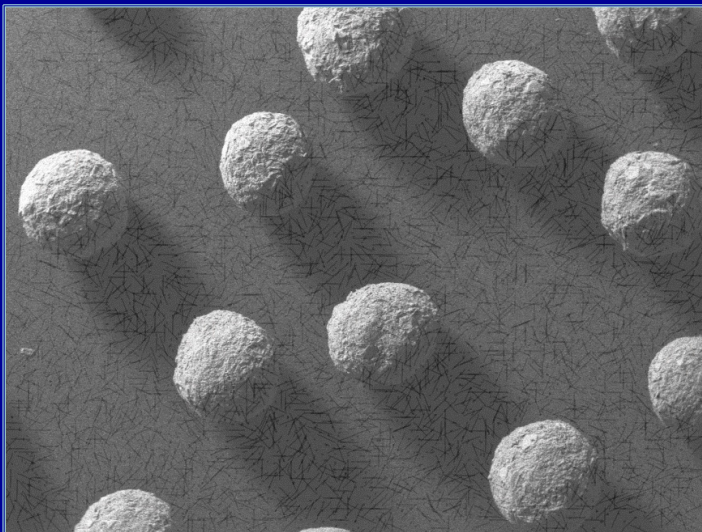


## **Evaluación de algunas aproximaciones tecnológicas para incrementar la velocidad de disolución de fármaco en pelets de celulosa microcristalina**



**Álvaro Goyanes Goyanes**

Santiago de Compostela, 2012



FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Farmacia y  
Tecnología Farmacéutica

**Evaluación de algunas aproximaciones tecnológicas  
para incrementar la velocidad de disolución de  
fármaco en pelets de celulosa microcristalina**

**Álvaro Goyanes Goyanes**  
Santiago de Compostela, 2012

Cuando se termina un proyecto, en ocasiones, llega el momento de volver la vista atrás y de dar las gracias a las personas que han ayudado a hacerlo realidad y aquellas con las que se ha compartido. Supongamos que el resultado de mi proyecto se llama tesis doctoral, y que forma parte de otro proyecto mayor que se podría definir como vida o aprendizaje. Resulta difícil identificar únicamente a las personas que me han ayudado en el proyecto de la tesis doctoral, y no hacer mención a las que han participado en mi proyecto llamado aprendizaje, ya que unas son tan importantes como las otras para la realización conjunta de estos proyectos.

Sin duda alguna, cuando pienso en los agradecimientos, la primera persona que viene a mi mente, participando infatigablemente en ambos proyectos, es mi director y maestro, el profesor **Ramón Martínez Pacheco**, que destaca por su grandeza personal y profesional. Como tutor siempre ha sido cercano y accesible, y ha tenido en cuenta mis comentarios e ideas. A él debo agradecerle mucho de lo que he aprendido, tras incontables jornadas sentado al otro lado de su escritorio, en campos tan diversos como la tecnología farmacéutica, la literatura, la sociología, la política o la historia.

A la codirectora de esta tesis, la profesora **Consuelo Souto**, por lo que me ha enseñado, especialmente en las primeras etapas de este trabajo, y por la donación de su colección de artículos sobre pelets.

También me gustaría agradecer la ayuda de otros profesores del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica que me han aconsejado o ayudado a lo largo de estos años. A **Carmen Álvarez**, por ser la primera a la que he acudido cuando algo iba mal; a **Francisco Otero**, por ser siempre tan cercano, casi como un doctorando más, y dar consejos útiles; a **Ángel Concheiro**, por sus sagaces comentarios; y a **José Luis Gómez**, por su ayuda en el tratamiento de los

datos experimentales y por aportarme su gran conocimiento sobre programas informáticos.

Agradezco a **Lidia** su trabajo (y sus ánimos en diferentes situaciones) porque, a pesar de ponerle entre todos muchos obstáculos, ha conseguido que, desde su llegada, el laboratorio sea otro mejor.

A la gente del Instituto de Cerámica por haberme permitido usar su porosímetro, sin tener la obligación, cuando el nuestro era un montón de chatarra; así como al personal de los servicios de microscopia electrónica y de Rayos-X que siempre me atendieron diligentemente.

Cuando empecé mi tesis abrí un archivo en mi ordenador, al que nombré “gente-gracias”, con la idea de escribir en él el nombre de las personas a las que tendría que hacer mención en los agradecimientos. Después de varios años, me doy cuenta de que eso no es factible, ya que el tamaño del archivo es considerable y no procede escribir un prólogo. Por lo tanto, quiero agradecer a todas las personas que pasaron por el laboratorio y que contribuyeron, en mayor o menor medida, al desarrollo de esta tesis. Su contribución incluye la amistad desinteresada, la realización de actividades varias como tomar cafés en la Facultad o cañas después del laboratorio, la celebración de cenas y fiestas, las escapadas a la playa, los premios galeno, jugar al paintball, correr por la Alameda, *jogar capoeira*, realizar cortos...

A mis compañeros de piso, por todos estos años que hemos pasado juntos sin incidentes reseñables y por ser, además, mis amigos; a mis compañeros de estudios, en la guardería, el colegio o la facultad, con los que mantengo una estrecha amistad que espero sea indestructible. Y sobre todo, a las personas especiales con las que compartí, en algún momento, mis inquietudes y mi vida.

Un agradecimiento muy especial se merece mi madre, **Pilar**, a la que le debo mucho y que siempre me ha prestado su apoyo, incluido el económico para la realización de la tesis, a pesar de querer que opositase. A mi madrina, **Isabel**, y a mi abuela, **Pilar**, por su cariño y sus cuidados; y a mis primos, **Juan y José**, y a mi tío, **Manolo**, por ser mi familia más cercana.

Finalmente, me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquéllos que se tomen el tiempo necesario para leer esta tesis.



## **Los pelets de Álvaro**

Estos pelets no disgregan,  
los de microcristalina,  
que no disgregan los pelets,  
ni con trucos de cocina.

Culpable: la celulosa  
que, a través de sus hexosas,  
de hidrógeno forma puentes  
con el agua que le viertes.

¡Hay que romper los enlaces!  
a Álvaro le dijimos,  
o evitar que estos se formen,  
por procedimientos finos.

Probó con dos polioles  
y con nuevos disgregantes,  
pero con el Eudragit de España  
se disgregan mucho antes.

**Álvaro Goyanes Goyanes**

**Santiago de Compostela, 29 de diciembre de 2012**



**RAMÓN MARTÍNEZ PACHECO, CATEDRÁTICO, Y CONSUELO SOUTO PARDO, PROFESORA TITULAR DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.**

**CERTIFICAMOS:** Que la presente memoria titulada **“Evaluación de algunas aproximaciones tecnológicas para incrementar la velocidad de disolución de fármaco en pelets de celulosa microcristalina”** elaborada por el Licenciado en Farmacia **D. Álvaro Goyanes Goyanes** ha sido realizada bajo nuestra dirección, en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y, hallándose concluida, autorizamos su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y, para que conste, expedimos y firmamos la presente certificación en Santiago de Compostela a 21 de diciembre de dos mil once.

R. Martínez Pacheco

M. C. Souto Pardo

## INDICE

<b>1- Introducción</b>	<b>3</b>
1.1- Extrusión-esferonización	4
1.2- La celulosa microcristalina como excipiente base en extrusión-esferonización	8
1.3- Alternativas tecnológicas evaluadas para incrementar la velocidad de disolución de principios activos	12
1.3.1- Sustitución del agua como líquido de humectación	12
1.3.2- Incorporación de diluyentes	15
1.3.2.1- Lactosa	16
1.3.2.2- Manitol y sorbitol	18
1.3.2.3- Caolín	19
1.3.3- Incorporación de disgregantes.	20
1.3.4- Incorporación de agentes tensoactivos	23
1.3.5- Incorporación de coprocesados de base celulósica	26
1.3.6- Excipientes base alternativos a la celulosa microcristalina en extrusión esferonización	28
1.3.6.1- Ácido pectínico	29
1.3.6.2- Derivados de almidón	33
1.3.6.3- Celulosa microfina	35
1.3.6.4- Hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa	37
1.3.6.5- K-Carragenano	38
1.3.6.6- Óxido de polietileno	41
1.3.6.7- Polivinilpirrolidona reticulada	41
<b>2- Objetivos</b>	<b>61</b>

<b>3- Parte experimental</b>	<b>65</b>
3.1- Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based pellets prepared by extrusion-spheronization	67
3.2- A comparison of chitosan-silica and sodium starch glycolate as disintegrants for spheronized extruded microcrystalline cellulose pellets	91
3.3- Chitosan-kaolin coprecipitate as disintegrant in microcrystalline cellulose based pellets elaborated by extrusion-spheronization	111
3.4- Co-processed MCC-Eudragit <sup>®</sup> E excipients for Extrusion-Spheronization	135
<b>4- Discusión</b>	<b>159</b>
<b>5- Conclusiones/Conclusions</b>	<b>187</b>
<b>Anexo</b>	<b>197</b>
Resumen	199
Summary	225

## INTRODUCCIÓN



## **1- Introducción**

Actualmente, el término pelet, en el ámbito de la Tecnología Farmacéutica, hace referencia a un producto intermedio multiparticular, utilizado para la elaboración de distintas formas de dosificación, formado por unidades esféricas o quasi-esféricas de tamaño comprendido entre 0.25 y 1.5 mm (Erkoboni, 2009).

