | <p>Tableta bicapa</p> | <p>Perfil de liberación inmediata. Liberación independiente del pH, en 15min se libera la fracción principal y 60min por completo La segunda capa se desintegra en primer lugar y la primer capa se disuelve paralela o posteriormente.</p> | <p>El antagonista del receptor de la angiotensina II telmisartán en combinación con un diurético tal como hidroclorotiazida (HCTZ), se administra oralmente en el tratamiento de Hipertensión, la combinación presenta una eficacia terapéutica sinérgica.</p> | <p>El perfil de disolución rápida combinado da una adecuada estabilidad a la forma farmacéutica.</p> | <p>261293 (impi)</p> | <p>2002</p> |
| <p>Un antagonista y un agonista. Naltrexona y Morfina (con una cubierta de sellado y un opioide secuestrador)</p> | <p>Tableta multicapa</p> | <p>Liberación prolongada del agonista opioide El agonista se libera sustancialmente y el antagonista esta secuestrado sustancialmente, el agente bloqueante previene la liberación del antagonista opioide durante un periodo de tiempo mayor que 24 horas.</p> | <p>Se emplea fundamentalmente como analgésico de moderado a fuerte.</p> | <p>Es una forma de dosificación resistente al abuso de agonistas opioides fuertes que previene el uso incorrecto del mismo. La composición se mantiene intacta durante el uso normal y el antagonista no se libera, en caso de manipulación se libera previniendo que el efecto narcótico se exhiba.</p> | <p>292916 (impi)</p> | <p>2007</p> |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--------------------------|-------------|
| <p>Prednisona (corticoeste-roides)</p> | <p>Tableta revestida con prensa que tiene un núcleo</p> | <p>Liberación gastrointestinal controlada en el sitio Liberación retrasada del API, con una fase de retraso seguida por la liberación del activo, la cantidad de material de revestimiento determina la fase de retraso.</p> | <p>Tratamiento de trastornos inflamatorios a articulaciones. Evasión de las inestabilidades del ingrediente activo al estar en contacto con el jugo gastrointestinal. Liberación en secciones deseadas particulares de intestino a pesar de la ingestión del alimento del paciente.</p> | <p>Evasión de efectos secundarios como úlceras, liberación del activo en el estómago. Contribuye al cumplimiento del paciente con el tratamiento.</p> | <p>297910 (impi)</p> | <p>2005</p> |
| <p>Al menos un análogo de Tramadol y / o sus sales farmacéuticamente aceptables y / o un análogo del éster carboximetílico del Aceclofenaco y / o sus sales farmacéuticamente estables del mismo.</p> | <p>Sistema de tableta / tableta, que consiste en la compresión de una tableta dentro de otra tableta</p> | <p>Sistema Farmacéutico de entrega bifásica. Tanto el núcleo (s) como la capa externa de la tableta pueden tener diferentes perfiles de liberación (retardada, inmediata, pulsátil, controlada, gradual, sostenida o combinaciones de las mismas).</p> | <p>Útil para controlar y / o prevenir y / o tratar el dolor agudo y / o crónico y también la inflamación aguda y / o crónica. En el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y periartrosis escapulohumeral, que involucran dolor crónico o agudo, así como inflamación</p> | <p>El tipo de liberación del núcleo y la bicapa dependerá del tratamiento para el cual este enfocado el medicamento, evitar el consumo de más unidades de dosificación.</p> | <p>WO 2015/016695 AI</p> | <p>2015</p> |

