

## UTILIDAD DE MEZCLAS CELULOSA MICROCRISTALINA-CELULOSA MICROFINA COMO EXCIPIENTES BASE EN EXTRUSIÓN-ESFERONIZACIÓN

C. Pérez-Feás; C. Souto y R. Martínez-Pacheco

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

### Introducción

La celulosa microfina no permite la obtención de pelets de suficiente resistencia mecánica sin acudir a la incorporación de agentes aglutinantes (1). Además, es característica la elevada porosidad de los pelets a que da lugar, en especial si se compara con la que presentan formulaciones homólogas conteniendo celulosa microcristalina, aspecto al que se ha atribuido la lenta liberación de principios activos poco hidrosolubles a partir de pelets elaborados con este excipiente (2).

Partiendo de estos hechos, el objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad de las mezclas celulosa microcristalina-celulosa microfina como excipiente base en extrusión-esferonización. En concreto, se pretende establecer si algunas de estas mezclas permite la obtención de pelets de características morfológicas, granulométricas y mecánicas adecuadas que, simultáneamente, posibiliten una rápida liberación de principios activos de reducida hidrosolubilidad.

### Materiales y Métodos

#### Materiales

Celulosa microcristalina (Avicel PH101, lote 6818C, FMC). Celulosa microfina (Elcema P100, lote 0781000202, Degussa). Furosemida (lote 9907177, U.T.E.F.).

#### Métodos

*Caracterización reológica de las masas humectadas*

Se prepararon mezclas celulosa microcristalina-celulosa microfina-agua en mezclador Heidolph

RZR 50 (10 min, 300 rpm) y se determinó, por triplicado, la consistencia de muestras de 30 g de cada una de ellas en equipo Caleva Mixer Torque Rheometer funcionando a 52 rpm. Para cada sistema celulosa microcristalina/celulosa microfina -75/25, 60/40, 50/50, 40/60 y 25/75 (p/p)- se identificó la mezcla de máxima consistencia.

#### *Preparación de los pelets*

Las masas humectadas de máxima consistencia fueron extrudidas (Caleva Model 10, 60 rpm, 1 mm luz) y a continuación se procedió a su esferonización (Caleva Model 120, 1200 rpm, 10 min). Finalmente los pelets se desecaron en estufa (40°C, 12 horas) con circulación de aire.

#### *Caracterización de los pelets*

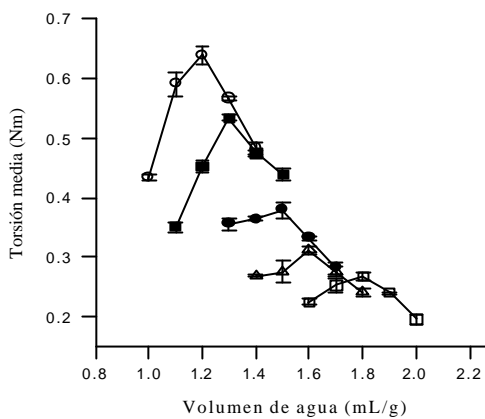
Para la caracterización granulométrica de los pelets se utilizó un estereomicroscopio Olympus SZ60 conectado a una cámara de vídeo. Para cada formulación se calculó el diámetro de Feret, de al menos 600 pelets, medido desde cuatro ángulos diferentes. Para la estimación del diámetro medio, los valores se ajustaron a una distribución normal para la que se obtuvieron los mejores resultados. La forma de los pelets se cuantificó a través del parámetro circularidad. Las características microestructurales se definieron a través de datos procedentes de porosimetría por intrusión de mercurio (Micromeritics Pore Sizer 9305; 0.6-25000 psi). El parámetro volumen microporoso corresponde al volumen total de los poros de tamaño superior a 0.1  $\mu\text{m}$ ). Para la evaluación de las propiedades de flujo se utilizaron medidas de densidad aparente (Hosokawa Powder Tester PT-E 20

min, 50 golpes/min) a partir de las cuales se calculó el parámetro compresibilidad. La friabilidad (pérdida de peso por eliminación de partículas de tamaño menor a 250 micras) se determinó en mezclas de 20 g de pelets con 30 g de perlas de vidrio (Erweka TAB, 15 min, 20 rpm).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo de acuerdo con las condiciones experimentales descritas en la USP 24 ed. para comprimidos de furosemida (aparato II, 900 mL tampón fosfato pH 5.8, 37°C, 50 rpm). La determinación de la concentración de principio activo disuelto se llevó a cabo por espectrofotometría directa (Agilent 8453) a 274 nm. Para la caracterización de la velocidad de disolución se utilizó la eficacia de disolución 0-8 horas y se llevó a cabo un análisis cinético de los perfiles de disolución (3).