La elaboración de pelets se lleva a cabo mediante procesos denominados genéricamente de “peletización” que permiten, a través de diferentes variantes de los procesos de granulación, transformar la mezcla de principio activo y excipientes en gránulos esféricos. Estos se clasifican en función de los equipos empleados y/o del método seguido para la incorporación del principio activo. Los procedimientos más utilizados son el engrosamiento por adición de sólido pulverulento (powder layering), el engrosamiento en lecho fluido con disoluciones/suspensiones (solution layering o suspension layering) y la extrusión-esferonización. Otros métodos, de aplicación más limitada o que se encuentran en fase de desarrollo, son la aglomeración esférica y la atomización en

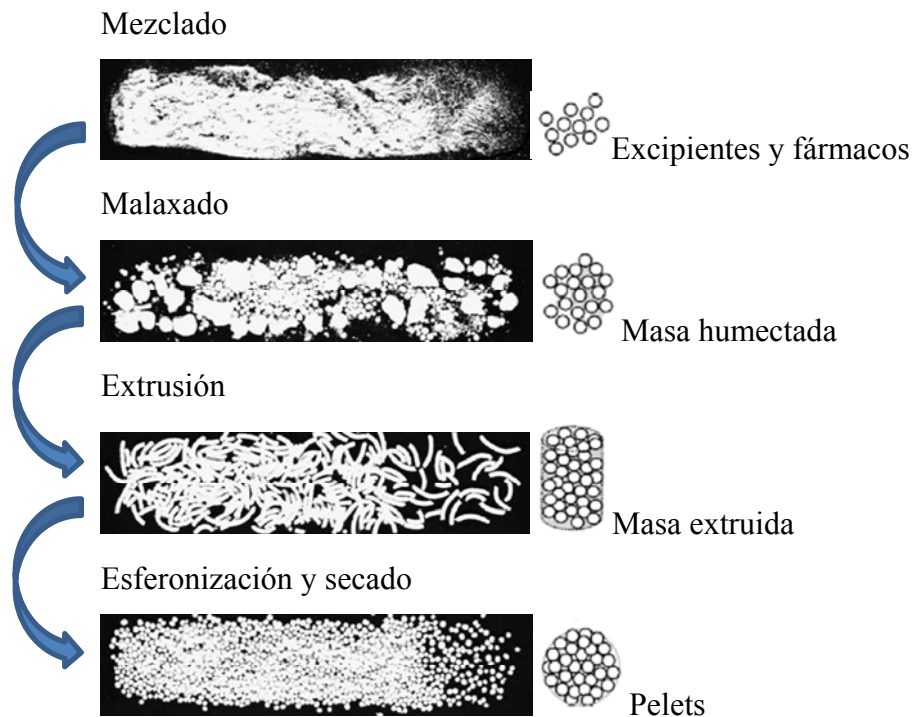
frío o en caliente. Finalmente, es posible acudir a otros métodos basados en tecnologías emergentes como la criopeletización y la esferonización por fusión (Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007).

Sin duda, el método de peletización más extendido es el de extrusión-esferonización, que posibilita la elaboración de pelets con proporciones elevadas de principio activo (Hileman y col., 1993a; b; Lambert y col., 1995; Sonaglio y col., 1997; Podczeck y Knight, 2006) en un proceso altamente eficiente, cuyos tiempos de producción son relativamente reducidos. Además, los pelets elaborados por extrusión esferonización presentan una distribución de tamaños muy homogénea, así como una notable esfericidad (Erkoboni, 2009).

### **1.1- Extrusión-esferonización**

Este método tiene su origen en el proceso de esferonización descrito inicialmente por Nakahara (1966), que permite la obtención de partículas esféricas a partir de masas humectadas utilizando un equipo conocido como *marumerizador*. Conine y Hadley (1970) fueron pioneros en la descripción de las etapas del proceso de elaboración de pelets por medio de la extrusión-esferonización en el campo de la industria farmacéutica y Reynolds (1970), el primero en hacer referencia a los mecanismos implicados en la formación de los pelets y en describir detalladamente los equipos utilizados en el proceso.

La elaboración de pelets por extrusión esferonización consta de las siguientes etapas: mezclado de los sólidos pulverulentos (principio activo y excipientes), preparación de la masa humectada (malaxado), división de ésta en pequeñas partículas cilíndricas o prismáticas al hacerla pasar a presión a través de mallas de luz adecuada (extrusión), redondeado de las partículas para dotarlas de forma esférica (esferonización) y, finalmente, secado de los pelets (Figura 1.1).



**Figura 1.1.** Representación esquemática (con fotografías) de las etapas del proceso de extrusión esferonización. Adaptado de Erkoboni (2003) y Wilson y Rough (2007)

En función del destino que se quiera dar a los pelets, es posible considerar la aplicación de etapas adicionales, como recubrimiento -dirigido habitualmente a la modificación de las propiedades de cesión de principio activo-, encapsulación o compresión, para la obtención de la forma farmacéutica definitiva. Cada etapa del proceso, excepto las de mezclado y malaxado, que a menudo se llevan a cabo en el mismo equipo, requiere la utilización de equipos específicos. Además, cada una de ellas requiere mantener bajo control un considerable número de variables, si se quieren obtener pelets de calidad adecuada. De hecho, en los últimos años, en un considerable número de trabajos de investigación se ha estudiado la influencia de distintas variables del proceso de peletización sobre las características de los pelets obtenidos (Erkoboni, 2003).



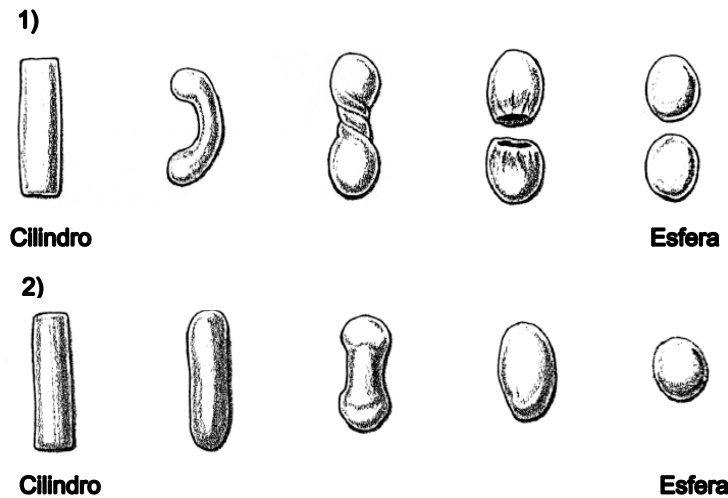
Para que una masa humectada pueda ser extruida con éxito, debe reunir unas determinadas características. Newton (2007), las definió en los siguientes términos:

*“Las mezclas para extrusión se formulan para dar lugar a masas de cohesividad y plasticidad adecuadas, que permanezcan homogéneas durante la extrusión. Las masas deben poseer una fluidez inherente, permitir el flujo durante el proceso y poseer propiedades autolubrificantes durante su paso a través de las mallas. La masa extruida resultante debe permanecer no adhesiva por sí misma y mantener un grado de rigidez suficiente para que persista la forma impuesta por la malla.”*

Una vez que la masa humectada ha pasado a través de la malla del extrusor, los extruidos cilíndricos o prismáticos deben cumplir los siguientes requisitos para su adecuada esferonización:

*“El extruido debe poseer suficiente resistencia mecánica para que no se disgregue completamente, sin embargo debe ser lo bastante friable para romperse en pequeños fragmentos en el esferonizador. También debe ser lo suficientemente plástico para permitir que los cilindros se deformen hasta formar esferas por la acción del plato de fricción del esferonizador y no ser adhesivo por sí mismo para que cada granulo esférico permanezca independiente durante el proceso.”*

Rowe (1985) y Baert y Remon (1993) construyeron sendos modelos para describir los mecanismos que explican la transformación de la masa extruida desde una forma cilíndrica o prismática hasta una esférica durante el proceso de esferonización (Figura 1.2).



