

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

ENVOLTURAS ENTERICAS, SU IMPORTANCIA, METODOS Y ANALISIS

T E S I S

PRESENTADA POR
JOSE ROBERTO CANDEL
EN EL ACTO DE SU DOCTORAMIENTO.

SAN SALVADOR, ENERO DE 1953.

T
5.43
5162
1473
C.C.Q.Q.
J. 1

UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10107343

062818

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector:

INGENIERO JOSE ANTONIO PERLA

Secretario:

Dr. JOSE SALINAS ARIZ



FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Decano:

Dr. FELIX LEON SUNCIN

Secretario:

Dr. LUIS A. AMAYA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

JURADOS QUE PRACTICARON LOS EXAMENES PRIVADOS:

PRIMER PRIVADO:

Dr. Elías Alvarado
Dr. Roberto A. Machado
Dr. Elías Menjívar

SEGUNDO PRIVADO:

Dr. Julio C. Morán Ramírez
Dr. Francisco Flores González
Dr. Octavio Cañas Gasteazoro

EXAMEN PUBLICO:

Dr. Manuel Salinas Ariz
Dr. Carlos Mata Gavidia
Dr. Félix León Suncín

Nosotros los abajo firmados, Presidente y Vocales que integramos el Tribunal de Doctoramiento Público, en la Facultad de Química y Farmacia, nos hemos reunido en el Decanato de dicha Facultad, a fin de dictaminar sobre la Tesis presentada por el Bachiller José Roberto Candel e intitulada «ENVOLTURAS ENTERICAS, SU IMPORTANCIA, METODOS Y ANALISIS»; y encontrando que dicha Tesis reúne los requisitos exigidos por el Art. 151 de los estatutos Universitarios vigentes, aprobamos por unanimidad de votos la Tesis anteriormente citada.

En fé de la cual firmamos la presente, en la ciudad de San Salvador, a las diez y ocho horas del ocho de Diciembre de mil novecientos cincuenta y dos.

Dr. MANUEL SALINAS ARIZ,
PRESIDENTE.

Dr. CARLOS MATA GAVIDIA,
VOCAL.

Dr. VICTOR ALEJANDRO VERDUGO,
VOCAL.

DEDICATORIA

Dedico el acto de mi Doctoramiento
y el presente trabajo:

A la memoria de mis queridos padres.

A mis queridos hermanos.

A mis profesores y amigos.

PROLOGO

Las finalidades del presente trabajo es despertar en el estudiante de Farmacia el firme propósito de especializarse en la industria farmacéutica, pues muchos de los que hemos pasado por dicha Facultad pensamos en el dudoso porvenir, si no contamos con el capital indispensable para establecer una farmacia en debida forma.

Estudiando Terapéutica, el profesor, médico, nos explicaba:

“Este medicamento viene en cubierta entérica”, Y nosotros preguntábamos al profesor: ¿Y qué es cubierta entérica? A lo que él contestaba: “Es una cubierta que sirve para que el medicamento no actúe en el estómago pero sí en el intestino”. La explicación era suficiente para nosotros, que teníamos poco sentido de observación; y muy lejos estábamos de pensar en el profundo estudio de que había sido objeto la elaboración de dichas envolturas.

En países como los Estados Unidos que cuentan con grandes y completos laboratorios, existen técnicos para la fabricación de cada especialidad, ya sea tabletas, envolturas entéricas, etc.; no ocurriendo lo mismo, por el momento, entre nosotros.

Es notoriamente visible el progreso de la industria farmacéutica en El Salvador, pues tenemos laboratorios, algunos de los cuales gozan ya de un bien cimentado prestigio, por la bondad de sus productos, y seguro estoy de su plausible ascenso, con lo cual nuestra industria dará su máximo de capacidad, procurando subvenir ampliamente sus propias urgencias y necesidades, ofreciendo de esta manera nuevas actividades y procurándose mayor autonomía en su producción. Estos hechos y las circunstancias nos obligan a especializarnos.

Patentes Relacionadas con las Capas Entéricas

Un adelanto interesante en la búsqueda por capas entéricas ha sido la síntesis de varios polímeros que tienen propiedades resinosas y son insolubles en los ácidos. Ejemplos de tales capas son el acetoftalato de celulosa, y los productos de condensación de compuestos con grupos reactivos metilénicos y aldehidos aromáticos, por lo menos con un oxhidrilo fenólico. Ejemplos adicionales son los polímeros resultantes del éter vinílico butílico o styreno con anhídrido maleico, ácido acrílico con acrilato metílico, y acrilato butílico con styreno. También entran en esta clasificación de capas entéricas el éster resinoso resultante de la reacción del glicerol con el ácido esteárico y el anhídrido ftálico. Un rasgo adicional interesante en el producto anhídrido styreno maleico es la inclusión de fermentos pancreáticos que deberán ayudar a la descomposición de la capa entérica en los intestinos.

Se encuentra literatura muy importante sobre capas entéricas, en las patentes extranjeras concedidas durante los últimos quince años. Una de las primeras patentes fué concedida a Webb y Webb. Consistía en revestir una cápsula con una "grasa adecuada" y luego envolver la cápsula así revestida, en un "saco membranoso".

También se han hecho cápsulas entéricas pintándoles y revistiéndoles el interior y el exterior con benzoína. Varias cápsulas de tamaños diferentes y sucesivos podrían ser así tratados; colocando una dentro de la otra, con el fin de que la más interna contenga la droga.

Una variación de capa entérica fué patentada por Hermann, en la que la droga iba incluida en mezclas de ácidos grasos, tales como el ácido esteárico y palmítico.

En 1928 Volkwiler patentó el nitrato y acetato de celulosa. El uso de ésteres o éteres de celulosa en combinación con compuestos orgánicos que son solubles o saponificables en los intestinos, fué incluido en una patente austriaca, en 1931. Los compuestos orgánicos especificados incluían grasas ceras, lipóides, aceites y ácidos cólicos.

Una manera distinta de tratar el problema de las capas entéricas fué introducida mediante la inclusión en las sustancias de revestimiento, de agentes que, con la presencia de la humedad durante algún tiempo, alterarían la estructura de la capa, de tal manera que ocurriría la desintegración. El método de aplicar esta capa fué una innovación. Los materiales de revestimiento consisten en ácido esteárico, cera de carnauba, petrolatum, corteza de olmo y agar-agar; eran finamente pulverizados y aplicados a las tabletas mediante una sub-capa adhesiva. El material adhesivo de revestimiento se cocía luego para producir una capa entérica continua.

En 1931 se concedió una patente a Ellzey por introducir otra manera de tratar las capas entéricas. La droga o agente medicinal iba encerrada en una cápsula y luego ajustada dentro de una cápsula mayor que contenía un material alcalino inofensivo dentro del espacio anular.

Historia de las Capas Entéricas

Rhazes (A. J. 850-932) se merece el título de "padre del revestimiento de píldoras", por haber usado el mucílago de la semilla de *Psyllium* para cubrir píldoras de mal sabor, y al Médico Avicena se le atribuye la introducción de capas de plata y oro para píldoras en farmacia. Garot, en 1838, cubrió píldoras de mal sabor con gelatina, y Warner, un farmacéutico de Filadelfia, fué el primero en fabricar píldoras con una capa de azúcar, en 1866.

Proctor fué el que notó el hecho de que algunas capas se disolvían más lentamente que otras, y declaró: "La razón por la cual a veces pasan las píldoras por el estómago sin disolverse, ha de buscarse en el estado del paciente o en la composición de la píldora, más bien que en la naturaleza de la capa entérica".

En 1867 salió una publicación sobre el revestimiento de píldoras, en la cual se declaró que el Colodión protegía las píldoras contra su disolución en el estómago. Sin embargo, parece que no se hizo ningún esfuerzo por usar la insolubilidad gástrica como base para la medicación, hasta que Unna, en 1884, introdujo píldoras revestidas de keratina. Y, finalmente, a Ceppi le atribuye Yvon la introducción del salol como capa entérica, algunos años más tarde.

