

CARACTERIZACIÓN DE ALMIDONES MEDIANTE REOMETRÍA DE TORSIÓN PARA SU EMPLEO EN EXTRUSIÓN-ESFERONIZACIÓN

Sergio Almeida Prieto, José Blanco Méndez, Francisco Javier Otero Espinar

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia. Campus Universitario Sur. 15782 Santiago de Compostela.

Introducción

En los últimos años, la fabricación de pellets como formas multiparticulares, ha adquirido una enorme importancia debido a las múltiples ventajas tecnológicas y biofarmacéuticas que poseen. El principal excipiente utilizado en su preparación, es la celulosa microcristalina (MCC), ya que tras la etapa de humectación da lugar a masas con las propiedades plásticas necesarias para ser sometidas a procesos de extrusión y esferonización. En el momento en que se sustituye una gran cantidad de MCC por otro material, el intervalo de cantidades de agua necesaria para obtener los pellets es menor, complicando el proceso, ya que aumenta la dificultad para poder controlar el tamaño y forma final de las partículas. Precisamente para evaluar y seguir adecuadamente el malaxado se recurre al reómetro de torsión (1-3) como herramienta para caracterizar esta etapa. Esto puede hacerse mediante dos parámetros fundamentales como son la torsión media y la amplitud de la torsión (4-5), utilizando el máximo de la torsión como valor de referencia para calcular la cantidad de agua necesaria para llevar a cabo la extrusión (1).

El doble objetivo de este trabajo será: por un lado la elaboración de pellets en ausencia de MCC mediante extrusión-esferonización, por la combinación de diferentes almidones, ya que presentan la ventaja de ser una materia prima mucho más barata que la MCC. Por otro lado para caracterizar las masas a emplear en los procesos de extrusión y esferonización, se recurrió al reómetro de torsión como medio para

ver el comportamiento del agua con los diferentes excipientes utilizados, además de averiguar las cantidades de agua necesarias para realizar una correcta extrusión.

Materiales y Métodos

Las mezclas a partir de las cuales se obtuvieron las masas que se sometieron a los ensayos reológicos así como a la extrusión y esferonización, estaban compuestas por diferentes proporciones de los siguientes materiales (tabla 1): talco (J. Escuder, Barcelona, España); almidón de trigo; almidón de maíz; dextrina blanca; dextrina A-2000; almidón modificado (waxy maíz); y agua destilada como líquido de humectación. Los almidones y dextrinas fueron proporcionados gratuitamente por Inigarbe s.l., Padrón (A Coruña, España).

Las mezclas de sólidos se prepararon en una mezcladora en túbula T2C durante 15 minutos. Por otro lado, las masas humectadas que posteriormente serían utilizadas para medir consistencias, se prepararon en una mezcladora orbital Kenwood chef classic empleando agua destilada como líquido de humectación, malaxando durante 15 minutos. Las masas se introdujeron en bolsas de plástico herméticamente cerradas durante 24 horas para que el agua se distribuyese lo más homogéneamente posible antes de ser sometidas al proceso de extrusión-esferonización.

Para llevar a cabo los ensayos de reometría, se utilizó el reómetro de torsión modelo caleva mixer torque (Inglaterra) con el que se realizaron

20 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

medidas de adición múltiple y consistencia de masas. En el primer caso el tiempo de mezclado para una carga inicial de 30 g y adiciones de 1.5 ml de agua fue de un minuto. En algunas formulaciones fue necesario modificar la cantidad inicial de las mezclas ya que debido a su densidad no eran capaces de cubrir completamente los brazos del reómetro, o bien el hinchamiento producido por la adición del agua, aumentaba su volumen provocando que la masa se saliera del reactor del reómetro en el cual tiene lugar el malaxado. La medida de la consistencia de masas se llevó a cabo únicamente en aquellas mezclas que se prepararon para obtener pelets, basándonos para ello en las medidas de torsión máxima obtenidas en los ensayos de adición múltiple. Todas las formulaciones fueron realizadas por triplicado

La extrusión se realizó en un extrusor caleva modelo 10 con un tamiz de 1 mm. de abertura de malla a 6 rpm. Posteriormente se esferonizaron 100 g del extruido en un esferonizador Caleva modelo 120 a 2000 rpm durante 15 minutos, dejando secar las partículas obtenidas, en una estufa Heraeus, hasta alcanzar peso constante.