**Figura 1.2.** Representación gráfica de los dos modelos propuestos para describir los mecanismos de esferonización: 1) Baert y Remon (1993); y 2) Rowe (1985). Adaptado de Erkoboni (2003).

Así, Baert y Remon (1993) proponen que cada partícula cilíndrica se redondea por los extremos, se arquea, y sufre una torsión en la parte central que provoca su división dando lugar a dos partículas que se van redondeando durante la esferonización. Rowe (1985), en cambio, describe una transformación en la que los cilindros se redondean en los extremos, sufren una contracción en la parte central y evolucionan después a elipsoides y finalmente a esferas. En la práctica, el ajuste del proceso a un modelo o a otro depende, en buena medida, de la composición de los pelets (Erkoboni, 2003).

De acuerdo con lo mencionado en párrafos anteriores, algunas variables de formulación como la naturaleza y el volumen de líquido de humectación, así como ciertas propiedades del principio activo y de los excipientes (que incluyen proporción, solubilidad y distribución de tamaños de partícula) afectan significativamente a las propiedades de los pelets (Vervaeet y col., 1995; Lustig-

Gustafsson y col., 1999; Sousa y col., 2002). Los excipientes son, habitualmente, el principal componente en volumen de la fase sólida y desempeñan, por tanto, un importante papel en la obtención de pelets de características adecuadas. Estos, en la mayor parte de los casos, constituyen el soporte inerte que proporciona una estructura mecánica adecuada y permite la extrusión, proporcionando estabilidad reológica; es decir, masas de plasticidad y de cohesividad adecuadas (Lustig-Gustafsson y col., 1999). Dukic-Ott y col. (2009), en un artículo de revisión dedicado a la utilización de nuevos excipientes para la elaboración de pelets por extrusión-esferonización, enumeraron las características que debe reunir el excipiente ideal.

*“El excipiente debe:*

- *dar lugar a pelets esféricos, con una estrecha distribución de tamaños, superficie lisa, alta resistencia mecánica, reducida friabilidad y comunicar las características de liberación de fármaco deseadas*
- *permitir el desarrollo de procesos robustos, con un alto rendimiento*
- *ser apropiado para formulaciones que permitan incorporar gran variedad de fármacos*
- *permitir la incorporación de un amplio intervalo de proporciones de fármaco, especialmente para altos contenidos de fármaco*
- *permitir la utilización de agua como agente humectante y un amplio intervalo de volúmenes de líquido de humectación*
- *no requerir la utilización de excipientes adicionales”*

## **1.2- La celulosa microcristalina como excipiente base en extrusión-esferonización**

Como se mencionó en párrafos anteriores, los excipientes desempeñan un papel crítico en el proceso de extrusión-esferonización, y se puede afirmar que la

celulosa microcristalina es el excipiente base más utilizado para la elaboración de pelets por esta técnica (Fielden y col., 1989; Shah y col., 1995). La celulosa microcristalina controla el movimiento de agua a través de la masa humectada durante la extrusión y modifica las propiedades reológicas de los restantes componentes de la mezcla, confiriéndoles un elevado grado de plasticidad que facilita el proceso (Fielden y col., 1989).

Se han propuesto dos modelos para explicar este comportamiento único de la celulosa microcristalina en el proceso de extrusión–esferonización:

El primer modelo, llamado de esponja, equipara las partículas de celulosa microcristalina a una esponja, ya que ésta es capaz de retener gran cantidad de agua en su interior (Fielden y col., 1988; Ek y Newton, 1998). Durante la extrusión, la celulosa microcristalina se somete a cierta compresión y el agua que expulsa al exterior desde la estructura interna actúa como lubricante facilitando el paso de la masa a través del tamiz del extrusor. Después de la extrusión, el volumen de la celulosa microcristalina aumenta, lo que facilita la rotura de las partículas extruidas durante la fase inicial de la esferonización. Posteriormente, la masa extruida se densifica y el agua presente en la superficie de las partículas actúa como plastificante y facilita la esferonización de los pelets.

En el modelo “gel-cristal”, propuesto por Kleinebudde (1997), las partículas de celulosa microcristalina, en presencia de agua y como consecuencia de las fuerzas de cizalla desarrolladas durante el malaxado y la extrusión, se rompen en pequeñas unidades, dando lugar a la formación de cristales de tamaño coloidal. Los cristales y las partículas porosas resultantes, a través de un proceso de reticulación, forman una red que se comporta como un gel capaz de incorporar gran cantidad de líquido de humectación. Con el adecuado contenido en agua, es posible obtener una estructura “gel-cristal” con características de plasticidad y deformabilidad que facilitan su extrusión y posterior esferonización.

La extensa literatura existente sobre el empleo de celulosa microcristalina en extrusión-esferonización indica que los pelets elaborados con celulosa microcristalina se caracterizan por su marcada esfericidad, reducida friabilidad, alta densidad y superficie lisa. Además, desde el punto de vista de su elaboración, se puede emplear un amplio intervalo de volúmenes de líquido de humectación y diferentes valores de otras variables del proceso de elaboración para la obtención de pelets de calidad adecuada, lo que evidencia la robustez de los procesos de elaboración de los pelets que incorporan celulosa microcristalina como excipiente base (Erkoboni, 2009).

A pesar de sus excelentes características como excipiente base en extrusión-esferonización, la celulosa microcristalina presenta ciertas limitaciones, referidas fundamentalmente a:

- Adsorción de principio activo en la superficie de las fibras de celulosa microcristalina (Okada y col., 1987; Rivera y Ghodbane, 1994; Al-Nimry y col., 1997).

- Degradación del principio activo en presencia de celulosa microcristalina (Basit y col., 1999), así como incompatibilidad química con algunos principios activos (Carstens y col., 1969; Signoretti y col., 1986; Patel y col., 1988; George y col., 1994; Torres y Camacho, 1994; Brandl y col., 1995).

- Variabilidad en las propiedades de la celulosa microcristalina. Las propiedades de los pelets se ven afectadas por las diferencias existentes entre lotes de celulosa microcristalina procedentes de diferentes suministradores y resulta necesario, por ejemplo, llevar a cabo un reajuste del volumen de líquido de humectación incorporado en la etapa de malaxado. Hoy se dispone de datos que permiten acotar la magnitud de los efectos derivados del empleo de diferentes

variedades de celulosa microcristalina sobre las propiedades de los pelets (Sonaglio y col., 1995; Bataille y col., 1997).

- Lentitud en el proceso de liberación de principio activo a partir de los pelets, en especial de aquéllos que incorporan fármacos de reducida hidrosolubilidad (O'Connor y Schwartz, 1985; Zhang y col., 1990; Pinto y col., 1992). Este hecho, que sin duda constituye el principal inconveniente de la celulosa microcristalina, se ha atribuido a la reducida porosidad de los pelets, consecuencia de la contracción que experimenta la estructura gelificada de la celulosa microcristalina al producirse la eliminación del agua de humectación durante la etapa de secado (Kleinebudde, 1994). La citada reducción de tamaño se traduce en una notable dificultad para que tenga lugar el proceso de disgregación de los pelets, lo que determina que el mecanismo preponderante de liberación de principio activo sea su difusión a través de la estructura matricial de los pelets (O'Connor y Schwartz, 1993; Zimm y col., 1996). Estos hechos, como se ha indicado, resultan especialmente problemáticos cuando los pelets incorporan principios activos poco hidrosolubles (Baert y col., 1993; Blanque y col., 1995; Hileman y col., 1997; Lustig-Gustafsson y col., 1999; Sousa y col., 2002). La proporción principio activo/celulosa microcristalina en la composición de los pelets también influye sobre la velocidad de liberación de principio activo, que se ve retardada al aumentar la proporción de celulosa microcristalina (O'Connor y Schwartz, 1985; Pinto y col., 1992).