| | | | | | | |
|--|----------------|--|--|--|-----------------|------|
| Pralnacasan | Tableta Bicapa | Liberación Bifásica, capa de liberación inmediata (IR) y liberación sostenida (SR) | Adecuada para el tratamiento de una condición como enfermedades autoinmunes, diabetes tipo I y tipo II, artritis reumatoide, osteoartritis o psoriasis. | Posibilita que el suministro de pralnacasan sea uniforme, al mismo tiempo, de administrarse una dosis diaria total reducida en comparación con la tableta estándar. El pralnacasan tiene una eficacia insuficiente por lo que requiere dosis altas que pueden ocasionar efectos secundarios no deseados, esta formulación evitaría el uso de dosis altas, mejora el cumplimiento del paciente. | US 8,231,904 B2 | 2012 |
| Metformina y un inhibidor de SGLT2 (dapagliflozina) | Tableta Bicapa | Liberación Bifásica, capa de liberación inmediata (IR) y liberación sostenida (SR) | Para tratar un trastorno o enfermedad seleccionada entre diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Proporciona una terapia antidiabética a los pacientes que es conveniente y eficaz para controlar los niveles de glucosa en sangre. | En el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2 sin aumento de peso asociado con otras terapias. La invención proporciona métodos para preparar las formulaciones de comprimidos bicapa y métodos para tratar enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2. | US 8,535,715 B2 | 2013 |

| | | | | | | |
|---|--|--|---|--|-------------------|------|
| Pregabalina | formulación de comprimido multicapa (tres capas) | Tableta de triple capa de liberación sostenida. | Para terapia anticonvulsivante para trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, isquemia cerebral de la corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, Eficaz en la terapia del dolor contra acciones hiperalgésicas y alodínicas para el tratamiento del dolor neuropático central y periférico, epilepsia y fibromialgia. | Preparación de liberación sostenida gastro-retentiva adecuada para su administración una vez al día. La concentración de fármaco en sangre se puede mantener constantemente, reduciendo o previniendo así efectos secundarios indeseables dependientes de la dosis; y la eficacia del fármaco se puede mantener de forma continua. | US 10,632,077 B2 | 2020 |
| torsemida (torasemida) o sal farmacéuticamente aceptable | Tableta Bicapa | Liberación Bifásica, capa de liberación inmediata (IR) y liberación sostenida (SR) | La torsemida es un diurético aprobado para el edema asociado con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal (p. ej., insuficiencia renal crónica), enfermedad hepática e hipertensión. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva es la indicación más importante y ampliamente utilizada para la torasemida. | Dicha forma de dosificación proporciona una tasa de excreción urinaria media de torsemida después de la administración oral de dosis única. Proporciona una T media de torasemida desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8 horas después de la administración oral. | US 2005/0169991A1 | 2005 |

| | | | | | | |
|---------------------|----------------------------------|--|---|--|-----------------|------|
| Nifedipino | Tableta Bicapa | bomba osmótica, liberación de orden cero | Angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica. Efectivo en controlar o reducir la angina y aumentar la tolerancia al ejercicio, es eficaz en combinación con -betabloqueadores. Hipertensión: Puede usarse sola o en combinación de otros agentes antihipertensivos. | Tableta por bomba osmótica bicapa que tiene una estructura de capa lubricante, capaz de alcanzar un porcentaje de liberación del fármaco de casi el 100% en 24 horas, teniendo un efecto de liberación mejorado en comparación con un comprimido convencional. | EP 2 380 562 A1 | 2011 |
| Paliperidona | bomba osmótica Tableta Bicapa | Liberación inicial y una liberación constante de fármaco en una etapa posterior. | La paclipentona (9-hidroxisiperidona) es un nuevo fármaco antipsicótico y un derivado del benzoisoxazol para tratar la esquizofrenia y la manía bipolar. | Proceso de producción y preparación simple, bajo costo y buena estabilidad térmica del material del núcleo, y que pueda controlar efectivamente la tasa de liberación, hacer que la curva de concentración en sangre sea estable. | WO2011/063732A1 | 2011 |

Conclusiones

Las tabletas multicapa son una tecnología muy versátil con una amplia gama de posibles geometrías, diseños y perfiles de liberación aplicables, para lograr un tratamiento más personalizado para el paciente al crear sistemas de liberación en capas con diferentes formulaciones que faciliten la coexistencia de varios y/o diferentes ingredientes activos aun cuando presenten incompatibilidad, ya sea separados en capas continuas o incluso con capas barrera a base de excipientes.

En los últimos años ha habido un incremento en el número de patentes y artículos publicados respecto al registro y estudio de tabletas multicapa, debido a que este sistema de dosificación farmacológico ha resultado ser útil al ofrecer múltiples ventajas principalmente en el tratamiento de patologías crónicas al disminuir el número de dosis al día, minimiza efectos secundarios, da un mejor cumplimiento del tratamiento a menor costo, y facilidad al tragar. Al fabricante le permite extender sus patentes y prolongar el ciclo de vida del producto.