Resultados y Discusión

En la tabla 1 se muestran los valores máximos obtenidos para la torsión y sus amplitudes, así como para las cantidades de agua por cada gramo de mezcla a las que aparecen dichos máximos. Según Rowe y col. (2, 5) teniendo en cuenta las posiciones a las que se presentan los máximos de la torsión y la amplitud, podremos saber las cantidades necesarias de agua para alcanzar el estado funicular y capilar en las diferentes mezclas. Por otro lado en función de las posiciones relativas de sus picos, también será posible tener una idea de como se comporta el agua con los diferentes sólidos, indicando si sufre una distribución homogénea o no sobre la mezcla objeto de estudio. Por último, la altura de los picos también informará acerca de la magnitud de las fuerzas de cohesión y adhesión presentes en la masa. Una vez comentado esto comenzaremos a evaluar los resultados obtenidos para las formulaciones.

En primer lugar, pudo comprobarse como en el caso de la adición múltiple, los almidones, presentan un pico para la torsión máxima a menores cantidades de agua que el Avicel, además de ser más estrechos. Este hecho indica que son materiales que presentan una menor capacidad de captación de agua que la MCC, y por lo tanto el intervalo de cantidades de agua necesarias para pasar del estado funicular al capilar es menor. Por otro lado es evidente como la humectación difiere bastante en ambos almidones, ya que en el caso del trigo, la amplitud presenta un pico de mayor altura que la torsión media, indicando una mala o heterogénea distribución del agente humectante sobre el polvo, dando lugar a una masa más cohesiva que el almidón de maíz.

Tabla 1. Composición de cada una de las formulaciones empleadas así como los máximos de torsión media y amplitud de torsión para cada una de las formulaciones, junto con las cantidades de agua a las que aparecen, utilizando la adición múltiple.

| F | Composición* | | | | | | MT | MTL | AT | ATL |
|----|--------------|-----|----|----|----|---|------|------|------|------|
| | AM | AT | WM | DA | DB | T | | | | |
| 1 | 75 | - | 20 | - | - | 5 | 2.97 | 0.5 | 1.12 | 0.5 |
| 2 | 75 | - | - | 20 | - | 5 | 1 | 0.35 | 0.5 | 0.35 |
| 3 | 75 | - | - | - | 20 | 5 | 0.68 | 0.55 | 0.48 | 0.45 |
| 4 | 85 | - | 10 | - | - | 5 | 1.07 | 0.6 | 0.73 | 0.55 |
| 5 | 85 | - | - | 10 | - | 5 | 0.65 | 0.5 | 0.35 | 0.45 |
| 6 | 85 | - | - | - | 10 | 5 | 0.45 | 0.7 | 0.26 | 0.55 |
| 7 | - | 75 | 20 | - | - | 5 | 3.31 | 0.4 | 1.14 | 0.35 |
| 8 | - | 75 | - | 20 | - | 5 | 1.45 | 0.3 | 1.71 | 0.15 |
| 9 | - | 75 | - | - | 20 | 5 | 1.22 | 0.4 | 1.23 | 0.35 |
| 10 | - | 85 | 10 | - | - | 5 | 1.55 | 0.45 | 1.42 | 0.4 |
| 11 | - | 85 | - | 10 | - | 5 | 0.64 | 0.48 | 0.35 | 0.45 |
| 12 | - | 85 | - | - | 10 | 5 | 0.69 | 0.55 | 0.63 | 0.55 |
| 13 | - | 100 | - | - | - | - | 0.79 | 0.6 | 0.93 | 0.6 |
| 14 | 100 | - | - | - | - | - | 0.45 | 0.7 | 0.26 | 0.7 |

(F) formulación; (AM) almidón de maíz; (AT) almidón de trigo; (WM) waxy maíz; (DT) dextrina blanca; (DA) dextrina amarilla o A-2000; (T) talco; (MT) Máximo de torsión media (Nm); (AT) Máximo para la amplitud de torsión; (MTL y ATL) Cantidad de agua por gramo de mezcla en el que se encuentran los máximos de MT y AT respectivamente (ml/g).