Con el fin de obviar esta limitación, se han propuesto y evaluado diversas alternativas tecnológicas entre las que cabe destacar la sustitución del agua, como líquido de humectación, por mezclas hidroalcohólicas (Millili y Schwartz, 1990; Souto y col., 2005), la incorporación a los pelets de agentes tensoactivos (Vervaeet y col., 1994) o de agentes “superdisgregantes” (Souto y col., 2005) o la sustitución, total o parcial, de la celulosa microcristalina por otros diluyentes

como celulosa microfina (Lindner y Kleinebudde, 1994; Schroder y Kleinebudde, 1995a; Alvarez y col., 2003); ácido pectínico (Tho y col., 2003), carragenano (Thommes y Kleinebudde, 2006a), almidón modificado (Dukic-Ott y col., 2007b) u óxido de polietileno y metoxipolietilenglicol (Howard y col., 2006). Además, en un considerable número de estudios, se han evaluado los efectos derivados de la sustitución de la celulosa microcristalina por diluyentes hidrosolubles, en la mayor parte de los cuales es la lactosa el diluyente de elección (Fielden y col., 1989; Baert y col., 1991; Baert y col., 1992; Fielden y col., 1992b; Bataille y col., 1993; Fielden y col., 1993; Ku y col., 1993; Wan y col., 1993; Dyer y col., 1994; Iyer y col., 1996; Hasznos, 1998; Sousa y col., 2002; Charoenthai y col., 2007; Serratoni y col., 2007; Knight y col., 2009). Muchas de estas alternativas dan lugar a incrementos significativos en el volumen microporoso de los pelets (Gomez-Amoza y Martinez-Pacheco, 2010).

### **1.3- Alternativas tecnológicas evaluadas para incrementar la velocidad de disolución de principio activo**

A continuación se describen, con mayor detalle, las diferentes alternativas tecnológicas dirigidas a incrementar la velocidad de liberación de principio activo a partir de pelets de celulosa microcristalina y se valora su influencia sobre otras propiedades de los pelets como esfericidad, rugosidad superficial, distribución de tamaños o resistencia mecánica.

#### **1.3.1- Sustitución del agua como líquido de humectación**

Aunque el volumen de líquido de humectación empleado en la fase de malaxado afecta a propiedades tan importantes de los pelets como tamaño, forma y resistencia mecánica (Sousa y col., 1996), es la composición del líquido de

humectación la variable con efectos más marcados sobre los perfiles de disolución de principio activo. En este sentido, se han llevado a cabo numerosos estudios – cuyos contenidos se han resumido en la Tabla 1.1- dirigidos a delimitar los cambios producidos en las propiedades de los pelets como consecuencia de la sustitución, total o parcial, del agua por disolventes como etanol o isopropanol.

Cabe destacar, en primer lugar, el estudio, ya clásico, de Millili y Schwartz (1990) en el que pusieron de manifiesto que, en mezclas hidroalcohólicas empleadas como líquido de humectación, todo incremento en la proporción de etanol se acompaña de importantes aumentos en la porosidad de los pelets y en la velocidad de disolución de principio activo (teofilina). En esta misma línea, Schroder y Kleinebudde (1995c; a) concluyeron que los notables aumentos en la velocidad de disolución de propifenazona observados cuando la proporción de 2-propanol supera el 40% en la composición de las mezclas hidroalcohólicas empleadas como líquido de humectación, tienen su origen en la rápida y completa disgregación de los pelets, que no tiene lugar para proporciones más reducidas del alcohol. De acuerdo con los resultados de estudios anteriores, Balaxi y col. (2009) afirmaron que la utilización de una mezcla de isopropanol y agua como líquido de humectación conduce a la obtención de pelets de mayor porosidad que se traduce en un acortamiento tiempo de disgregación.

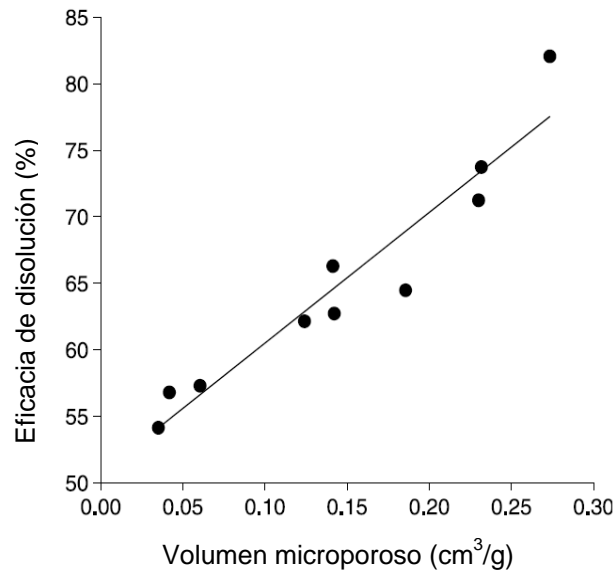
Finalmente, los resultados obtenidos por Souto y col. (2005) ratifican la importancia de la naturaleza del líquido de humectación sobre la porosidad de los pelets. Estos autores, al evaluar de forma comparativa dos agentes superdisgregantes (carboximetil celulosa sódica reticulada y carboximetil almidón sódico reticulado), pusieron de manifiesto que las alteraciones observadas en la velocidad de disolución de hidroclorotiazida (utilizado como modelo de fármaco poco hidrosoluble) son predecibles por las alteraciones que, tanto la composición del líquido de humectación (agua ó agua:etanol 50:50) como la incorporación de



cualquiera de los agentes disgregantes, introducen en la estructura microporosa de los pelets (Figura 1.3).

**Tabla 1.1.** Resumen de algunos estudios en los que se utilizan mezclas hidroalcohólicas como líquido de humectación en extrusión-esferonización

Líquido de humectación	Componentes de la formulación	Resultados	Referencias
Mezclas de agua/etanol (0-95%)	10% teofilina 90% Avicel PH-101	Incremento de la velocidad de disolución al aumentar % etanol	(Millili y Schwartz, 1990)
Alcohol deshidratado	2:3 ácido cítrico anhidro 1:3 bicarbonato sódico	Elaboración de un granulado efervescente	(Lindberg y col., 1987; Lindberg y col., 1988)
Mezcla de agua/etanol	Mezclas teofilina y Avicel RC 581	Evaluación de la influencia de la composición del líquido de humectación sobre el consumo eléctrico en la extrusión	(Elbers y col., 1992)
Mezclas de agua y 2-propanol (0-60% p/p)	30% propifenazona, 10% carboximetilalmidón reticulado, 59.5% celulosa microcristalina y 0.5% sílice coloidal	Incremento de la velocidad de disolución al aumentar % propanol	(Schroder y Kleinebudde, 1995c)
10% (p/v) de hidroxipropilcelulosa en isopropanol	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) o celulosa microcristalina 95% e hidroxipropilcelulosa 5%	Posibilidad de obtener pelets adecuados con cualquiera de los excipientes evaluados	(Chatlapalli y Rohera, 1998a)
Agua o agua/etanol 50/50 v/v	10% hidroclorotiazida, 0-5% carboximetil celulosa sódica reticulada o carboximetil almidón sódico reticulado y celulosa microcristalina	Incremento de la velocidad de disolución de principio activo al malaxar con agua/etanol	(Souto y col., 2005)
Agua o mezcla de agua/ isopropanol 40:60 p/p	Celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada por tratamiento de humectación y secado, celulosa microcristalina silicificada	Evaluación de tres métodos de secado (lecho fluido, horno microondas y liofilización). La liofilización y la utilización de la mezcla hidroalcohólica conduce a incrementos en la porosidad de los pelets	(Balaxi y col., 2009)



**Figura 1.3.** Correlación lineal de la eficacia de disolución 0-480min frente a la porosidad en pelets de hidroclorotiazida-celulosa microcristalina. Adaptado de Souto y col. (2005).

La teoría “gel-cristal” (Kleinebudde, 1997) aporta una fácil interpretación de los efectos de la sustitución del agua como líquido de humectación sobre la resistencia mecánica, la porosidad y la disgregación de los pelets y, consecuentemente, sobre la velocidad de disolución. De manera general, la utilización de mezclas hidroalcohólicas permite obtener pelets con tiempos de disgregación más reducidos y cesión de fármaco más veloz, consecuencia de su mayor porosidad; no obstante, la resistencia mecánica de los pelets experimenta reducciones muy notables.

### 1.3.2- Incorporación de diluyentes

Otra de las alternativas tecnológicas evaluadas para facilitar la liberación de principio activo a partir de pelets elaborados por extrusión-esferonización, es la incorporación a las formulaciones de excipientes de naturaleza muy variada, entre los que destacan los diluyentes hidrosolubles. Los diluyentes no sólo se utilizan

para añadir volumen a las formulaciones de pelets sino que, en ocasiones, con su incorporación se busca facilitar la extrusión-esferonización de las mezclas (Harris y Ghebre-Sellassie, 1989).