Desde los tiempos de Unna se ha escrito mucha literatura sobre numerosas sustancias y combinaciones de éstas, que se han usado como capas entéricas. Entre las sustancias usadas figuran los ácidos esteárico, palmítico, myrístico y láurico, aceite de ricino hidrogenado, sebo de carnero, cera de carnauba, ceresina, parafina, esperma de ballena, producto de gelatina-formaldehida, keratina, gluten, caseína, zeína, albuminoides, escleroproteínas descompuestas, tanato de albumen, nitrato y acetato de celulosa, éteres de celulosa, mastic, benzoína, tolú, laca, resina, salol, producto de gelatina, ácido tánico, alcohol cetílico, ácido abiético, abietato metílico y polímeros sintéticos, teniendo numerosos ácidos y propiedades resinosas.

Sustancias accesorias citadas como capas entéricas incluyen agar, ácidos de la bilis, taurocolato de sodio, corteza de olmo, carbonatos alcalinos de metales, estearato de magnesia, aceite de oliva, aceite de ricino, lanolina, fermentos pancreáticos y agentes solubles en agua tales como el cloruro de sodio y la sucrosa.

También han sido propuestas como capas entéricas adecuadas numerosas combinaciones de estas sustancias.

Otras capas entéricas de interés, que también han sido protegidas mediante patente son: la laca amoniacal blanqueada, concedida a Wruble en 1933, y una combinación de ácidos abiético, oléico y benzoico con abietato metílico, concedida a Eldred en 1937.

Importancia de las Capas Entéricas

La importancia de las capas entéricas como forma de medicación fué revelada en un estudio efectuado en 1931. Sesenta y cuatro farmacias profesionales de los Estados Unidos informaron que el 3% de sus recetas eran para capas entéricas. Esta cifra incluía las capas improvisadas y las previamente preparadas. También se reveló en este estudio que las recetas por capas entéricas igualaron o sobrepasaron en frecuencia a las recetas por preparaciones, tales como emulsiones, supositorios, tabletas, obleas y cápsulas elásticas suaves.

Los usos de las capas entéricas proporcionan una indicación adicional de importancia. Se las puede destinar a los siguientes usos:

- a) Para evitar la digestión gástrica o descomposición de la droga; por ejemplo: productos glandulares y pancreatina.
- b) Evitar náuseas y vómitos ocasionados por la droga, por ejemplo: emetina, atebrina, stilbestrol y las drogas de sulfa.
- c) Evitar la disolución de la droga antes de su llegada a los intestinos, por ejemplo: antisépticos intestinales y antihelmínticos.
- d) Evitar que la droga impida la digestión gástrica, por ejemplo: los medicamentos alcalinos.
- e) Darle a la droga una acción retardada, por ejemplo: las drogas de sulfa, la aspirina y los barbitúricos.
- f) Proporcionar una manera sencilla de dar drogas destinadas a actuar en los intestinos.

Factus citó seis formas por las cuales era posible lograr la medicación intestinal. Estas eran como sigue:

- a) Capas entéricas.
- b) Modificación química de solubilidad.
- c) Absorción.
- d) Solución en aceite.
- e) Forma coloidal.
- f) Dosificación mediante tubo duodenal.

Es probable que las capas entéricas se usan más ampliamente que cualesquiera o todas las alternativas.

Un estudio de las listas de catálogo de los fabricantes de productos farmacéuticos, indica igualmente la importancia y extensión del uso de este tipo de medicación. Se ofrecen capas entéricas especial-

mente preparadas por firmas comerciales para una variedad de productos químicos orgánicos e inorgánicos además de productos glandulares y diversas combinaciones de drogas. Estas sustancias incluyen drogas de sulfa, ácido barbitúrico y sus derivados, hormonas, analgésicos, antisépticos y fermentos.

El nuevo interés que se ha mostrado en las capas entéricas según está probado por publicaciones y patentes que aparecieron entre los años de 1928 a 1940, es una indicación adicional de la importancia de esta clase de preparaciones farmacéuticas.

Teoría de la Desintegración de las Capas Entéricas

Un estudio de las capas entéricas revela que su desintegración depende generalmente de los siguientes factores:

- a) La diferencia en pH entre el estómago y los intestinos, lo cual significa que se necesita un medio alcalino. Polímeros sintéticos de numerosos ácidos definidos ejemplifican capas entéricas de esta clase.
- b) Hidrólisis de fermentos en el intestino. El uso de aceites y grasas que son saponificables en los intestinos, ejemplifican estas capas.
- c) Otras reacciones químicas como las que ocurren entre el ácido tartárico y el bicarbonato de sodio.
- d) La desintegración por tiempo, lo cual está en posibilidad mediante sustancias higroscópicas que en presencia de la humedad se hinchan y hacen que se desintegre la capa entérica.
- e) Desintegración mediante el uso de agentes tales como la bilis y el colesterol.

Indicaciones

Los productos entéricamente revestidos se deben tomar una o dos horas después de las comidas. Se ha encontrado que las tabletas salen del estómago más rápidamente, si se toman después del desayuno que a cualquier otra hora del día. También se cree que se obtienen buenos resultados cuando se toman los productos entéricamente revestidos, con el estómago vacío, como una o dos horas antes de las comidas.

Cuando la capa entérica consiste de salol, debe ordenarse al paciente que no tome aceite de hígado de bacalao, aceite de ricino u otros aceites al mismo tiempo, ya que el salol es soluble en aceite. Las píldoras, tabletas y cápsulas entéricas han de distribuirse en cajas de cartón, para evitar los choques excesivos, y se le debe advertir al paciente que no use cápsulas que pierdan parte de su capa entérica durante el manejo. Toda capa entérica deberá ser estable en el estómago, por lo menos durante cinco horas; y se deberá desintegrar en el intestino preferentemente dentro de una hora.

Procedimientos y Sustancias Empleadas en la Preparación de Envolturas Entéricas

Estos procedimientos los calificaré de la manera siguiente:

- a) Procedimientos y sustancias empleadas por el farmacéutico en su recetario;
- b) Procedimientos y sustancias empleadas en una fábrica.

Procedimientos y Sustancias Empleadas por el Farmacéutico en su Recetario

Estos, a su vez, los describiré según la forma farmacéutica que ha de revestirse entéricamente, o sea los procedimientos empleados en una píldora, tableta o cápsula.

Una píldora, tableta o cápsula entérica, es aquella que ha sido tratada o revestida de una manera especial, que la hace insoluble en el jugo gástrico, ácido del estómago, y soluble en los jugos digestivos, alcalinos del intestino.

Revestimiento Entérico de Píldoras

Capa de Salol.—Entre las sustancias más empleadas en la preparación de envolturas entéricas, tenemos el salol. El salol (salicilato fenílico), es insoluble en soluciones acuosas ligeramente alcalinas. Las ventajas que posee el salol, como capa entérica, son objetables hasta cierto punto por el hecho de que la sustancia es cristalina y quebradiza, pero pueden obtenerse resultados satisfactorios con tal de que se siga la debida técnica.

Un recipiente adecuado para el revestimiento de 20 o 30 píldoras consiste en una paila de acero, esmaltada de blanco, cuyo diámetro sea de unas cuatro pulgadas y tenga el fondo plano y los lados perpendiculares, y cuya profundidad preferentemente no sea mayor de dos pulgadas. Una cantidad de salol igual a la mitad del peso total de las píldoras, se coloca en la paila, se derrite calentándola suavemente, (el salol se derrite como a 42° centígrados), y una vez derretido, se hace correr por todo el fondo de la paila, mediante un movimiento de rotación. Se deja que la temperatura decaiga gradualmente y luego se introducen las píldoras en la paila, haciéndola girar inmediatamente, continuando la rotación hasta que se haya solidificado el salol. La pila puede posarse sobre el recetario o sostenerse en la mano durante la rotación, la cual deberá ser suficientemente vigorosa para evitar que se adhieran las píldoras entre sí, pero no tan vigorosa que sean lanzadas contra los costados de la paila fuera del contacto con el salol fundido. Se repite el procedimiento de revestimiento, reduciendo la cantidad de salol a la mitad,



para la segunda capa. Luego se aplica una tercera capa, usando la mitad de cantidad de salol que para la segunda. Entre cada capa, se sacan las píldoras de la paila, mientras se está fundiendo y enfriando el salol adicional. Se aplica una cuarta capa final, usando apenas suficiente salol derretido para cubrir el fondo de la paila.