*La composición está expresada en % p/p.

En cuanto a las mezclas, a medida que se fueron midiendo las diferentes torsiones, pudo observarse como la DA, DB, y WM disminuían la cantidad de agua necesaria para alcanzar el estado capilar. De todos modos la anchura de sus picos se vio incrementada, indicando que los estados funicular y capilar se alcanzan en un intervalo más amplio de cantidades de agua, tal y como se dijo anteriormente para el caso de los almidones por separado.

Por otro lado pudo comprobarse como la altura de los picos de las torsiones máximas se veían incrementados cuando se aumentaba la proporción de DA, DB, y WM presente en la mezcla. De esto se deduce que la interacción entre la mezcla de polvo y el agua es mayor, dando lugar a masas más compactas y adhesivas.

En cuanto a los valores obtenidos para los picos de las amplitudes de torsión, podemos ver como son mayores a medida que aumenta el nivel de DA, DB, y WM, salvo en el caso de las formulaciones 7 y 10. Dichos valores son indicativos de una mayor heterogeneidad en la distribución de fuerzas entre el agua y estos excipientes secundarios, a medida que aumentamos su concentración. Esto puede verse de una manera mucho más marcada en el caso de la formulación 8, ya que los valores tan altos de la amplitud (mayores incluso que los de la torsión) indican una enorme heterogeneidad de fuerzas, indicativo de la mala distribución que sufre el agua en la mezcla, aunque como se comenta a continuación, los picos de torsión y amplitud están claramente separados.

Por último, examinando la posición relativa de los dos picos para cada formulación, podemos apreciar como el hecho de añadir DA, DB, y WM a las mezclas (salvo en los casos de las formulaciones 1, 2, y 12) induce a una separación entre los máximos de torsión y amplitud, lo que es indicativo de una mejor humectación, lo que significa que el agua se distribuye de manera más uniforme.

Una vez identificadas las cantidades de agua a las que aparecen los picos de torsión, se comenzaron a preparar masas a partir de las diferentes mezclas indicadas en la tabla 1 con cantidades de agua cercanas a esos picos:

Tabla 2. Valores de consistencia obtenidos para diferentes masas, junto con las cantidades de agua utilizadas, así como si finalmente dieron lugar a la formación de pelets.

| F | C ^a (L ^c) | C ^b (L ^c) |
|----|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 0.03(0.35)-0.03(0.4) | 0.14(0.45)-0.36(0.5) |
| 2 | 0.13(0.25)-0.19(0.35) | - |
| 3 | 0.04(0.35)-0.07(0.45) | - |
| 4 | 0.04(0.4)-0.08(0.45) | 0.23(0.5) |
| 5 | - | 0.04(0.35)-0.25(0.53) |
| 6 | - | 0.07(0.5)-0.22(0.65) |
| 7 | 0.05(0.3)-0.04(0.35) | 0.05(0.4) |
| 8 | 0.05(0.35)-0.06(0.4) | 0.33(0.45) |
| 9 | 0.19(0.3)-0.24(0.35) | 0.51(0.4) |
| 10 | 0.04(0.35)-0.3(0.4) | 0.51(0.45) |
| 11 | - | 0.09(0.35)-0.31(0.5) |
| 12 | - | 0.1(0.3)-0.19(0.45) |

^a Consistencias de masas con las que se obtuvieron pelets (Nm).

^b Consistencias de masas con las que no se obtuvieron pelets (Nm).

^c Cantidades de agua añadidas a las mezclas (ml/g).

Finalmente las masas finales fueron sometidas a un proceso de extrusión-esferonización. La etapa del malaxado tuvo una duración de 15 minutos, y el agua fue añadida en una sola adición. Los datos obtenidos para estas medidas de consistencia ponen de manifiesto las diferencias existentes entre los valores de las torsiones obtenidas mediante adición múltiple y los de consistencia para las mismas cantidades de agua por cada gramo de mezcla.

En la tabla 2 se indican los valores de consistencia obtenidos para cada mezcla así como las masas que finalmente dieron a lugar a pelets. Se consideró que no daban lugar a pelets, aquellas masas que se desmoronaban durante la esferonización o que daban aglomerados de un elevado tamaño.