### **1.3.2.1- Lactosa**

La lactosa ha sido tradicionalmente el diluyente soluble de elección en gran número de estudios en el campo de la extrusión-esferonización. Así, Fielden y col. (1989; 1992a; b; 1993) estudiaron las propiedades de extrusión de mezclas de celulosa microcristalina-lactosa (1:1). En una primera fase, evaluaron la influencia del tamaño de partícula de la lactosa sobre las propiedades de las masas humectadas -empleando un extrusor instrumentalizado- y observaron que todo incremento en el tamaño de partícula de la lactosa conduce a aumentos significativos en los valores de presión de extrusión (Fielden y col., 1989). En etapas posteriores del estudio demostraron que el tamaño de partícula de la lactosa, junto con el tipo de extrusor, juegan un importante papel a la hora de evitar fenómenos de aglomeración en la etapa de esferonización y de obtener pelets de celulosa microcristalina-lactosa de tamaño adecuado (Fielden y col., 1992b; a). En lo que se refiere a la evaluación del volumen de líquido de humectación necesario durante el malaxado para variedades de lactosa con diferente tamaño de partícula, obtuvieron resultados no siempre concordantes (Fielden y col., 1993; Wan y col., 1993; Lustig-Gustafsson y col., 1999). Fielden y col. (1993) indicaron que la lactosa de menor tamaño de partícula conduce a la obtención de pelets de tamaño adecuado, permitiendo un mayor intervalo de aceptabilidad en lo que a volúmenes de líquido de humectación se refiere. Sin embargo, con la variedad de lactosa de mayor tamaño de partícula, sólo se obtuvieron pelets adecuados reduciendo al mínimo el volumen de líquido de humectación ya que, ligeros incrementos de este volumen, dan lugar a un

importante fenómeno de aglomeración. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Wan y col. (1993), que concluyeron que se requiere un volumen de líquido de humectación tanto menor cuanto mayor es el tamaño de partícula de la lactosa. En cambio, Lustig-Gustafsson y col. (1999) concluyeron que el tamaño de los pelets depende mayoritariamente de la cantidad de líquido de humectación incorporada y no del tamaño de partícula de la lactosa y que, contrariamente a lo concluido por Fielden y col. (1993), cuanto menor es el tamaño de partícula de la lactosa, menor es el intervalo de volúmenes de líquido de humectación que permiten obtener pelets de dimensiones adecuadas.

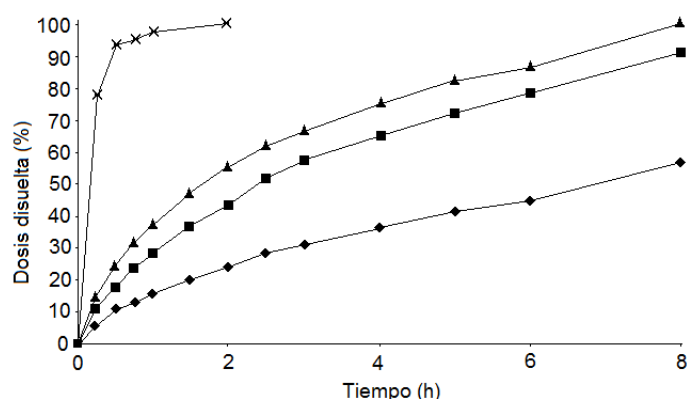
Particularmente interesante es el estudio de Hasznos (1998), en el que se puso de manifiesto que el tamaño de partícula de la lactosa influye de manera significativa en la velocidad de disolución de principio activo a partir de pelets de celulosa microcristalina, debido a que condiciona la capacidad de formación de poros en su estructura. No obstante, en este estudio, el tipo de celulosa microcristalina utilizado y la carga de principio activo parecen jugar un papel más importante que el tamaño de partícula de la lactosa, tanto sobre el proceso de disolución de principio activo como sobre la distribución de tamaños de los pelets.

En términos generales, se puede afirmar que los pelets de celulosa microcristalina-lactosa presentan un rendimiento, una densidad y una esfericidad superiores a los pelets elaborados únicamente con celulosa microcristalina. Además, la humectación de las masas requiere una menor cantidad de líquido de humectación y, su extrusión, una menor fuerza (Iyer y col., 1996).

Sousa y col. (2002) estudiaron la incidencia de la solubilidad de los diluyentes sobre las características físicas de los pelets y la relacionaron con el incremento en la densidad de los pelets y, en última instancia, con su porosidad.

Finalmente, los resultados del estudio de Sinha y col. (2005) indican que la incorporación progresiva de lactosa reduce la esfericidad de los pelets y limita sus

propiedades de flujo, efectos opuestos a los observados con la incorporación de fosfato dicálcico dihidratado -modelo de diluyente insoluble- que incrementa la esfericidad y da lugar a pelets de superficie menos rugosa. Además, en este estudio, se revela que la incorporación de lactosa aumenta la velocidad de liberación de principio activo, piroxicam, fenómeno que explican en términos de hidrosolubilidad del diluyente (Figura 1.4). Así, los pelets elaborados únicamente con lactosa se disgregan inmediatamente, pero presentan una elevada friabilidad.



**Figura 1.4.** Perfiles de liberación de piroxicam a partir de las formulaciones indicadas: ◆ Celulosa microcristalina (excipiente base), ■ 25% lactosa, ▲ 50% lactosa, X 100% lactosa. Adaptado de Sinha y col. (2005).

### 1.3.2.2- Manitol y sorbitol

En los últimos años se ha evaluado el empleo de otros diluyentes de mayor hidrosolubilidad que la lactosa. Así, manitol y sorbitol son excipientes hidrosolubles ampliamente utilizados en formulaciones orales de disolución rápida (Sandri y col., 2006). Se trata de dos polioles isoméricos que se diferencian en su solubilidad acuosa (Yalkowsky y He, 2003), y en su compactabilidad (capacidad de formación de comprimidos). El sorbitol presenta una mayor compactabilidad que el manitol (Sandri y col., 2006).

Dukic y col. (2007a), en un estudio sobre pelets elaborados con almidón modificado como excipiente base, recurrieron a la incorporación de sorbitol con el fin de aumentar la consistencia de las masas humectadas. Aunque en estudios preliminares también evaluaron el empleo de eritriol y manitol, el sorbitol condujo a la obtención de formulaciones de mayor resistencia mecánica. La presencia de sorbitol en las formulaciones permitió reducir el tiempo de disgregación (los pelets con un contenido de 20% de sorbitol se disgregaron en 2 min). De manera similar, en el estudio de Thommes y Kleinebudde (2006a; b) utilizaron lactosa y manitol como diluyentes solubles en pelets elaborados con k-carragenano como excipiente base. Estos autores no detectaron ningún efecto derivado de la incorporación de cualquiera de los diluyentes sobre el proceso de peletización, ni sobre propiedades de los pelets tan importantes como la velocidad de disolución de principio activo.

### **1.3.2.3- Caolín**

El caolín, aluminosilicato hidratado, insoluble y con pequeña capacidad de hinchamiento en agua, se ha utilizado ampliamente como diluyente, como adsorbente y como agente suspensor (Harwood y col., 1989; Rowe y col., 2006). En el campo de la peletización (Tabla 1.2), el caolín ha mostrado propiedades muy interesantes como su efecto plastificante sobre las masas humectadas para facilitar la obtención de pelets esféricos (Law y Deasy, 1997a; Newton, 2007) y su utilidad para la elaboración de pelets de disgregación rápida cuando se aplica la técnica de aglomeración esférica (Kristensen y col., 2002).

**Tabla 1.2.** Resumen de algunos estudios sobre pelets en los que se incorpora caolín como diluyente

Líquido de humectación	Componentes de las formulaciones	Resultados	Referencias
Agua	20% caolín, talco, bentonita, veegum, bentone, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato cálcico o magnésico, ácido cítrico tartárico y fumárico, aceite de ricino, bicarbonato sódico o lauril sulfato sódico.	La mayor parte de los excipientes inducen la aglomeración, que se puede minimizar reduciendo el porcentaje de excipiente o el contenido de líquido de humectación. No estudia la cesión de fármacos a partir de pelets	(Law y Deasy, 1997a)
Agua	25% caolín, bentonita o celulosa microcristalina, 75 % lactosa, 0-5% crospovidona y 0-2 riboflavina	El caolín conduce a la obtención de pelets más grandes que los de celulosa microcristalina y la crospovidona a la obtención de pelets más esféricos. El caolín acelera la liberación de principio activo (100% en 8 minutos) y facilita la disgregación de los pelets	(Kristensen y col., 2002)

### 1.3.3- Incorporación de disgregantes.

Otra de las alternativas tecnológicas propuestas para facilitar la disgregación de los pelets de celulosa microcristalina e incrementar la velocidad de cesión de principios activos poco hidrosolubles, que hasta el momento ha recibido una escasa atención, es la incorporación a los pelets de agentes disgregantes (Lovgren y Bogentoft, 1981; Neumerkel y col., 1999; Kristensen y col., 2002; Souto y col., 2005).