Algunos farmacéuticos varían el procedimiento añadiendo la cantidad total de salol necesitada para las primeras tres capas, todo de una sola vez. El salol que haya quedado después de aplicarse las primeras dos capas, se funde nuevamente después de sacarse las píldoras.

Es posible que el principiante encuentre que sus píldoras revestidas de salol, tengan una apariencia rugosa y dispareja. Esta condición puede remediarse durante el uso de suficiente calor para fundir el salol y repitiendo el procedimiento bajo las debidas condiciones. También puede ser que la aspereza se deba a diversas causas, tales como insuficiencia de salol, un enfriamiento demasiado rápido o haber usado demasiado calor en una de las capas sucesivas, derritiendo de esa manera parte de las capas entéricas anteriores.

En el revestimiento de píldoras hechas a mano, es deseable que las píldoras sean duras y tan esféricas como sea posible, y que se evite el exceso de polvos. Las píldoras han de amasarse con un excipiente no grasoso, ya que el salol se disuelve en las grasas.

Capa de Gelatina y Formaldehido.—Se prepara una solución calentando gelatina con suficiente agua para formar un líquido espeso. Se coloca cada píldora sobre un alfiler, se introduce por un momento en la solución de gelatina, se saca, dejándola que se seque por lo menos durante dos minutos, después de lo cual se podrá quitar la píldora del alfiler, sin que se adhiera a los dedos. El agujero que deja el alfiler, puede sellarse tocándolo con una espátula caliente. Luego, se deja endurecer la capa de gelatina y después se sumergen las píldoras en una solución acuosa de formaldehido al 10%, durante 5 ó 10 segundos; se sacan y se dejan secar. Se ha encontrado que las píldoras tratadas de esta manera, pasan inalteradas a través del estómago y se desintegran en los intestinos.

Capa de Keratina.—Se dejan caer las píldoras dentro de un recipiente plano, tapado, conteniendo una gota, por píldora, de una solución de keratina al 10% en una mezcla de volúmenes iguales de alcohol y agua amoniacada, fuerte. Se hacen girar durante unos 15 segundos y luego se vierten sobre una laja untada de aceite de oliva. Se las deja secar durante unos 20 minutos, volteándolas a intervalos con una varilla de vidrio. Se repite el procedimiento hasta que se hayan aplicado cuatro capas. Pruebas efectuadas en medios digestivos artificiales, mostraron que era ineficaz la keratina preparada de raeduras de cuerno, pero la keratina de Merch dió una capa entérica satisfactoria.

Para las píldoras a ser revestidas de keratina, se considerarán preferibles los excipientes grasosos. Un excipiente adecuado consiste de 2 partes de cera amarilla y 20 partes de aceites de teobroma, con un

poco de aceite de ricino para incrementar la elasticidad. El caolín y el carbón vegetal son excipientes sólidos adecuados, pero los extractos acuosos y los polvos vegetales que se hinchan fácilmente, deben evitarse. A veces se les da a las píldoras una capa delgada de aceite de teobroma fundido, antes de aplicársele la solución de keratina. Una solución de 7 partes de keratina en 100 partes de ácido acético, es adecuada para revestir píldoras que contienen ácido tánico, ácido salicílico, creosota o sales de hierro férrico, aluminio, mercurio y arsénico. Una solución de 7 partes de keratina en 50 partes de amoníaco al 10% y 50 partes de alcohol disuelto, se ha recomendado para píldoras que contienen pancreatina, tripsina, sales férricas y álcalis. Se hacen girar las píldoras en la solución de keratina, en un recipiente abierto hasta que el solvente se haya evaporado completamente. La operación se repite unas diez veces o hasta haberse obtenido una capa satisfactoria. Las capas de keratina no han dado una satisfacción general, debido posiblemente a la variabilidad en las existencias comerciales de keratina. También existe la desventaja de que las capas de keratina gradualmente se vuelven menos solubles; así, pues, después de haber sido guardadas durante algún tiempo, es posible que las píldoras pasen a través del sistema digestivo sin desintegrarse.

Revestimiento Entérico de Tabletas

Capa de Salol.—Ya que las tabletas planas no giran fácilmente, el método de la paila rotativa usada para la aplicación de capas de salol a las píldoras, no funciona muy bien para tabletas. En el recetario, se pueden revestir pequeños lotes de tabletas, sumergiéndolas en salol derretido. La tableta se agarra con pinzas, cuyas puntas se hayan dobladas hacia adentro, se introducen en el salol fundido a una temperatura de 45-50°, se saca y se mantiene en movimiento circular hasta que se haya solidificado el salol. Con las pinzas se sujeta la tableta en nueva posición, repitiéndose la operación hasta obtenerse una capa de espesor deseado; generalmente son suficientes tres inmersiones. Para lograr que la capa sea lisa y brillante, la tableta revestida se agarra con pinzas y se le hace pasar rápidamente por un mechero de Bunsen.

Capa de Gelatina y Formaldehído. — Las tabletas revestidas de gelatina pueden hacerse entéricas, introduciéndolas en una solución acuosa de formaldehído al 10%, durante 5 ó 10 segundos, sacándolas y dejándolas secar.

Capas Entéricas Para Cápsulas

Tratamiento al Formaldehído.—Las cápsulas llenas se sellan humedeciéndoles la orilla interior de la tapa con agua tibia y sujetándola mediante un movimiento de rotación. Para que las cápsulas se vuelvan entéricas, algunos han encontrado que se obtenían mejores resultados

sumergiéndolas durante 5 segundos en una solución acuosa de formaldehído al 10%. La inmersión durante varias horas en una solución de 10 partes de formaldehído en 90 partes de alcohol, también ha sido recomendada. Otro método consiste en sellar las cápsulas y colocarlas dentro de otras de un número mayor, las que luego se introducen durante 5 segundos en una solución de formaldehído U. S. P. al 1.20, seguido de una inmersión en alcohol durante 5 minutos. El tratamiento al formaldehído es adecuado para usarse en recetas, pero no para cápsulas que han de almacenarse, porque después de algún tiempo las cápsulas tratadas se vuelven insolubles aún en los jugos digestivos alcalinos.

Capas de Salol.—A las cápsulas se les puede dar un revestimiento de salol mediante el método de la paila girante, pero es más difícil lograr una capa uniforme que en el caso de píldoras. Las cápsulas revestidas de salol no duran mucho tiempo, ya que la cápsula en sí es flexible y la capa entérica es quebradiza.

Otro método de dar una capa entérica a las cápsulas, consiste en aplicarles tintura de benzoína y luego aplicarles salol derretido con un pincel de pelo de camello.

Se ha recomendado que las cápsulas sean revestidas en un plato, con una solución de laca blanca en Espíritu de Amoniaco, U. S. P. VIII, dejadas secar y revestidas con salol de la manera corriente. Una ventaja evidente de este método está en el hecho de que, ya que la laca en sí da una capa entérica, la cápsula ha de ser entérica aún cuando se caiga la capa de salol.

En otro método, se les da a las cápsulas dos capas de una solución de laca en alcohol puro y luego son revestidas con una solución hecha mediante la disolución de salol en una pequeña cantidad de éter y alcohol, aplicándose las capas haciendo rodar las cápsulas en un recipiente redondo en forma plana. Para proteger la capa entérica se coloca cada cápsula dentro de otra del siguiente tamaño mayor. Estudios radiográficos indican que las cápsulas revestidas de esta manera no se disuelven en el estómago en dos horas, pero que después de tres horas se han disuelto en los intestinos.

Se ha informado que se puede revestir cápsulas con salol muy convenientemente y con eficacia, fundiendo el salol y luego rociándolo con un atomizador de tallo recto, mientras se agitan las cápsulas dentro de un mortero de vidrio. Se ha encontrado que este método es rápido y conveniente, pero la capa entérica es quebradiza y cristalina y se adhiere mal.

Otro método consiste en colocar todas las cápsulas en un colador, vertiendo el salol fundido sobre ellas y manteniéndolas en rápido movimiento, es decir, agitando el colador constantemente.