**Resultados y Discusión**

Los reogramas correspondientes a cada una de las mezclas objeto de estudio que se presentan en la Figura 1 permiten destacar algunos hechos importantes. Así, aunque para todas las formulaciones se identifica fácilmente el "pico" de torsión, es evidente que en aquellas con mayor contenido en celulosa microfina, los máximos pierden definición. Además, el enriquecimiento de las mezclas en celulosa microfina produce un doble efecto: reducción en los valores de torsión media e incremento en el volumen de agua necesario para obtener las masas de máxima consistencia. Ambos aspectos resultan previsibles a la vista de los valores obtenidos previamente para la celulosa microcristalina (1.60 Nm y 1.2 mL/g) y para la celulosa microfina (0.18 Nm y 2.2 mL/g) (4).



**Figura 1.** Perfiles de consistencia de masas humectadas de mezclas celulosa microcristalina/celulosa microfina (○, 75/25; ■, 60/40; ●, 50/50; △, 40/60; □, 25/75)

Por otra parte, el comportamiento de las mezclas resulta aditivo tanto para la torsión media (r=0.9733) como para el volumen de agua que da lugar a las masas humectadas de máxima consistencia (r=0.9900). La existencia de estas correlaciones lineales permite llevar a cabo una fácil predicción de las características de masas humectadas de mezclas celulosa microcristalina-celulosa microfina de cualquier composición.

En la Tabla 1 se han agrupado los valores medios obtenidos en la caracterización granulométrica, morfológica y microestructural de las cinco formulaciones seleccionadas. Debe destacarse, en primer lugar, que con todas las mezclas fue posible la obtención de pelets, si bien algunas de ellas (en especial la 50/50) dan lugar a fuertes procesos de aglomeración en la etapa de esferonización, lo que supone una importante limitación para el fin previsto.

**Tabla 1:** Resultados medios (DE) obtenidos en la caracterización de los pelets\*\*

Avicel PH101 / Elcema P100 (p/p)	Diámetro medio (mm)*	Circularidad	Volumen microporoso (cm <sup>3</sup> /g)	Compresibilidad (%)
75/25	851.75 ± 1.12	0.952 (0.001)	0.026 (0.002)	1.96 (0.31)
60/40	1272.97 ± 1.17	0.935 (0.016)	0.030 (0.004)	1.63 (0.21)
50/50	2515.32 ± 1.09	0.914 (0.001)	0.037 (0.009)	1.73 (0.30)
40/60	2116.60 ± 1.08	0.903 (0.008)	0.076 (0.007)	1.29 (0.21)
25/75	1545.89 ± 1.09	0.889 (0.007)	0.200 (0.008)	1.40 (0.22)

\* Diámetro medio ± desviación estándar de la distribución de referencia

\*\*Para todas las formulaciones la friabilidad es igual a cero

Los valores medios de circularidad indican claramente que a medida que se incrementa el contenido en celulosa microfina se reduce la esfericidad de los pelets. Incluso, se observa una estrecha correlación lineal ( $r=0.9920$ ) entre la circularidad de los pelets y la composición de las mezclas de que proceden. No obstante, la observación de las fotomicrografías de microscopía electrónica de barrido sugiere que la reducción comentada en los valores de circularidad puede tener su origen en la mayor rugosidad superficial que comunica a los pelets la celulosa microfina (2).

En lo que se refiere a las características microestructurales de los pelets, de la observación de la Tabla 1 se deduce fácilmente una clara falta de aditividad en el comportamiento de las mezclas. Así, excepto para la mezcla que contiene un 75% de celulosa microfina, el volumen microporoso de los pelets permanece en valores propios de los de celulosa microcristalina, lo que es indicativo de que la contracción de este excipiente en la etapa de desecación es predominante incluso en mezclas en las que es componente minoritario (40/60).

En lo relativo a las características de funcionalidad de los pelets cabe destacar la notable resistencia mecánica de todas las formulaciones ensayadas (pérdida de peso por friabilidad nula), así como las excelentes propiedades de flujo, ya que todas ellas, de acuerdo con la clasificación propuesta por Carr (5), deben calificarse como productos que fluyen libremente. Por otra parte, las diferencias

detectadas en los valores del parámetro compresibilidad, resultan anecdóticas.

A la vista de los resultados que acaban de comentarse, para la segunda etapa del estudio se seleccionaron dos formulaciones, las de composición celulosa microcristalina/celulosa microfina 60/40 y 25/75. Parece aconsejable descartar las restantes a la vista de la magnitud de los procesos de aglomeración que experimentan en la fase de esferonización (50/50 y 40/60) y de la notable similitud con las que incorporan exclusivamente celulosa microcristalina como excipiente base (75/25). A cada una de ellas se incorporó un 25% (p/p) de furosemida, utilizada como principio activo modelo de reducida hidrosolubilidad. Con el fin de establecer la importancia de los incrementos provocados en la velocidad de disolución, se incluyó en el estudio y como formulación de referencia una equivalente elaborada exclusivamente con la misma variedad de celulosa microcristalina.