Los agentes disgregantes constituyen un grupo de excipientes de uso habitual en la elaboración de formas de dosificación sólidas. En la actualidad los agentes disgregantes más utilizados, en especial en comprimidos, son los denominados superdisgregantes -carboximetilalmidón sódico reticulado, carboximetil celulosa sódica reticulada y polivinilpirrolidona reticulada- que actúan a concentraciones relativamente bajas (Schroder y Kleinebudde, 1995a; Augsburger y col., 2007). Los superdisgregantes han sido ampliamente utilizados

también en formulaciones tipo flash (ej. comprimidos bucodispersables) consiguiendo que la disgregación de este tipo de formulaciones tenga lugar, incluso, en volúmenes de líquido muy reducidos (Sandri y col., 2006).

A pesar del importante papel que puede desempeñar el uso de agentes disgregantes en el proceso de liberación del principio activo a partir de formas de dosificación sólidas, la información disponible acerca de su utilización en formas mutiparticulares es escasa y, a veces, contradictoria (Lovgren y Bogentoft, 1981; Neumerkel y col., 1999; Kristensen y col., 2002).

Así, Schroder y Kleinebudde (1995a) afirmaron que la incorporación de carboximetilalmidón sódico reticulado a pelets de celulosa microcristalina no facilita la liberación del principio activo (propifenazona), ni consigue que tenga lugar su disgregación; solamente la utilización de mezclas isopropanol/agua como líquido de humectación promovió la disgregación de los pelets (Tabla 1.3) (Schroder y Kleinebudde, 1995c).

Esta limitada utilidad de los superdisgregantes en pelets de celulosa microcristalina parece tener su origen, al menos en parte, en que estos agentes inducen una absorción de agua menos eficaz en las formulaciones elaboradas por granulación vía húmeda (Zhao y Augsburger, 2006). Así, Souto y col. (2005) observaron que los pelets que incorporan carboximetilalmidón sódico reticulado en su composición presentan una mayor velocidad de liberación de un principio activo de reducida hidrosolubilidad (hidroclorotiazida), que los que incorporan carboximetil celulosa sódica reticulada en idénticas proporciones, debido a que la mayor porosidad de los primeros facilita la penetración de agua en su estructura. De hecho, estos autores establecieron una relación lineal entre la eficacia de disolución de hidroclorotiazida y el volumen microporoso de los pelets (Fig. 1.3).

De manera similar, la incorporación de diferentes variedades de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC) en pelets de celulosa



microcristalina y paracetamol, permitió establecer una relación, aunque no de tipo lineal, entre su porosidad y la velocidad de liberación de principio activo (Kleinebudde, 1993). La porosidad de estos pelets depende, en buena medida, del tipo de L-HPC empleado. La utilización de L-HPC de reducido tamaño de partícula y con un alto contenido en grupos hidroxipropilo conduce a la obtención de pelets marcadamente esféricos que posibilitan una rápida liberación del principio activo.

**Tabla 1.3.** Resumen de algunos estudios sobre pelets a los que se incorporan agentes disgregantes en su composición

Líquido de humectación	Componentes de las formulaciones	Resultados	Referencias
Agua	0-20% hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, 30% paracetamol, 49.5-69.5% celulosa microcristalina y 0.5% sílice coloidal	La hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución incrementa la porosidad de los pelets y la velocidad de disolución de fármaco	(Kleinebudde, 1993)
Mezclas de agua y isopropanol (0-60% p/p)	30% propifenazona, 10% carboximetilalmidón reticulado, 59.5% celulosa microcristalina y 0.5% sílice coloidal	El propanol aumenta la porosidad, incrementa la velocidad de liberación, pero reduce la resistencia mecánica; algunas formulaciones se disgregan en el medio de disolución. No se extraen conclusiones de la efectividad del disgregante	(Schroder y Kleinebudde, 1995c)
Agua o agua/etanol 50/50 v/v	10% hidroclorotiazida, 0-5% carboximetil celulosa sódica reticulada o carboximetilalmidón sódico reticulado y celulosa microcristalina	La mezcla hidroalcohólica y los disgregantes incrementan el volumen microporoso, pero no se produce la disgregación de los pelets. Los disgregantes incrementan modestamente la velocidad de liberación de principio activo	(Souto y col., 2005)
Agua	6.7% paracetamol, 66.7% celulosa microcristalina, 6.6-26.6% fosfato dicálcico y 10-20% disgregante: polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico, manitol, carbonato cálcico, carboximetil celulosa sódica reticulada o carboximetil almidón sódico reticulado	Los disgregantes incrementan ligeramente la velocidad de liberación de paracetamol. No se produce su disgregación.	(Wlosnewski y col., 2010)

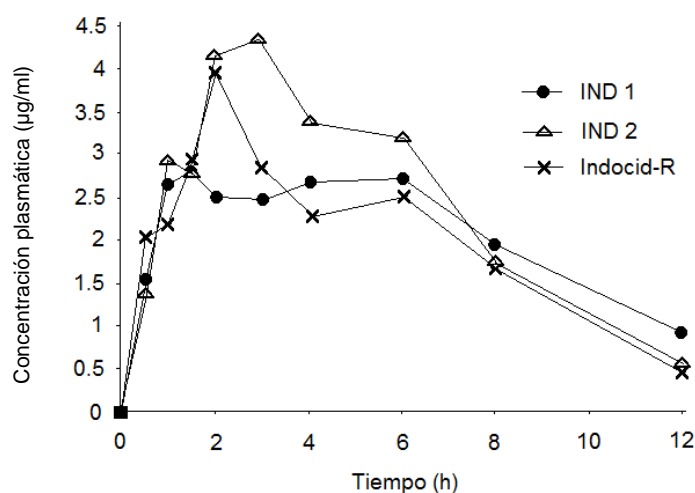
Recientemente -en un artículo dirigido a evaluar la influencia de tres métodos de secado (estufa, horno microondas y liofilización) en pelets de celulosa microcristalina que incorporan diferentes disgregantes como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada o carboximetil almidón sódico reticulado- Wlosnewski y col. (2010) concluyeron que la velocidad de disolución de principio activo es mayor en los pelets que incorporan agente disgregante, a pesar de que no tenga lugar su disgregación. En lo que se refiere a velocidad de liberación de principio activo, el método de secado de los pelets tiene un efecto más marcado que el tipo y la proporción de agente disgregante incluido en las formulaciones. Además, los resultados de este estudio permitieron establecer, de nuevo, una relación entre porosidad y velocidad de disolución, ya que los pelets desecados por liofilización presentaron la mayor porosidad y la mayor velocidad de liberación de fármaco.

#### **1.3.4- Incorporación de agentes tensoactivos**

Los estudios dirigidos a evaluar los efectos producidos por la incorporación de agentes tensoactivos a los pelets se han planteado con la doble finalidad de incrementar la velocidad de liberación de principios activos (Deasy y Law, 1997; Law y Deasy, 1997b), y de mejorar las propiedades reológicas de las masas humectadas (Law y Deasy, 1997a; Junnila y col., 1998).

Un estudio, dirigido a evaluar la utilidad de una amplia variedad de excipientes en extrusión-esferonización, mostró que el lauril sulfato sódico cuenta con un gran potencial, debido a que dota a las masas humectadas de una notable plasticidad (Law y Deasy, 1997a). Además, este tensoactivo facilita la extrusión, al reducir la generación de calor durante esta etapa, y favorece la producción de extruidos sin defectos superficiales (Mesiha y Valles, 1993). En un estudio posterior, planteado como un análisis comparativo de la utilidad del lauril sulfato

sódico y la polivinilpirrolidona para incrementar la velocidad de liberación de indometacina en pelets de celulosa microcristalina y lactosa, se puso de manifiesto que, *in vitro*, la polivinilpirrolidona acelera el proceso de liberación de fármaco en tanto que el lauril sulfato sódico la reduce. Sin embargo, ensayos *in vivo* llevados a cabo en perros, mostraron que las formulaciones que incluyen el tensoactivo conducen a una mayor biodisponibilidad del principio activo como consecuencia de un efecto promotor de la absorción del lauril sulfato sódico (Figura 1.5) (Deasy y Law, 1997).