Se ha desarrollado una capa entérica de salol, ácido esteárico y laca, que es menos quebradiza que la del salol solo. Las cápsulas pueden soportar un trato corriente, aunque la capa es fácilmente raspable con la uña. La fórmula y direcciones para esta capa entérica son como sigue:

Salol.....	22.5 gm.
Acido Esteárico	2.5 gm.
Solución alcohólica de laca anaranjada al 10%	10.0 cc.

Fúndase el salol en el ácido esteárico en baño de María y añádase (de una vez) la solución alcohólica de laca. Déjese estar por un momento, antes de menear (para evitar que se precipite la laca) y luego mézclase bien, agitándolo. Rocíese la mezcla con un atomizador fino sobre cápsulas contenidas en un mortero de vidrio.

Capa de Keratina.—Primero se pueden revestir las cápsulas de una solución alcohólica de laca con el fin de endurecerlas y presentar una superficie adecuada a la keratina. Acto seguido se aplica la keratina disuelta en agua amoniacada más fuerte. Las cápsulas revestidas se insertan luego dentro de cápsulas vacías del siguiente tamaño mayor.

Capa de Keratina y Acido Esteárico.—En algunas farmacias usan una mezcla de keratina y ácido esteárico para el revestimiento entérico de cápsulas. Se derriten cantidades iguales de keratina (de Merck) y ácido esteárico a una baja temperatura. Con la ayuda de un gotero se llena hasta la mitad una cápsula vacía, con la mezcla fundida y se deja caer dentro de una cápsula menor, que contiene los medicamentos.

Si fuere necesario, se añade más de la mezcla fundida para cubrir la cápsula pequeña y se coloca un poco en la tapa de la cápsula mayor. Las cápsulas pueden venderse de esta manera o la cápsula exterior puede quitarse después de algún tiempo, dejando una capa lisa sobre la cápsula interior.

Algunos medicamentos con envoltura entérica que el médico puede prescribir:

Rp. I
 Salicilato de Sodio (revestido de salol) 0.32 gr.
 Para una tableta N° 50.
 (Tomar una tableta cada tres horas, según indicación).

Rp. II
 Pos Pituitaria 0.035 gr.
 Glándula Ovárica..... 0.325 gr.
 Tiroides (revestido de salol)..... 0.016 gr.
 Para una cápsula N° 100.
 (Tomar una cápsula tres veces al día con el estómago vacío).

Rp. III
 Pancreatina (revestidas de keratina) 0.325 gr.
 Para una cápsula N° 10.
 (Tomar una cápsula después de cada comida).

Procedimientos y Sustancias Empleadas en una Fábrica

La aplicación de capas entéricas en una fábrica se hace generalmente por el método de la paila girante. Estas generalmente son fabricadas de cobre, acero o hierro galvanizado. Su diámetro puede ser muy variable, usándose preferentemente las de un diámetro de 24 pulgadas para lotes pequeños y de 34 pulgadas para los grandes.

Las pailas se ponen en movimiento por medio de un motor eléctrico y un sistema de poleas y engranaje, procurando siempre que su velocidad sea constante. Para la aplicación de las soluciones de revestimiento, el aparato posee o deberá poseer un conducto especial, (manguera), con el cual se hacen llegar las soluciones en una forma muy fina. También se puede hacer directamente por medio de un atomizador, en caso de que el aparato no traiga manguera.

La planta tendrá su instalación de aire caliente, haciéndolo llegar a la paila por medio de un tubo.

Capa de Mastic.—Al aplicar capas entéricas resinosas en una fábrica, mediante el método de la paila girante, es práctica común usar el talco como agente secador. Se han revestido píldoras en una paila girante, con una solución de mastic al 25%, en Ketona metílica propílica. Se añaden cantidades de talco finamente pulverizado para evitar que se junten las píldoras. También se puede reemplazar el talco por el estearato de magnesio. Se cree que el estearato de magnesio se convierte en ácido esteárico en el estómago, mejorando las cualidades entéricas. En cada caso se aplicarán cinco a seis capas. Sobre la base de estudios radiográficos, se concluye que la capa de mastic y estearato de magnesio, es algo más eficiente que la capa de mastic y talco. La solución de revestimiento que se aplica mediante la ayuda de una paila, en rotación, consiste en 10 gramos de mastic y 10 cc. de alcohol cetílico disuelto en 100 cc. de acetona. Se rocía la solución de revestimiento sobre un costado de la paila, con el fin de no humedecer las tabletas directamente, y a medida que éstas giran, quedan así revestidas.

Se añade una pequeña cantidad de talco purificado para dar consistencia a la capa entérica.

Capa de Laca.—La laca es soluble en soluciones acuosas que sean alcalinas, pero no en aquellas que son neutras o ácidas. Una solución alcohólica de laca, se puede rocía sobre píldoras, tabletas o cápsulas, en una paila de revestimiento y evaporar el solvente rápidamente mediante una corriente de aire. Esto deja una capa entérica resistente, delgada y lisa. Se observó que una mezcla de cinco partes de laca y una parte de aceite de ricino, disuelta en alcohol, daba una capa entérica satisfactoria.

Capa de Resina Sintética.—Se han aplicado resinas sintéticas como capas entéricas, habiéndose obtenido muy buenos resultados. Según publicidad emitida por las fábricas, tales como los Laboratorios Abbott, las «Enterabs», patentadas por ellos, son tabletas revestidas entéricamente de este tipo.

Capas para una Desintegración Retardada.— Se han concedido patentes para una capa entérica que se desintegra en seis a ocho horas, sin tomar en cuenta la acidez o alcalinidad de los jugos digestivos.

La mezcla de revestimiento se hace derritiendo conjuntamente 55.5 partes de ácido esteárico, 24.25 partes de cera de carnauba y 1.75 partes de petrolatum, agregando 13.9 de agar en polvo y 4.6 partes de corteza de olmo pulverizada. Al enfriarse, se pulveriza la mezcla.

La fórmula se basó en las consideraciones siguientes: el ácido esteárico no se endurece ni se vuelve quebradizo con el tiempo, como sucede con muchos materiales; la cera de carnauba, que tiene un alto punto de fusión, se usa para dominar la suavidad de la mezcla de ácido esteárico y petrolatum; el agar en polvo y la corteza de olmo pulverizada, por causa de su propiedad de absorber humedad e hincharse, se incorporan para lograr una desintegración retardada. Ya que los contactos intestinales a veces tienen reacción ácida, es ventajoso tener una capa entérica tal, que la desintegración no dependa enteramente de la alcalinidad de los jugos digestivos.

Según publicidad emitida por los fabricantes, las "Enseals" (tabletas entéricamente selladas) de la Eli Lilly y Compañía, son tabletas que han recibido una subcapa, sobre la que hay una capa de la mezcla patentada descrita en el párrafo anterior. El material adherente es pasado por una llama para producir una capa continua.

Otros métodos de aplicar capas entéricas, tales como el rociador de salol, en solventes volátiles, no han tenido mucho éxito.

Capas de Sustancias Biliares.— Tomando en consideración las acciones fisiológicas de la bilis, es de suponer que la bilis posee ciertas propiedades adaptables para usarse en las capas entéricas. Una preparación de bilis que fué sugerida para este uso, consistió en sales biliares férricas. Entre sus propiedades se declara que la sustancia es ácida insoluble, pero fácilmente soluble en el intestino "al punto óptimo para la emulsificación y absorción de los alimentos". También se usa el taurocolato de sodio (65%).

Se escogió el ácido esteárico U. S. P. como uno de los ingredientes básicos porque es fácil de conseguir y comparativamente barato. Se ha demostrado que el ácido esteárico es absorbido en un 36% por animales, al ser empleado solo.

El sebo de carnero U. S. P. se encontró que aumentaba las buenas propiedades de almacenaje de las capas entéricas y al mismo tiempo asistía en la acción favorable de las capas.

Se prepara una solución de revestimiento por medio de la siguiente fórmula y procedimiento:

Ácido esteárico.....	8 gr.	Sales férricas de bilis...	1 gr.
Sebo de carnero.....	6 gr.	Ácetona.....	300 cc.
Bálsamo de tolú	2 gr.	Etanol	300 cc.

El bálsamo de tolú también se escogió para esta fórmula porque aumenta las buenas propiedades de almacenaje de las capas entéricas y al mismo tiempo asiste en la acción favorable de las capas. Se usa bálsamo de tolú U. S. P.