Sin embargo, ningún sistema es perfecto y la producción y administración de fármacos en tabletas multicapa, no es la excepción, en sí mismo el diseño presenta desventajas como lo es un mayor grado de complejidad al definir el orden y peso de cada una de las capas, es poco flexible para ajustar los regímenes de dosis ya que ciertos diseños requieren de la integridad de la tableta para que esta cumpla sus función como lo son en tabletas multicapa flotantes o por bomba osmótica, al igual que el resto de tabletas en capas requieren mantenerse íntegras para que la liberación del activo sea la esperada.

Las tabletas Multicapa requieren una comprensión exhaustiva de cada uno de los componentes de la tableta desde el desarrollo y formulación. Al desarrollar la formulación se debe considerar que el fármaco debe ser física y químicamente compatible con los excipientes de la formulación y microbiológicamente estable, donde se consideren las propiedades fisicoquímicas de los materiales, estabilidad, pka del API, tamaño de partículas y dosificación. Uno de los excipientes por elección más usados en tabletas multicapa son los polímeros, debido a que permiten un mejor control en el perfil de liberación modificado, administración dirigida e incluso absorción mejorada. Por lo que casi todas las matrices

empleadas tanto en investigación y desarrollo como en el registro de patentes tienen como base Polímeros.

Por otro lado, el mecanismo de liberación de la tableta siempre se escoge en función del perfil de liberación que se busque desarrollar, generalmente involucran una capa central de fármaco con polímeros hidrofílicos que está rodeada por capas barrera formadas por polímeros hidrófobos, sin embargo, la versatilidad de esta tecnología permite el empleo de múltiples diseños y materiales en coherencia con el Perfil objetivo del producto (TPP), requerimientos de usuario, atributos de Calidad planteados.

Existe una gran variedad de diseños de tabletas multicapa que mediante la variación en su geometría ha permitido un mejor control durante la liberación modificada del o los principios activos utilizados para cada formulación. Diseños que van desde tabletas de dos, tres o más capas, así como modificaciones en su geometría (estructura) y componentes que ha dado origen a diseños completamente diferentes, versátiles y personalizados, como lo son las tabletas multicapa por bomba osmótica, flotantes, tab in tab, core in cup entre otras, que permiten una dosificación más controlada o incluso dirigida a cierto sector del tracto gastro intestinal, que permita una mejor absorción y efecto del fármaco administrado.

La producción de tabletas multicapa de calidad requiere una comprensión integral del producto y el proceso para abordar los desafíos en la fabricación, como la fuerza de precompresión y compresión final, precisión en el control del peso de cada una de las capas, considerar la fuerza interfacial y la tendencia de estas a la delaminación/ “capping” ya que tienden a presentar fisuras interfaciales entre las capas que eventualmente conduce a la separación de las mismas durante la fabricación y almacenamiento, además de un alto riesgo de contaminación cruzada entre las capas.

El tener equipos que permitan el control de cada una de estas variables puede llegar a resultar en una fuerte inversión para las empresas, por lo que mucha de la investigación y desarrollo de esta tecnología se ha realizado en tableteadoras para monocapa adaptadas para este proceso. Sin embargo, al escalar el proceso es importante tener los equipos adecuados que permitan realizar un adecuado control del proceso que permita obtener tabletas multicapa de calidad. Actualmente el catálogo de tableteadoras multicapa es muy amplio y

con tecnología que permite un mejor control de las variables previamente mencionadas, que facilita en gran medida la implementación de esta tecnología a nivel industrial.

El Sistema de Gestión de la Calidad juega un papel imprescindible en la implementación de líneas de producción de tabletas multicapa, ya que permite tener equipos calificados para procesos sistemáticos, repetibles y reproducibles, dada la cantidad de variables a considerar para un proceso específico. Por lo que, la implementación de controles de Calidad desde tener bien caracterizadas las materias primas, granulados, definir las variables de mayor impacto en el proceso para establecer los controles en proceso en conjunto con la normatividad aplicable y posterior a la fabricación definir las pruebas de calidad y con ello obtener tabletas con los estándares de calidad necesarios para su comercialización y consumo. Es cierto que los aspectos de calidad juegan un papel crítico en el proceso de fabricación de tabletas multicapa, por lo que es necesaria una revisión detallada del tema para futuras investigaciones de los sistemas Multicapa.