**Figura 1.5.** Concentraciones plasmáticas medias de indometacina en perros (n=6). La formulación IND 1 no contiene lauril sulfato sódico, IND 2 contiene 1.25% lauril sulfato sódico e Indocid-R corresponde a una formulación comercializada de pelets. Adaptado de Deasy y Law (1997).

También se han evaluado los efectos producidos por la incorporación de los denominados “agentes modificadores de la liberación” (básicamente monoestearato de glicerina y polietilenglicol) y su influencia sobre las características de los pelets y, de manera específica, sobre la velocidad de liberación de principios activos de diferente solubilidad. Así, Blanque y col. (1995) indicaron que la incorporación de estos excipientes afecta a características físicas como el tamaño de los pelets y a los requerimientos de líquido de

humectación, pero no afectan significativamente al proceso de liberación de fármaco. Estos resultados son claramente discordantes con los publicados por Vervaet y col. (1994) quienes afirmaron que la incorporación de polietilenglicol en proporción superior al 20% permite aumentar considerablemente la velocidad de liberación de fármaco (hidroclorotiazida). Los espectros de difracción de rayos x mostraron que, en los pelets, el fármaco se encuentra disuelto en el polietilenglicol. Estudios posteriores de absorción en humanos, revelaron una mayor biodisponibilidad del fármaco en aquellas formulaciones que incluyen polietilenglicol (Vervaet y Remon, 1997).

Recientemente se ha señalado la posibilidad de emplear tensoactivos para elaborar pelets autoemulsionables. Estos sistemas están constituidos por mezclas de glicéridos, tensoactivos y co-tensoactivos que se emulsifican en medio acuoso bajo agitación o como consecuencia de la simple movilidad del tracto gastrointestinal (Tiwari y col., 2010). Así, Tuleu y col. (2004) compararon la utilidad de sistemas autoemulsionables para la liberación de progesterona con la de suspensiones acuosas del fármaco. Los pelets con sistemas autoemulsionables permiten incrementar la velocidad de disolución del principio activo respecto de la de las suspensiones acuosas del fármaco.

Otro tipo de pelets autoemulsionables, que incluyen en su composición una mezcla de glicéridos y tensoactivos en diferentes proporciones, también permiten incrementar, de manera sustancial, la velocidad de disolución y de absorción de fármacos como la nimesulida (Franceschinis y col., 2005) o el diazepam (Abdalla y Maeder, 2007). En esta misma línea, Iosio y col. (2011) lograron incrementar la biodisponibilidad de compuestos lipófilos de reducida hidrosolubilidad y permeabilidad (clase IV s/BCS), presentes en extractos vegetales de cardo mariano, acudiendo a su incorporación en pelets autoemulsionables.

Un trabajo muy innovador en relación con el empleo de pelets autoemulsionables es el presentado por Iosio y col. en 2008, en el que se emplea la técnica de co-extrusión-esferonización. En este proceso se extruyen dos masas humectadas para producir cilindros formados por dos capas concéntricas (una inerte de celulosa microcristalina y lactosa, y otra con el sistema autoemulsificante) que posteriormente se esferonizan. Estos autores elaboraron pelets con dos estructuras diferentes, los que incorporan el sistema autoemulsionable en la capa interna y aquéllos que lo incluyen en la externa. Aunque las características morfológicas y la friabilidad de los dos tipos de pelets son similares, aquéllos que portan el sistema autoemulsionable en la capa externa presentan una solubilización del fármaco más rápida y una biodisponibilidad más completa.

### **1.3.5- Incorporación de coprocesados de base celulósica**

Los excipientes coprocesados de base celulósica son productos multifuncionales que, en teoría, mantienen las ventajas propias de la celulosa microcristalina combinadas con las propiedades funcionales que suministran los componentes adicionales a la celulosa. Algunos excipientes celulósicos coprocesados han permitido reducir el número de etapas y el número de excipientes necesarios en los procesos de elaboración de diversas formulaciones y, por lo tanto, simplifican los procesos de producción, reducen costes y mejoran las propiedades de la forma de dosificación. Así, la funcionalidad puede hacer referencia a un avance en las características del sistema como propiedades de flujo, compresibilidad, uniformidad de contenido, potencial de dilución o actividad lubricante, o bien a una mejora en la actividad disgregante y en los perfiles de disolución de fármaco (Gupta y col., 2006).

Entre los coprocesados de base celulósica (Tabla 1.4), cabe destacar los Prosolv<sup>®</sup> SMCC (celulosa microcristalina silicificada), diseñados para mejorar las propiedades de flujo y la compactabilidad de la celulosa microcristalina.

**Tabla 1.4.** Composición y propiedades de los principales coprocesados comerciales de base celulósica. Adaptada de Gupta y col. (2006).

Coprocesados	Marca comercial	Fabricante	Descripción
MCC y $\alpha$ -lactosa monohidratada	MicroceLac <sup>®</sup> 100	Meggle Pharma, Alemania	Permite formular comprimidos pequeños con dosis altas de principios activos de deficientes propiedades de flujo
MCC y sílice coloidal	ProSolv HD <sup>®</sup> 90, ProSolv SMCC <sup>®</sup> 50, ProSolv SMCC <sup>®</sup> 90	JRS, Alemania	Mejores compactabilidad, lubricación y propiedades de mezclado. Menor sensibilidad a la granulación húmeda. Comprimidos de mayor dureza
MCC y goma guar	Avicel <sup>®</sup> CE-15	FMC BioPolymer, EE.UU.	Características organolépticas mejoradas para comprimidos masticables. Mejor palatabilidad y sensación cremosa en la boca
MCC y carboximetil celulosa sódica	Avicel <sup>®</sup> RC-581, Avicel <sup>®</sup> RC-591, Avicel <sup>®</sup> CL-611	FMC BioPolymer, EE.UU.	Modificadores de la viscosidad y características tixotrópicas Estables al calor y a la congelación-descongelación. Mayor estabilidad, menor tiempo de hidratación. Permiten la incorporación de dosis elevadas de principio activo en pelets
MCC y sulfato cálcico	Celocal <sup>®</sup>	FMC BioPolymer, EE.UU.	Indicado para compresión directa
MCC y carbonato cálcico	Vitacel <sup>®</sup> VE-650	FMC BioPolymer, EE.UU.	Indicado para compresión directa, y encapsulación
MCC y carragenano	LustreClear <sup>™</sup>	FMC BioPolymer, EE.UU.	Eficiente recubrimiento de comprimidos. Menor tiempo de hidratación antes de recubrimiento y rápido secado
MCC, sílice coloidal, manitol, fructosa y Crospovidona	Prosolv <sup>®</sup> ODT	JRS, Alemania	Facilita la disgregación de comprimidos matriciales orodispersables
MCC, sílice coloidal, carboximetil almidón sódico reticulado y estearilfumarato sódico	Prosolv <sup>®</sup> Easy Tab	JRS, Alemania	Indicado para la elaboración de comprimidos como excipiente global

Los pelets elaborados con celulosa microcristalina silicificada presentan una menor porosidad y un mayor tiempo de disgregación que los elaborados con celulosa microcristalina, debido a que la presencia de sílice coloidal disminuye la separación intraparticular, lo que dificulta la captación de agua (Balaxi y col., 2009).

Otros coprocesados de celulosa microcristalina, en concreto Avicel<sup>®</sup> RC y Avicel<sup>®</sup> CL, incluyen carboximetilcelulosa sódica y permiten la incorporación de dosis elevadas de principio activo en pelets (Funck y col., 1991; Hileman y col., 1993a). La obtención de un coprocesado eficaz exige tomar en consideración tanto la composición como el proceso de elaboración. Law y Deasy (1998) compararon un coprocesado obtenido por atomización de celulosa microcristalina con diferentes polímeros hidrofílicos (carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona) con la mezcla física de estos. Los pelets obtenidos con el excipiente coprocesado presentan una mayor esfericidad y consiguen un mayor rendimiento, así como un intervalo de aceptabilidad en cuanto a volúmenes de líquido de humectación más amplio.