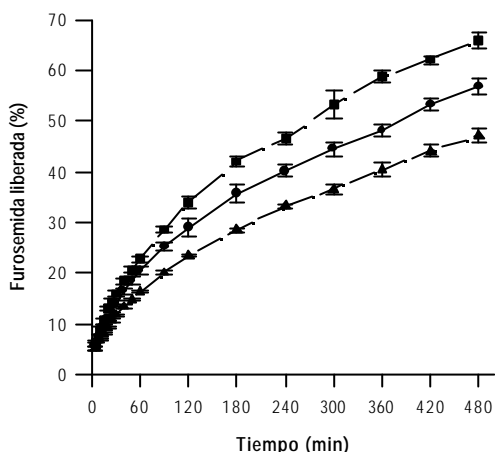
En la caracterización de estas formulaciones (Tabla 2) la atención se ha centrado, como es lógico, en el proceso de cesión de furosemida, pero también en su definición desde un punto de vista microestructural. En la Figura 2 se recogen las curvas medias acumuladas de disolución de furosemida en la que pueden apreciarse diferencias significativas entre las tres formulaciones, diferencias que ratifican los valores obtenidos para el parámetro eficacia de disolución 0-8 horas.

**Tabla 2:** Resultados medios (DE) obtenidos en la caracterización de los pelets

Avicel PH101 / Elcema P100 (p/p)	Diámetro medio (mm)*	Circularidad	Volumen microporoso (cm <sup>3</sup> /g)	Eficacia de disolución (%)
100/0	-	0.955 (0.003)	0.043 (0.008)	37.83 (0.87)
60/40	717.87 ± 1.18	0.953 (0.002)	0.141 (0.005)	44.47 (0.63)
25/75	902.03 ± 1.17	0.941 (0.004)	0.290 (0.002)	51.07 (0.88)

\* Diámetro medio ± desviación estándar de la distribución de referencia

\*\*Para todas las formulaciones la friabilidad es igual a cero



**Figura 2.** Perfiles de disolución de furosemida a partir de las formulaciones indicadas (▲, 100/0; ●, 60/40; ■, 25/75)

Con objeto de obtener información acerca de los mecanismos implicados en el proceso de liberación de furosemida y de detectar posibles cambios en tales mecanismos a consecuencia de las modificaciones en la composición del excipiente base, se llevó a cabo un análisis cinético de los perfiles de disolución, utilizando las cinéticas de orden uno y raíz cuadrada de Higuchi como referencia. Los resultados obtenidos indican claramente que, con independencia de la mezcla celulósica utilizada, es la cinética de Higuchi la que describe más adecuadamente la disolución de la furosemida. Este hecho es indicativo de que el proceso de liberación está controlado por la difusión del fármaco a través de la estructura matricial de los pelets. La observación de que en ningún caso tiene lugar la disgregación de los pelets a lo largo del proceso de disolución, apoya estas

afirmaciones. Finalmente, cabe destacar que la existencia de una estrecha correlación lineal ( $r=0.9937$ ) entre los valores de eficacia de disolución y de volumen microporoso resulta de gran utilidad a la hora de modular la velocidad de liberación de principio activo en este tipo de sistemas.

### Bibliografía

1. H. Lindner y P. Kleinebudde, Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 2-7 (1994).
2. F. El Saleh; M. Jumaa; I. Hassan y P. Kleinebudde, Influence of cellulose type on the properties of extruded pellets. II. Production and properties of pellets. *STP Pharma Sci.*, 10, 379-385 (2000).
3. K.R. Zimm, J.B. Schwartz, R.E. O'Connor, Drug release from a multiparticulate pellet system, *Pharm. Dev. Technol.* 1, 37-42 (1996).
4. L. Alvarez, A. Concheiro, J.L. Gómez-Amoza, C. Souto, R. Martínez-Pacheco, Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by extrusion-spheronization, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28, 451-456 (2002).
5. R. Carr, *Chemical Engineering*. McGraw-Hill, Inc., New York (1965) pp. 166-167

*Autor de contacto:*

Ramón Martínez Pacheco

e-mail: fframapa@usc.es

Departamento de Farmacia y Tecnología

Farmacéutica. Facultad de Farmacia

Campus Universitario Sur

15782 Santiago de Compostela

Tel.: 981563100 Ext. 14987

Fax: 981547148