De todas las patentes revisadas se encontró que aun el registro de patentes e investigación de este sistema de dosificación tiene un largo trayecto por delante ya que actualmente el desarrollo se encuentra en el registro de tabletas bicapa y tricapa, habiendo muchas más opciones de diseño actualmente reportadas en artículos de investigación. Asimismo, el uso de principios activos biotecnológicos es otra área de oportunidades que se empieza a desarrollar como lo es con el registro de patente EP 000002832351 A1: Tableta Tricapa de Tenofovir y Entecavir, lo que ofrece un mayor rango de oportunidades en el desarrollo de tabletas Multicapa e implementación de otros diseños como lo son de tabletas con un núcleo, por bomba osmótica o incluso flotantes en capas.

Mediante un meticuloso análisis y abordaje del diseño y producción de tabletas multicapa que, con un mayor nivel de comprensión de los activos, excipientes y las variables de fabricación, así como de su almacenamiento y distribución permiten una correcta gestión de los riesgos asociados con la aceptabilidad del producto durante el ciclo de vida del mismo, volviendo las tabletas multicapa un avance tecnológico importante como sistema de liberación modificado.

Es un sistema con amplias ventajas principalmente al paciente, sin embargo para la industria farmacéutica implica un reto complejo el comprar la tecnología e implementar tabletas multicapa como líneas de producción debido a la cantidad de variables críticas a considerar que a su vez vuelve muy complejo el implementar un sistema de gestión de calidad lo suficientemente robusto que permita calificar equipos, validar procesos y a su vez mantener el estado de validado de los mismos, con un enfoque de mejora continua que en conjunto con la inversión requerida, estos productos representen tendencia en el mercado.

Referencias

- Abebe, A. *et al.* (2013) 'Bilayer tablet Formulations'. United States.
- Adolfo, G. G. (2016) *Sistemas Osmóticos para la liberación sostenida de Fármacos*. Universidad Complutense. Available at: http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ADOLFO_GARCIA_GUTIERREZ.pdf.
- Agiba, A. m., Abul-ella, S. S. and El-Monem, R. a. A. (2021) 'Pharmacotechnical Development and Optimization of Multilayered Tablets: An Updated Industrial Review with Emphasis on Bilayer Tablets', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, pp. 55–64. doi: 10.22159/ijap.2021v13i4.41528.
- Agilent Technologies, I. (2018) *Caracterización de comprimidos farmacéuticos multicapa*, Agilent Technologies, Inc. Available at: <https://www.agilent.com/en/product/molecular-spectroscopy/ldir-chemical-imaging-spectroscopy/ldir-chemical-imaging-system/ldir-chemical-imaging-system>.
- Akhtar, M. *et al.* (2020) 'Bilayer tablets: A developing novel drug delivery system', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, p. 102079. doi: 10.1016/j.jddst.2020.102079.
- Albogami, A. M. *et al.* (2017) 'Modified geometry three-layered tablet as a platform for class II drugs zero-order release system', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(8), p. 1773. doi: 10.4314/tjpr.v16i8.4.
- Allemand, C. (2021) *Skyepharma : Expert CDMO in the Compression of Complex Tablets*, Skyepharma. Available at: <https://www.skyepharma.com/skyepharma-expert-cdmo-in-the-compression-of-complex-tablets/>.
- Amezcuá, F. and Covarrubias, A. (2015) 'Novel Biphasic-Delivery Pharmaceutical System for the Treatment of Pain and Inflammation'. Mexico.
- Bellini, M., Walther, M. and Bodmeier, R. (2019) 'Evaluation of manufacturing process parameters causing multilayer tablets delamination', *International Journal of Pharmaceutics*, 570, p. 118607. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118607.