El primer dato interesante que se puede extraer al comparar los resultados expuestos en las tablas 1 y 2 es que las cantidades de agua a las que se obtienen los picos de torsión, no se corresponden con los valores de las consistencias en aquellas formulaciones que dan lugar a pelets. Es más, manejando esas cantidades de agua en pocos casos pueden obtenerse partículas esféricas (sólo la formulación 2). Otro aspecto importante a destacar es la zona en la que aparecen las

22 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

consistencias de las masas que dan lugar a pelets, es decir, el requerimiento de agua necesario para producir las partículas es, en casi todos los casos, menor que el necesario para alcanzar el estado capilar en el que aparecen las torsiones máximas (excepto para la formulación 8). Es más, puede decirse que el pico de las amplitudes sirve de una mejor orientación para añadir agua a las formulaciones que serán humectadas en la malaxadora orbital para obtener pelets. En este sentido, las formulaciones 3 y 9 que son las que presentan DB en su composición, son las que más se ajustan a este comportamiento.

Un aspecto importante es también, las grandes diferencias encontradas entre los valores de consistencias comparados con los de torsión máxima obtenido en los experimentos de adición múltiple. Resulta curioso el hecho de que las formulaciones presenten valores de consistencia iguales, superiores, o inferiores a los de torsión máxima, en principio, sin razón aparente. Sin embargo si analizamos el comportamiento de las masas observamos que estas diferencias provienen de diferencias en el malaxado como consecuencia del empleo de dos sistemas de mezclado distintos y así como de las diferencias en la adición de disolvente diferentes: poco a poco en el reómetro, o de una vez y al inicio en la malaxadora orbital.

En estas condiciones los valores de consistencia más bajos son obtenidos cuando la masa, tras su humectación en la malaxadora orbital, está formada por aglomerados, que pueden ser de diferentes tamaños, en función de la composición y cantidad de humectante, como consecuencia de una deficiente distribución del humectante. Una vez se trasvasan estas masas al reactor del reactor del reómetro y las espas comienzan a gira los aglomerados comienzan a desplazarse adoptando la misma velocidad de giro que las espas, con el único impedimento de las fuerzas de rozamiento existentes entre ellos. En estas condiciones las lecturas de consistencia son mucho más bajas ya que las interacciones entre diferentes aglomerados son mucho menores que la fuerza de cohesión existente en el interior de

la masa. La adición lenta del humectante y el sistema de agitación, hace que durante las lecturas de torsión empleando el método de adición múltiple, no se formen los aglomerados, por lo que en este caso realmente se mide la cohesión entre los componentes de la masa.

En vista de los datos obtenidos es evidente que, con estos materiales la reometría de torsión es una técnica orientativa a la hora de conocer los diferentes grados de humectación en las masas. Sin embargo, los valores de las consistencias, comparándolos con los obtenidos mediante la adición múltiple, no son indicativos a la hora de predecir si una formulación dará lugar a la formación de pelets, debido sobre todo a diferencias en la eficacia de malaxado.

Bibliografía

1. Chatlapalli, R., Rohera, B.D. Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *Int. J. Pharm.* 175, 47, (1998).
2. Parker, M.P., Rowe, R.C., Upjohn, N.G. Mixer torque rheometry: A method for quantifying the consistency of wet granulations *Pharm. Technol. Int.* September, 51, (1990).
3. Hancock, B.C., York, P., Rowe, R.C. Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer: 2. Mixing kinetics. *Int. J. Pharm.* 83, 147, (1992).
4. Hancock, B.C., York, P., Rowe, R.C. An assessment of substrate-binder interactions in model wet masses. 1: Mixer torque rheometry. *Int. J. Pharm.* 102, 167, (1994).
5. Rowe, R.C., Parker, M.D. Mixer torque rheometry an update. *Pharm. Technol. Eur.* March, 27, (1994).

Autor de contacto:

Francisco Javier Otero Espinar

ffrotero@usc.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, Campus sur s/n.

Santiago de Compostela

Telf.981563100 ext 14878:

Fax:981547148