Se colocan las píldoras en una paila de revestimiento, se humedecen uniformemente rociándolas con la solución calentada y luego se espolvorean con estearato de magnesio para reducir la adhesividad. Se deja que la capa se seque permitiendo que la paila de revestimiento gire durante varios minutos, usando un chorro de aire comprimido para que seque pronto. Mediante veinte o treinta aplicaciones se obtiene una capa aproximadamente de 0.25 mm. de espesor.

Las capas entéricas preparadas con esta fórmula y las que daré en el cuadro siguiente, muestran una acción selectiva, tanto cualitativa como cuantitativa en los jugos digestivos artificiales. Recientemente se ha informado sobre la importancia del espesor de las capas entéricas como un factor de mucho valor en ciertas combinaciones usadas como capas entéricas. Los límites de variación de peso de las capas entéricas preparadas con estas fórmulas están comprendidos entre los 0.14 mm. y 0.46 mm.

Fórmulas de Envolturas Entéricas

Ingredientes:

Acido Estéarico U.S.P.....	8.0	14.0	10.0	8.0	8.0	8.0
Sebo de carnero U.S.P.....	6.0	...	6.0	6.0	6.0	6.0
Bálsamo de tolú U.S.P.....	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Sales Biliales Férricas	1.0	1.0	1.0
Taurocolato de Sodio (65%)...	1.0	...
Extracto pulverizado de Bilis de buey	1.0

Las cantidades son dadas en gramos; como solventes se usan 300 cc. de etanol y 300 cc. de acetona.

La técnica de revestimiento que ha de seguirse en cada una de estas fórmulas es la misma que describimos en párrafo anterior.

El Acetophtalato de Celulosa como Un Material de Envoltura Entérica

El acetophtalato de celulosa es insoluble en soluciones buffer a un pH valuado tan bajo como 6. En esto se funda su uso en el campo de las envolturas entéricas. La adición de sustancias con que se preparan los plásticos mejora la resistencia del agua de dicho éster. Las envolturas entéricas de tal composición son más efectivas que cuando

el éster es usado solo. La solución acuosa puede ser preparada por el tratamiento del acetophtalato de celulosa con bases tales como el hidróxido de sodio o la trietanolamina.

En estos últimos años ha despertado considerable interés el uso del acetophtalato de celulosa como material en envoltura entérica. Este éster y sus sales han sido incluidos en patentes, por Malin y Warring y han sido ampliamente descritas por Malin y Fordyce, quienes demostraron que un carboxilo del ácido phtálico es combinado con la celulosa y el otro es libre para formar reacciones. Resultando un ácido polímero que forma sales alcalinas solubles en el agua.

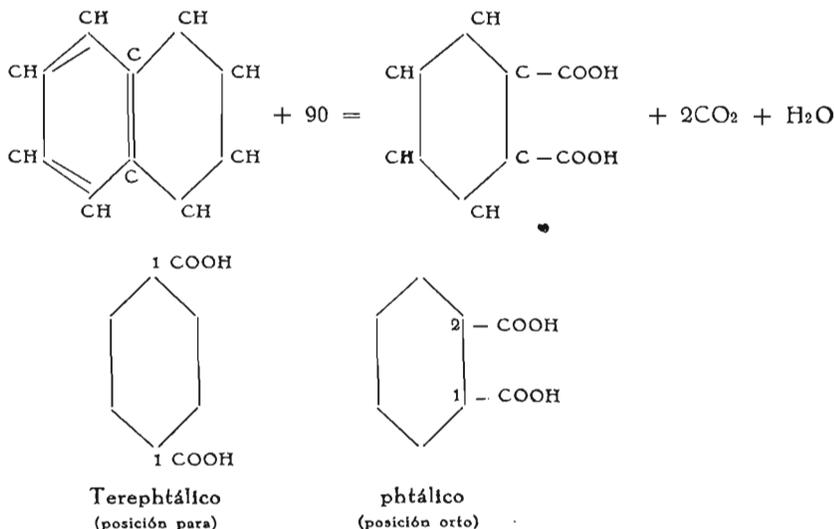
El uso del acetophtalato de celulosa como una envoltura entérica, fué descrito primeramente por Hiatl y ulteriormente atestiguado por Hodge, quien haciendo experimentos de alimentación en animales, con el acetophtalato de celulosa, comprobó que era notablemente inerte, como un compuesto en la dieta.

No hay evidencia en los laboratorios y plantas donde se elabora o se maneja este producto, que haya producido efectos sensitivos o alérgicos. Este éster, además de ser soluble en soluciones alcalinas, es también soluble en un gran número de solventes orgánicos comunes.

Propiedades del Ester

Acido Phtálico $C_8H_6O_4$.—Peso molecular 166.13.

Obtención.—Se puede obtener por oxidación de la naftalina $C_{10}H_8$. Esta oxidación se puede realizar por medio del ácido nítrico a la temperatura de ebullición; puede hacerse también por el ácido sulfúrico en presencia del mercurio a 300° .



Propiedades.—Se presenta en forma de cristales, sublimable arriba de 300° sin fundirse. Soluble en agua, cloroformo, éter, ácido acético; ligeramente soluble en alcohol frío, más en caliente y soluble en los álcalis.

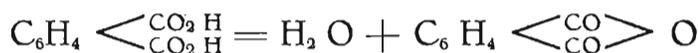
Usos.—Forma poliésteres con los glicoles, con los cuales se fabrican los plásticos (film) y se usa también en química analítica.

Anhídrido Phtálico. $C_6H_4O_3$

Obtención.—Se prepara a partir del naphthaleno por oxidación. Esta oxidación se puede hacer por medio de la mezcla de $S O Hg$ (sulfato mercúrico) $S O_4 Cu$ en presencia del ácido sulfúrico. Haciendo pasar el naphthaleno y el oxígeno sobre un catalizador apropiado a la temperatura de 400 a 500 grados.



Por pérdida de una molécula de agua del ácido ortophtálico.



Propiedades.—Agujas blancas y lustrosas. Densidad 1.53. Punto de fusión 130°. Hierve a 295°. Sublimable.

Soluble en 162 partes de agua, más soluble en agua caliente, transformándose en ácido phtálico; soluble en alcohol y bastante en el éter.

Usos.—En la fabricación de las phtaleinas, los phtalatos, ácido benzoico, índigo sintético y resinas artificiales.

Obtención del Acetophtalato de Celulosa

Se prepara tratando el acetato de celulosa, que contiene de 30 a 32% de acetyl, con anhídrido phtálico y una base orgánica terciaria, tal como la piridina. La reacción no hace completa eterificación de los grupos hidroxílicos aprovechables. El producto que resulta, analizado, contiene el 34-38% combinado con phtalyl.

Solubilidad

Se comprobó su solubilidad mezclando un gramo de éster de celulosa con 9 gramos de solventes, y se observó durante 20 horas a la temperatura ambiente.

Los alcoholes solos no lo disuelven, tampoco los hidrocarbonados clorados; pero sí las mezclas de éstos. Lo mismo sucede con las combinaciones de alcoholes aromáticos hidrocarbonados. Las ketonas son solventes bastante activos, como son los éteres alcoholes y los acetatos de estos compuestos (met xi ethyl alcohol y metoxi ethyl acetato). Los éteres cíclicos son muy buenos solventes, pero los de la cadena abierta son pobres.

Viscosidad

El acetophtalato de celulosa demuestra igual tendencia y viscosidad como la acetona soluble y el acetato de celulosa.

Aumentando la concentración del éster en su solvente, la acetona, causa un aumento de la viscosidad en función logarítmica.

Una solución del 15% de este éster en acetona tiene una consistencia de miel y es una buena solución. La viscosidad es influenciada por la pureza de la acetona, como por ejemplo, la cantidad de agua presente. De interés también, es el cambio en viscosidad de soluciones de 15%, en el cual el alcohol etílico es progresivamente sustituido por la acetona.

El agua aumenta el poder solvente de la acetona hasta un contenido de casi 7%. Desafortunadamente este tipo de solución da una opaca y desnivelada cobertura, desde que el agua se concentra, la evaporación del solvente tiende a precipitar el acetophtalato de celulosa. Para obtener buenas coberturas solamente cerca de 3% de agua puede ser necesaria en la solución original.