Bou, M. P. (2019) *Impresión 3D de Medicamentos: Principales Técnicas y Perspectivas de Futuro*. Universidad Complutense.

Brady, J. *et al.* (2017) ‘Polymer Properties and Characterization’, in *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Elsevier, pp. 181–223. doi: 10.1016/B978-0-12-802447-8.00007-8.

Cárdenas Aristizábal, L. A. (2019) ‘Integración de la gestión de la calidad con las buenas prácticas de manufactura en tres empresas farmacéuticas de inyectables de Bogotá, D.C.’, *SIGNOS - Investigación en sistemas de gestión*, 11(2), pp. 131–153. doi: 10.15332/24631140.5086.

Chourasia, P. K. *et al.* (2020) ‘A Comprehensive Review on Osmotic Controlled Drug Delivery System.’, *American Journal of PharmTech Research*, 10(1), pp. 92–113. doi: 10.46624/ajptr.2020.v10.i1.009.

Colorcon (2021) *Osmotics - Push-Pull Osmotic Pump (PPOP) Technology*, Colorcon. Available at: <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/polymers-controlled-release/osmotics>.

Conte, U. *et al.* (1993) ‘Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix™ Systems)’, *Journal of Controlled Release*, 26(1), pp. 39–47. doi: 10.1016/0168-3659(93)90207-L.

Cunha-Filho, M., Gelfuso, G. M. and Gratieri, T. (2020) ‘Subdivision of modified-release tablets: state-of-the-art and future perspectives’, *Therapeutic Delivery*, 11(5), pp. 285–287. doi: 10.4155/tde-2020-0006.

Deb, P. K. *et al.* (2019) ‘Pharmaceutical and Biomedical Applications of Polymers’, in *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier, pp. 203–267. doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00006-6.

Degomme, D. M. and Moulin, D. A. (2020) ‘Recent Development in complex tablet formulation design for versatile applications’, *Skyepharma*, pp. 50–53.

‘Drug delivery systems’ (2015) in *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. Elsevier, pp. 87–194. doi: 10.1016/B978-0-08-100092-2.00006-0.

Efentakis, M., Naseef, H. and Vlachou, M. (2010) 'Two- and three-layer tablet drug delivery systems for oral sustained release of soluble and poorly soluble drugs', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(8), pp. 903–916. doi: 10.3109/03639040903585119.

Efentakis, M. and Peponaki, C. (2008) 'Formulation Study and Evaluation of Matrix and Three-layer Tablet Sustained Drug Delivery Systems Based on Carbopols with Isosorbite Mononitrate', *AAPS PharmSciTech*, 9(3), pp. 917–923. doi: 10.1208/s12249-008-9084-2.

ElMeshad, A. N. *et al.* (2020) 'Core in Cup Ethylmorphine Hydrochloride Tablet for Dual Fast and Sustained Pain Relief: Formulation, Characterization, and Pharmacokinetic Study', *AAPS PharmSciTech*, 21(7), p. 244. doi: 10.1208/s12249-020-01759-0.

EP NEWS BUREAU (2018) 'Reinventing Pharma Tableting'. Available at: <https://www.expresspharma.in/reinventing-pharma-tableting/>.

Friedl, T. and Schepky, G. (2002) 'Comprimido Farmacéutico de dos capas que comprende Telmisartan y un Diuretico y su preparación.' Alemania.

GEA (2022) *Comprimidos de dos capas: La manera de GEA*. Available at: <https://www.gea.com/es/customer-cases/bi-layer-tableting.jsp>.

Ghanshyam Yadav, Mayank Bansal, Nishi Thakur, S. and P. K. (2013) 'Multilayer Tablets and Their Drug Release Kinetic Models for Oral Controlled Drug Delivery System', *Middle-East Journal of Scientific Research*, 16, pp. 782–795. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2013.16.06.75176.

Hernandez, G. R. (2010) 'Forma Farmaceutica Bicapa de Dicloxacilina'. Mexico.

Jiang, H. and Wang, J. (2011) 'A Controlled-Released Osmotic Pump Tablet With Lubricating Layer And The Preparation Thereof'. Beijing.