Compatibilidad

(Compatibilidad con las sustancias de que se hacen los plásticos).

La adición de las sustancias plásticas a la capa de éster de celulosa, generalmente mejora la flexibilidad y aumenta la resistencia al agua. Se hicieron pruebas en una serie limitada de material que no deben ser objetables desde un punto de vista tóxico. Se preparó una cantidad de solución conteniendo el 15% de acetophtalato de celulosa en acetona. A una porción de 100 gramos fueron agregadas 1.5, 3.0 y 4.5 de sustancias con que se hacen los plásticos. Se prepararon cubiertas entéricas de un grosor de 0.003 pulgadas y conteniendo 10, 20 y 30% de dichas sustancias. La compatibilidad fué observada en un período de tiempo para notar la ocurrencia de reacción u otra forma de separación de dicha sustancia.

Compatibilidad con Otros Esteres de Celulosa

Se han hecho muchas pruebas para asegurarse de los efectos especiales que resultan mezclando diferentes ésteres de celulosa. Se hicieron pruebas de compatibilidad del acetophtalato de celulosa en solución de acetona mezclándolo con 10, 50 y 90% del éster probado. Estas soluciones fueron colocadas en platos de vidrio para adelgazar las capas, se evaporaron los solventes y se secaron dichas capas observándolas durante 10 días a la temperatura ambiente. El acetophtalato de celulosa es compatible a los niveles de 10 y 50%, pero incompatible al 90%. Esteres de celulosa tales como el acetobutirato de celulosa mezclado con butiril al 16 y al 40%, no es compatible ni a un nivel del 10%.

Esto no está fuera de lo común, porque los ésteres de celulosa de diferentes clases y grados de sustitución, generalmente demuestran compatibilidades limitadas con uno o con otro éster.

Experimentos para Probar el Acetophtalato de Celulosa en Envolturas Entéricas

Es necesario cubrir pequeñas muestras para notar la suavidad de las envolturas y su eficiencia. Para este propósito es usado el siguiente procedimiento:

En un vaso metálico de boca ancha de un litro de capacidad se colocan 400 tabletas comerciales. El vaso es inclinado a un ángulo de 45° y puesto en movimiento para simular la acción de una paila de revestimiento comercial. Un suave viento es usado para remover el polvo. Esto es importante, puesto que de otra manera este polvo puede penetrar en la envoltura y causar finísimos agujeros. Todas estas operaciones de revestimiento son hechas a la temperatura ambiente.

Se prepara una solución de acetophtalato de celulosa al 15%, en acetona. Es deseable que el contenido de agua en acetona, no sea más alto del 0.5%, porque ésta tiende a dar, con el solvente, una reacción opaca en la envoltura. Un buen grado de acetona comercial, es usualmente de suficiente alta pureza.

Es necesario aplicar las envolturas tan rápidamente como sea posible. Son probados tres diferentes niveles de envolturas. Se toman muestras de tabletas después de la adición de 24, 28 y 96 cc. de solución a las 400 tabletas. Los primeros 24 cc. son agregados en 6 cantidades iguales. Después de la primera adición de 4 cc. las tabletas son removidas para asegurar una distribución uniforme de la solución, y es usada una corriente de aire cálido para quitar el solvente. Cuando las tabletas están aparentemente secas y removidas, el aire es cortado y la siguiente adición es hecha. La adición, la removida y el secado requieren casi 2 ó 3 minutos para que los 24 cc. de envoltura puedan ser aplicados en 20 minutos. (En pailas grandes la removida puede ser necesario ayudarla por agitación manual, desde el momento en que las tabletas están mojadas, porque pueden pegarse.) En poco tiempo las tabletas son mojadas uniformemente y removidas suavemente, de ahí en adelante la corriente de aire aligera el secamiento para que no se peguen.

El usar esta corriente de aire al mismo tiempo en que la solución es agregada, puede ser causa de que el acetophtalato de celulosa al secarse se concentre localmente y forma una capa gruesa.

Después que han sido agregados los 24 cc. las tabletas tienen una apariencia suave y brillante, pero generalmente demuestran agujeros.

Este nivel, sin embargo, puede ser de uso para retener medicamentos de un bajo grado de solubilidad en el agua. En los niveles 48 y 96 se sigue el mismo procedimiento como el ya descrito, exepcto que

Las adiciones se hacen en cantidades más pequeñas, (por ejemplo 2 cc. y 3 cc.), para prevenir el que se peguen. El tiempo entre las adiciones no necesita ser recortado.

Los niveles más altos de aplicación aumentan a la envoltura su resistencia al agua. Para observar la eficiencia de las envolturas entéricas en los laboratorios, se puede usar una solución de 0.2% de cristales de violeta por cada 100 gramos de solución. Una igual y brillante envoltura morada indica una perfecta aplicación.

Acción de los Enzimos Intestinales Sobre el Acetophtalato de Celulosa

En la consideración de desintegración de envolturas entéricas de tabletas, es esencial establecer una diferencia entre el contenido intestinal y la secreción intestinal. Las tabletas de envolturas entéricas generalmente se desintegran en los contenidos intestinales que son algunas o pocas veces alcalinos. La desintegración del acetophtalato de celulosa y el butil estearato, es debida al efecto hidrolítico de la estearasa intestinal y no, como es comunmente creído, a la alcalinidad del intestino.

Generalmente se sabe que más y más medicinas serán entéricamente envueltas, tanto para evitar trastornos gástricos, como para asegurarse su acción terapéutica. La preparación de envolturas entéricas satisfactorias no es un procedimiento simple, ni su evaluación es un simple y fácil trabajo.

Desafortunadamente muchas de las envolturas entéricas, ahora en el mercado, no han sido propiamente valoradas.

Por lo tanto se necesita trabajo de investigación en este campo.

Tanto las demandas como las restricciones que las farmacias han hecho sobre el material usado para hacer preparaciones entéricas, son medianamente conocidas; muy breve es la especificación llamada material "no tóxico" y "fisiológicamente inerte", que debe resistir la acción del jugo gástrico, pero que tiene que desintegrarse en el intestino.

La crítica que se hace acerca de las preparaciones entéricas, es directamente contra las pruebas que son usadas para evaluarlas. Es admitido esto, que las envolturas usadas son atóxicas y fisiológicamente inertes, calificaciones estas que pueden ser fácilmente atestiguadas.

Pero se debe dedicar especial atención a las otras pruebas, principalmente a aquellas que demuestran su tiempo de desintegración en el intestino.

Un análisis sencillo consiste en que una envoltura entérica debe resistir más o menos durante el tiempo de $4\frac{1}{2}$ horas, a una solución de ácido clorhídrico al 0.3% y desintegrarse bajo una solución de bicarbonato de sodio al 0.5% en una $\frac{1}{2}$ hora. Se ha considerado que al efecto de estos análisis, las envolturas son satisfactorias; pero citasiones y literatura, así como evidencias experimentales en este punto, demostraron que la efectividad de una envoltura entérica, no puede ser evaluada sobre esta desintegración, en una solución de bicarbonato de sodio.



Ciertas envolturas, bien conocidas, son insatisfactorias, tales como:

La keratina, que fué probada por Bukey y Rhodes, quienes dicen que es eficiente cuando es aplicada con propiedad; pero es muy difícil de una aplicación propia y lisa.

El formaldehído y gelatina fué probada por Goorley y Lee, quienes probaran que era indeseable, porque con el tiempo se vuelve dura y no se desintegra.

Bukey y Brew probaron el tolú, demostrando que tenía muy poco valor, porque, si no está muy fresco, resiste a la desintegración.

Worton, Kemp y Burring, demostraron que el Colodión no debe ser usado, porque es insoluble en los jugos intestinales.

Otros autores han demostrado que el agar-agar y corteza de olmo también son muy buenos, pero su tiempo de disintegración es demasiado variable.

El acetophtalato de celulosa ha recibido considerable publicidad como una envoltura entérica. Se ha demostrado que esta sustancia no se desintegra en el estómago, pero sí en el intestino delgado.

Algunas veces ha sido introducido en la literatura farmacéutica y médica, el error de que el contenido intestinal es alcalino, pero hay evidencias que demuestran que el contenido intestinal es ácido en el duodeno. La desintegración del acetophtalato de celulosa, se debe a la estearasa, lo cual se comprueba por medio del siguiente experimento:

Se ha determinado experimentalmente la acción de la estearasa sobre el acetophtalato de celulosa, usando la Pancretina U.S.P. como una fuente de estearasa.

Se toman 4 Erlemeyer de 125 cc., designándoseles con los números 1, 2, 3 y 4. En el frasco número 1, se coloca 1 cc. de cloruro de calcio al 2%; 1 gramo de acetophtalato de celulosa en 25 cc. de agua destilada. Este frasco se coloca en un baño, a la temperatura de 37°, durante una hora. Después de este tiempo, la mezcla es tratada con una solución de cloruro de sodio al 0.1%, usando azul timol como indicador.

En el frasco número 2, se coloca 1 cc. de solución de cloruro de calcio al 2%; 1 gramo de Pancreatina U.S.P. y 25 cc. de agua destilada. Se sigue igual procedimiento como en el frasco número 1.

En el frasco número 3, se coloca 1 cc. de cloruro de calcio al 2%; 1 gramo de Pancreatina U.S.P. y se lleva al punto de ebullición, destruyendo así la enzima en la Pancreatina. La mezcla es entonces enfriada a la temperatura ambiente, agregando luego el acetophtalato de celulosa; después, es llevada a un baño a la temperatura de 37° por una hora y tratada con una solución de cloruro de sodio al 0.1%.

En el frasco número 4, se coloca 1 cc. de solución de cloruro de calcio al 2%; 1 gramo de acetophtalato de celulosa; 1 gramo de Pancreatina U.S.P. y 25 cc. de agua destilada. Se sigue igual procedimiento como en los frascos números 1 y 2.

Haciendo un análisis volumétrico, se comprueba que en el frasco número 4 se requiere más solución de cloruro de sodio al 0.1%, que el que se necesita en los otros tres frascos.

Esto indica que el acetophtalato de celulosa es atacado por la estearasa de la Pancreatina. El efecto hidrolítico de la estearasa sobre el acetophtalato de celulosa, produce ácido, y por lo tanto se necesita una mayor cantidad de cloruro de sodio al 0.1% para su neutralización.

Fórmulas de Envolturas Entéricas con Acetophtalato de Celulosa

La fórmula más aceptada para una envoltura entérica fué introducida por Abbott y Allport. Esta fórmula es como sigue:

Acetophtalato de Celulosa.....	5 partes
Acetato de Etilo	47.5 partes
Alcohol al 95%	47.5 partes

El método más satisfactorio para producir esta envoltura consiste en colocar las tabletas en una paila de revestimiento (de cobre) y aplicar la envoltura espolvoreándola en forma fina con un atomizador. Al mismo tiempo se introduce en la paila una corriente de aire caliente que acelera la evaporación del solvente y seca la envoltura. Después que las tabletas han sido bien envueltas, se pesan para determinar qué cantidad de envoltura tiene cada tableta. Esta envoltura da aproximadamente un promedio de 0.4 gramos en cada una.

Para probar la fórmula anterior, se revisten tabletas de salicilato de sodio y se colocan en una solución de cloruro férrico por 2 o 3 horas. Si la envoltura tiene agujeros, pronto se manifestará una coloración oscura de la solución, que es debida a la reacción del salicilato de sodio en presencia del cloruro férrico. Si las tabletas persisten a este ensayo, se les considera satisfactorias. Después de este ensayo, se les somete a un análisis "in vitro", basándose sobre el factor que el contenido intestinal es neutro o ácido.

Otra fórmula es la siguiente:

Acetato de Etilo.....	2.7 partes
Etanol	2.7 partes
Lactato de Etilo.....	0.8 partes
Acetophtalato de Celulosa	0.8 partes

Butil Estearato

Como el acetophtalato de celulosa, el butil estearato ha recibido gran publicidad en estos últimos años, como material de envoltura entérica. Al usar el butil estearato o el acetophtalato de celulosa en las envolturas

entéricas, se pretende conseguir una impenetrabilidad en dichas envolturas. Se ha comprobado por ensayos hechos tanto "in vivo" como "in vitro" que el butil estearato no se desintegra en el estómago, pero sí en el intestino delgado.

Un ulterior estudio de la efectividad del butil estearato, como una envoltura entérica, fué hecho aplicándolo a tabletas de sulfato de bario y observando el lugar de su desintegración por medio de los rayos X.

Una de las fórmulas para envoltura entérica más aceptada, es la siguiente:

Butil Estearato	50 partes
Laca.....	100 partes
Alcohol 95%.....	200 partes

Procedimiento: — Se colocan las tabletas en una paila de revestimiento; para humedecerlas se rocían con la solución calentada; luego, se espolvorean con talco para reducir la adhesividad, y se deja que la capa se seque, permitiendo que la paila gire varios minutos. Hay que usar un chorro de aire comprimido para que seque pronto.

Diversos Métodos para Probar las Capas Entéricas

Se ha desplegado mucho ingenio en los diversos medios descritos para probar la eficacia de las capas entéricas. Todos estos se resuelven en pruebas "in vitro" o "in vivo".

Los métodos "in vitro" consisten esencialmente en la inmersión de medicamentos revestidos, dentro de líquidos cuya composición es aproximadamente la de los jugos gástricos o intestinales. Los jugos artificiales, sugeridos por Toplís, han sido ampliamente usados por otros investigadores.

Los factores mecánicos de la digestión se han tratado de diversas maneras, desde el sacudimiento vigoroso, hasta ninguna agitación.

Otros investigadores han usado una agitación moderada y controlada, tal como la rotación del medicamento revestido, en líquidos contenidos en probetas montadas en porta-probetas, a razón de 1.5 r. p. m. Otras velocidades de agitación han sido de 12 r. p. m. y oscilaciones a manera de péndulo, a razón de 16 por minuto.

El papel y la importancia de la agitación, han sido más o menos desatendidos en algunos casos. El hecho de que la agitación es importante, se ha demostrado experimentalmente, pues se ha comprobado que el grado de agitación tiene gran efecto sobre el tiempo de desintegración de las capas entéricas.

Un método de prueba de "in vitro", consiste en calentar las soluciones de prueba hasta la temperatura del cuerpo, haciéndolas pasar por un serpentín de vidrio, sumergido en un baño. Las soluciones de esta

manera calentadas, pasan sobre las píldoras revestidas, a razón de 100 cc. por hora. Simultáneamente se hace pasar una corriente de aire con el fin de proporcionar alguna agitación a las píldoras revestidas.

En contraste a los métodos que proporciona la agitación, está un sencillo, el cual consiste en colocar los medicamentos revestidos sobre una gasa de alambre sostenida sobre un recipiente de vidrio, sumergiendo el todo, dentro de otro recipiente de vidrio, a manera de cubrir el material probado con más o menos un centímetro de la solución en prueba. No ocurre otra agitación que aquella proporcionada por el calor y el desplazamiento circulatorio.



Equipo para las Pruebas "In Vitro"

Este consiste en un baño de agua de más o menos 24 pulgadas de largo por 18 de ancho y 18 de altura, con un frente de vidrio para observación. Se mantiene a una temperatura de 37° mediante calentadores eléctricos. Con el fin de sostener las muestras bajo prueba, se confecciona una rueda de madera que tenga un diámetro de 12 $\frac{1}{2}$ pulgadas. A un lado de la rueda se hacen recortes de tal manera que se le puedan insertar frascos con tapones de caucho y sostenerlos por el recorte durante la prueba. Esta rueda de madera se hace a prueba de agua para evitar combaduras; esto se logra calentándola con parafina derretida durante varios minutos, retirándola luego y dejándola enfriar. La rueda se introduce en el baño, durante la prueba, paralela al vidrio de observación. Los frascos usados para la prueba, deben tener una capacidad de 15 cc.

La rueda se hace girar en el baño, mediante un pequeño motor de agitación. De esta manera, se le puede dar una velocidad de rotación de 1 a 2 r. p. m. Esta velocidad de rotación está calculada a producir movimientos aproximados en frecuencia, a los del estómago e intestino.