Kaur, G. *et al.* (2018) 'Oral controlled and sustained drug delivery systems', in *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*. Elsevier, pp. 567–626. doi: 10.1016/B978-0-12-813689-8.00015-X.

Kaur, G., Arora, M. and Ravi Kumar, M. N. V. (2019) 'Oral Drug Delivery

Technologies—A Decade of Developments’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), pp. 529–543. doi: 10.1124/jpet.118.255828.

Khaled, S. A. *et al.* (2015) ‘3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles’, *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), pp. 643–650. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.07.067.

Kim, C. (2005) ‘Controlled release from triple layer, donut-shaped tablets with enteric polymers’, *AAPS PharmSciTech*, 6(3), pp. E429–E436. doi: 10.1208/pt060353.

Kim, K. H. *et al.* (2020) ‘Pregabalin - Containing, Oral Sustained - Release Triple Layer Tablet’. United States.

Korsch (2022) *Tableteadora XL 4004 MFP*. Available at: <https://www.korschamerica.com/es/#products>.

Laffleur, F. and Keckeis, V. (2020) ‘WITHDRAWN: Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed?’, *International Journal of Pharmaceutics: X*, 2, p. 100050. doi: 10.1016/j.ijpx.2020.100050.

Maiti, S. and Sen, K. K. (2017) ‘Introductory Chapter: Drug Delivery Concepts’, in *Advanced Technology for Delivering Therapeutics*. InTech. doi: 10.5772/65245.

Mastropietro, D., Park, K. and Omidian, H. (2017) ‘4.23 Polymers in Oral Drug Delivery’, in *Comprehensive Biomaterials II*. Elsevier, pp. 430–444. doi: 10.1016/B978-0-12-803581-8.09291-2.

Matthews, F. *et al.* (2006) ‘Composiciones Farmacéuticas’. E.U.A.

Mithilesh Kumar Jha, Md. Habibur Rahman, M. M. R. (2011) ‘Biphasic Oral Solid Drug Delivery System: A Review’, *Internacional Journey Of Pharmaceutical Sciences and research*, 2(5), pp. 1108–1115. doi: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2\(5\).1108-15](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2(5).1108-15).

MODUL™ D Tablet Press (2021). Available at: <https://www.gea.com/es/products/tablet-presses/pharma-tablet-presses/modul-d-tablet-press.jsp>.

Moodley, K. *et al.* (2011) ‘Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric

Configurations for Controlled Drug Delivery’, *International Journal of Molecular Sciences*, 13(1), pp. 18–43. doi: 10.3390/ijms13010018.

Murugesan, S. *et al.* (2020) ‘Oral Modified Drug Release Solid Dosage Form with Special Reference to Design; An Overview’, *Current Drug Research Reviews*, 12(1), pp. 16–25. doi: 10.2174/2589977511666191121094520.

Nyamweya, N. N. (2021) ‘Applications of polymer blends in drug delivery’, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), p. 18. doi: 10.1186/s43094-020-00167-2.

Oury, P., Herry, C. and Hoarau, D. (2008) ‘Multilayer Orally Disintegrating Tablet’.

Patel, D. M., Trivedi, R. and Patel, H. (2021) ‘Formulation and Evaluation of Bi-Layer Tablets of Ketorolac Tromethamine’, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(1), pp. 36–41. doi: 10.22270/jddt.v11i1.4487.

Pereira, B. C. *et al.* (2019) “Temporary Plasticiser”: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular “Polypill” architectures’, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 135, pp. 94–103. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.12.009.

PERFORMA D Tablet Press (2021). Available at: <https://www.gea.com/es/products/tablet-presses/pharma-tablet-presses/performa-d-rotary-tablet-press.jsp>.

‘Pharmaceutical Development Q8(R2)’ (2009) *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. Available at: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29 Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf).

PIC/S (2022) *Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Annexes*. Available at: <https://picscheme.org/docview/4590>.

Pund, A. *et al.* (2021) ‘Recent Patents on Modified Release Oral Dosage Forms’, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(4-S), pp. 195–211. doi: 10.22270/jddt.v11i4-S.4973.

Rayakwar, N. and Dangi, Y. S. (2019) ‘Development and characterization of controlled release bilayered tablets of Citicoline sodium’, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2-s), pp. 125–131. doi: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i2-s.2471>.