En este equipo se pueden hacer pruebas "in vitro" muy satisfactorias. La rueda puede sostener muchas muestras a la vez y permitir que las pruebas sean observadas cuidadosamente con el tiempo. A medida que se enturbia el contenido de los frascos, o que se necesite una solución fresca, los frascos pueden ser quitados fácilmente y llenados de nuevo, sin detener el movimiento de la rueda.

Las soluciones de prueba para estos estudios, consisten en jugo gástrico artificial y jugo intestinal artificial.

Puede prepararse jugo gástrico artificial, con la siguiente fórmula:

Cloruro de Sodio.....	1.400 gr.
Cloruro de Potasio	0.500 gr.
Cloruro de Calcio	0.060 gr.
Acido Clorhídrico (al 36%)	6.944 gr.
Pepsina U. S. P.....	3.200 gr.
Agua destilada c. s. p.....	1.000 cc.

El jugo intestinal artificial puede prepararse con la siguiente fórmula

Pancreatina U. S. P.	2.8 gr.
Bicarbonato de Sodio	15.0 gr.
Agua destilada c. s. p.	1000 cc.

Diversos Métodos para Probar la Desintegración "In Vivo"

Un método más exacto para determinar la eficiencia de productos entéricamente revestidos, es el método radiográfico.

Se preparan tabletas de Sulfato de Bario, las cuales se revisten con la envoltura entérica que se ha de probar. Estas se administran a seres humanos, sometiéndolos luego a observación mediante la toma de radiografía o haciéndoles observaciones fluoroscópicas.

Por el hecho de ser el Sulfato de Bario opaco a los rayos X, se puede apreciar la actuación del producto en el sistema gastro-intestinal. Después de diversos intervalos de tiempo, se determina la posición de las tabletas, y la desintegración está indicada por el esparcimiento del Sulfato de Bario.

También se ha informado que el hierro reducido es útil para la toma de radiografía.

Un método nuevo y diferente, consiste en usar el Cloruro de Sodio radio-activo artificial. La posición del Cloruro de Sodio radio-activo entérico, puede localizarse dentro del cuerpo mediante un contador Geiger. Además, cuando se rompe la capa entérica, puede descubrirse la presencia del Cloruro de Sodio activado, dentro de la corriente sanguínea, por el mismo medio.

Otros medios más sencillos, consisten en usar ipecacuana en cápsulas o píldoras revestidas, y la producción de emesis es tomada como prueba de desintegración en el estómago; el uso de Sulfuro de Calcio, que produce eructaciones de sulfuro de hidrógeno, igualmente indica la desintegración en el estómago.

El yoduro de potasio, azul de metileno y el salicilato de sodio son igualmente útiles para determinar la desintegración de las capas entéricas.

Puede determinarse la presencia de yoduros y salicilatos en la orina mediante las debidas pruebas, y el azul de metileno por el color que imparte a la orina. Se ha informado que el haber recobrado píldoras en las heces es la mejor manera de determinar si ha habido desintegración. También se ha usado el aceite de menta, que produce al tomar periódicamente agua carbonatada, eructaciones con olor y sabor a menta.

Procedimiento para Determinar la Desintegración de Una Envoltura Entérica Usando el Salicilato de Sodio

El salicilato de sodio es determinado en la orina por el cloruro férrico. Es ya conocido que cinco gotas de una solución acuosa de salicilato de sodio al 1%, dan con diez gotas de una solución de cloruro férrico al 10%, un color violeta, el cual es permanente por más de quince minutos.

Técnica.—Se comienza por preparar a un adulto normal, sometiéndolo a un examen para asegurarse de que no padece de ninguna enfermedad en las vías urinarias; luego se lava asépticamente la vejiga, y una vez lavada, se vacía completamente.

Preparado en esta forma, se le administran dos tabletas de salicilato de sodio, entéricamente revestidas, tomadas con dos vasos de agua. El tiempo de administración es registrado, y cada hora se hacen pruebas de la orina con el cloruro férrico. Si se obtienen pruebas positivas en el tiempo de dos o tres horas, esto indica que la envoltura entérica probada ha sido desintegrada en el estómago. Pero si una prueba positiva es obtenida al cabo de cinco o seis horas de que las tabletas han sido ingeridas, esto indica que las envolturas han resistido la acción del jugo gástrico y se han desintegrado en el intestino. Aquellas tabletas que requieren más de siete horas para dar una prueba positiva, pueden ser rechazadas por el colon sin sufrir desintegración y salen intactas en las heces.

Pruebas "In Vitro" Sobre Envolturas Entéricas de Algunos Medicamentos que se Expenden en el País

Estas pruebas las hice sobre medicamentos con envolturas entéricas tales como el Salicilato de Sodio, ASA, Sulfato Ferroso, Sulfatiazol Enseals, etc. Escogí entre ellas un total aproximado de 50 tabletas, para probarlas con jugo gástrico artificial. Este fué preparado según la fórmula ya descrita y comprobado su pH fué de 1.2. Verifiqué los ensayos en una estufa a la temperatura de 37°, sometiendo los frascos a constante agitación (calculando aproximadamente 16 revoluciones por minuto).

El resultado fué el siguiente: de 1 a 2 tabletas se desintegraron en el tiempo de 3 o 4 horas, así como ocasionalmente una capa entérica con un punto débil, mostraba alguna evidencia de que hubiera penetrado la humedad, suavizando de esta manera la tableta; pero en la mayoría de los casos quedó demostrado un alto porcentaje de resistencia al jugo gástrico artificial.

En jugo intestinal artificial sometí a prueba igual número de tabletas. Preparado dicho jugo según la fórmula ya descrita y comprobado su pH, fué de 8. Estas pruebas también las verifiqué en una estufa a 37°, sometiendo los frascos a constante agitación.

Las capas probadas con jugo intestinal artificial mostraron en casi todos los casos un tipo uniforme de desintegración, con una rotura general de la capa entérica. En estas pruebas se encontró, en varios casos, que los contenidos se habían difundido a través de las capas intactas, dejando solamente un cascarón vacío. Esto hace pensar que son capas muy delgadas, preparadas especialmente para que sirvan como una membrana difusible a través de las cuales pueda penetrar la humedad, o a través de las cuales el contenido pueda difundirse hacia afuera. Pero su espesor es suficiente para proteger adecuadamente el medicamento encerrado, sin su liberación prematura.

La apariencia de las capas fué buena, lisa y firme, lo que demuestra que la técnica de revestimiento es muy satisfactoria.

Las cualidades de almacenaje de estas capas entéricas probadas son buenas, ya que no mostraron ningún cambio de consideración en su reacción a los jugos digestivos artificiales, a pesar de tener algún tiempo de haber sido puestas a la venta.

Conclusiones

En el presente trabajo indico las sustancias y los métodos sencillos de cubierta entérica que pueden practicarse en la farmacia y los métodos para practicarse en los laboratorios.

Como normas a seguir:

Todo medicamento irritante para la mucosa gástrica deberá ir en cubierta entérica.

Todo medicamento que pueda perder sus propiedades terapéuticas por acción del jugo gástrico, deberá ir en cubierta entérica.

Las tabletas con cubierta entérica antes de ser lanzadas al mercado, deberán ser sometidas a pruebas "in vitro" o "in vivo".

Toda cubierta entérica se deberá desintegrar en el estómago en un tiempo no menor de 5 horas y en el intestino en un tiempo de 1 a 2 horas.

La calidad de envoltura entérica de tabletas que se expenden en el país, podemos considerarla muy buena.

Proposiciones

Terapéutica..... Antianémicos: Hígado y B₁₂

Galénica Tinturas

Farmacia Química Mineral... Bromuros.



Bibliografía

Scientific Edition

Journal of the American

Pharmaceutical Association... Editor: A. G. Dumez

Pharmaceutical Dispensing ... Por William J. Husa

Drug & Comestic Industry... Editor: Thomas A. Farrell

Tablet Coating Por Ronald Clarkson

The Merck Index of Chemical

and Drug (Sixth Edition)... Por Merck & Co., Inc.

Remington's Practic of Phar-

macy (Ninth Edition) Por E. Fullerton Cook.