Rowe, J. M. and Nikfar, F. (2017) ‘Modeling approaches to multilayer tableting’, in

Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations. New Brunswick, NJ, United States: Elsevier, pp. 229–251. doi: 10.1016/B978-0-08-100154-7.00009-0.

S. More (2018) ‘Multilayered Tablet: A novel approach for oral drug delivery’, *Internacional Journey Of Pharmaceutical Sciences and research*, 9, pp. 872–882. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(3).872-82.

Das S R., Panigrahi B.B, P. M. . (2019) ‘A Review: On Bilayer Floating Tablet as Multifunctional approach of Gastro retaintive drug delivery system’, *International Journal of Recent Scientific Research*, 10(06(H)), pp. 33255–33267. doi: <http://dx.doi.org/10.24327/ijrsr.2019.1006.3638>.

Sangeetha, R., Pillai, M. K. and Haribabu, Y. (2021) ‘Bi-layer tablets: A flexible technology for oral drug delivery-An updated review’, *RESEARCH JOURNAL OF PHARMACY AND TECHNOLOGY*, 14(1), pp. 547–551. doi: 10.5958/0974-360X.2021.00099.8.

Sanghvi, P. *et al.* (2005) ‘Sustained Release Torsemide Dosage Forms’. United States.

Senosian, J. A. *et al.* (2008) ‘Composición Farmacéutica Oral que comprende la combinación de una sal de ketorolaco y vitaminas del complejo B’. México.

Singh, A. *et al.* (2021) ‘The Challenges of Producing Bilayer Tablet: A Review’, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(4-S), pp. 171–175. doi: 10.22270/jddt.v11i4-S.4922.

Soennichsen, C., Wesch, R. and Meier, H. (2012) ‘Extended Release Formulation for Pralnacasan’. United States.

STYL'ONE EVO - The Most Versatile Compaction Simulator (2021). Available at: <https://www.korsch.com/product-detail/pharma-nutraceuticals/evo>.

Tableteadora X 3 (2022). Available at: <https://www.korsch.com/product-detail/pharma-nutraceuticals/x3>.

Thakur, S. *et al.* (2021) ‘Floating Drug Delivery System’, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(3-S), pp. 125–130. doi: 10.22270/jddt.v11i3-S.4828.

Vaithiyalingam, S. R. and Sayeed, V. A. (2010) ‘Critical factors in manufacturing multi-

layer tablets—Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance’, *International Journal of Pharmaceutics*, 398(1–2), pp. 9–13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.07.025.

Vergnault G., G. P. S. A. (2005) ‘Tableta con liberación gastrointestinal controlada en sitio y tiempo del ingrediente activo’. Suiza.

Vlachou, M., Naseef, H. and Efentakis, M. (2010) ‘Utilization of Hydrophilic Swellable Polymers as Carriers for Sustained Drug Delivery from Matrices and Three Layer Tablet Systems’, *Current Drug Delivery*, 7(4), pp. 334–342. doi: 10.2174/156720110793360568.

Yasuji, T. *et al.* (2010) ‘Composición Farmacéutica ára administración Oral (Solfenacina y Tamsulosina).’

Yelda, E., Ali, T. and Ediz., Y. (2011) ‘Multilayer Tablet Formulations Comprising Tenofovir and Entecavir’. AMSTERDAM.

Yokoyama, R. *et al.* (2020) ‘Impact of Insoluble Separation Layer Mechanical Properties on Disintegration and Dissolution Kinetics of Multilayer Tablets’, *Pharmaceutics*, 12(6), p. 495. doi: 10.3390/pharmaceutics12060495.

Zhang, J. *et al.* (2017) ‘Interfacial strength of bilayer pharmaceutical tablet’, *Powder Technology*. doi: 10.1016/j.powtec.2017.12.02.

Zhu, G. Y. *et al.* (2009) ‘Paliperidone double-layered osmotic pump controlled release tablet and preparation method thereof’. Chinese.

Zwyer, Alexander, C. *et al.* (2017) ‘A Mazindol IR/SR Multilayer Tablet and Its Use for the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)’.