### **1.3.6- Excipientes base alternativos a la celulosa microcristalina en extrusión esferonización**

La búsqueda de nuevos excipientes utilizados como promotores de la esferonización, que puedan sustituir parcial o totalmente a la celulosa microcristalina en los procesos de extrusión-esferonización ha sido objeto de una creciente atención en los últimos años. Así, Liew y col. (2005) basándose en los resultados de estudios previos, definieron las características que debe reunir un excipiente para ser un adecuado promotor de la esferonización y para originar

pelets de una calidad igual o superior a los de celulosa microcristalina, en los siguientes términos:

(a) Insolubilidad en agua, (b) gran capacidad de absorción y retención de agua con el fin de lograr unas condiciones reológicas óptimas para la extrusión-esferonización, (c) propiedades aglutinantes, (d) área superficial suficientemente grande para interactuar con el agua y los demás componentes de la formulación y (e) capacidad de favorecer la liberación de principio activo

A continuación se detallan las características de los principales excipientes evaluados como posibles sustitutos de la celulosa microcristalina.

#### **1.3.6.1- Ácido pectínico**

La pectina es un polisacárido de origen natural parcialmente soluble en agua, formado por unidades de ácido galacturónico. Las sustituciones en el carbono 6 del ácido dan como resultado el producto metoxilado o amidado. Las pectinas se clasifican por su grado de amidación o metoxilación, que afecta de manera considerable a sus propiedades (Rowe y col., 2006). Tho y col. (2001a; b; 2002b; 2003; 2005) evaluaron diferentes tipos de pectinas como posibles excipientes en extrusión-esferonización (Tabla 1.5). La mayor parte de las variedades de pectina evaluadas no resultaron adecuadas para extrusión-esferonización si se utiliza agua como líquido de humectación, como consecuencia de un excesivo hinchamiento y de la notable adherencia de las masas extruidas (Tho y col., 2001a). Sin embargo, la utilización de etanol como líquido de humectación y el empleo de aditivos como cloruro de calcio o ácido cítrico permiten mejorar los resultados del proceso de granulación, debido a la menor solubilidad de la pectina en etanol en presencia de tales aditivos (Tho y col., 2001b). Con objeto de identificar el líquido de humectación más adecuado



para la elaboración de pelets con mezclas que contengan derivados pectínicos de elevado grado de metoxilación, Tho y col. (2002a) acudieron al estudio de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) y de descriptores de química cuántica.

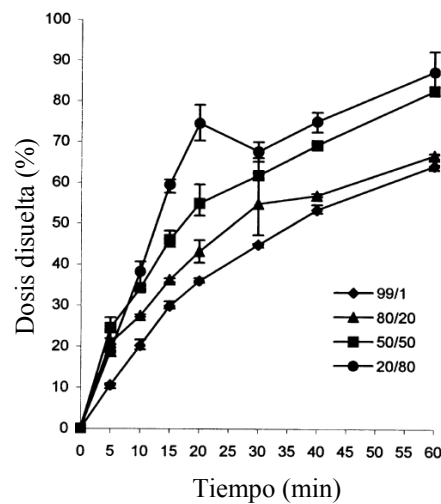
**Tabla 1.5.** Principales estudios sobre pelets que incluyen pectinas como excipientes

Líquido de humectación	Componentes de las formulaciones	Resultados	Referencias
Agua o disoluciones acuosas de 5% cloruro cálcico, 10% ácido cítrico o 20% etanol	Pectinas (porcentaje de metoxilación 35 o 69%; o metoxilación 25% y amidación 23%), 0-50% celulosa microcristalina y ácido acetilsalicílico 20%	Los aditivos en el líquido de humectación y el tipo de pectina condicionan las características de los pelets. La disolución es relativamente rápida	(Tho y col., 2001a)
Disoluciones acuosas de cloruro cálcico, ácido láctico, ácido cítrico, metanol o etanol	Pectinas (porcentaje de metoxilación 25 o 72%; o metoxilación 25% y amidación 23%) y ácido acetilsalicílico 20%	Las características de los pelets se relacionan con el tipo y la concentración de los aditivos en el líquido de humectación y con la variedad de pectina. No se evalúa la disolución de fármaco.	(Tho y col., 2001b)
Disoluciones acuosas de glicerina, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido cítrico, acetona, isopropanol, metanol o etanol	Pectinas (porcentaje de metoxilación 35 o 69%; o metoxilación 25% y amidación 23%) y ácido acetilsalicílico 20%	Emplea descriptores de química cuántica y relaciones estructura-actividad para estudiar la influencia de los aditivos del líquido de humectación sobre la morfología de los pelets	(Tho y col., 2002a)
Agua	Ácido pectínico (porcentaje de metoxilación 4%)-lactosa (99/1, 80/20, 50/50 y 20/80) y 1% riboflavina	Algunos pelets se disgregan, pero no reúnen características morfológicas óptimas	(Tho y col., 2002b)
Agua	Pectinas (porcentaje de metoxilación 4%) y 1-80% fármaco (riboflavina, paracetamol o teofilina)	Las pectinas son más sensibles que la celulosa microcristalina al tipo y cantidad de fármaco. Los pelets se disgregan	(Tho y col., 2003)
Agua	Pectinas (porcentaje de metoxilación reducido y porcentaje de amidación de 14, 18 o 24%), 0-12% cloruro cálcico y 1% riboflavina	El grado de amidación y la concentración de iones calcio afectan en la obtención de pelets esféricos	(Tho y col., 2005)

Estos autores concluyeron que las dos propiedades que condicionan, en mayor medida, la actuación de los aditivos añadidos al líquido de humectación son el tamaño molecular y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. La inclusión de pequeñas moléculas polares en el líquido de humectación, con el consiguiente cambio de la polaridad, da lugar a pelets de morfología más adecuada como consecuencia de la reducción de la solubilidad de las pectinas (Tho y col., 2002a).

La reticulación de un derivado pectínico amidado de bajo grado de metoxilación con iones calcio permitió reducir su solubilidad en el líquido de humectación y la magnitud de su hinchamiento durante el proceso de extrusión-esferonización, lo que facilita la obtención de pelets más esféricos (Tho y col., 2001b).

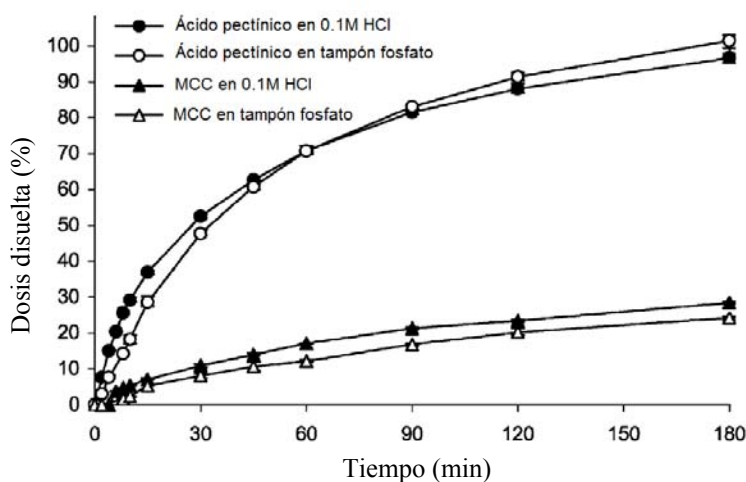
Otro derivado pectínico de bajo grado de metoxilación (4%) y poco soluble en agua, se empleó con éxito en extrusión-esferonización combinado con lactosa y con riboflavina, como principio activo modelo, utilizando agua como agente humectante (Figura 1.6) (Tho y col., 2002b).



**Figura 1.6.** Perfiles de liberación de riboflavina a partir de pelets elaborados con las relaciones derivado pectínico/lactosa indicadas en el gráfico. Adaptado de Tho y col. (2002b)

Aunque los pelets no resultaron perfectamente esféricos, debido a una clara falta de optimización de las condiciones en la etapa de esferonización, su resistencia mecánica es adecuada y, durante los ensayos de disolución, se disgregan parcialmente, con una rápida liberación de la riboflavina.

En un estudio posterior, se evaluó un amplio intervalo de porcentajes de principio activo (1-80%) (Tho y col., 2003). Para una de estas formulaciones que contienen ácido pectínico, se liberó el 100% del principio activo en 3 horas en tanto que los pelets de celulosa microcristalina liberaron sólo el 20% en este periodo de tiempo (Figura 1.7).



**Figura 1.7.** Perfiles de liberación de riboflavina, en medio 0.1M HCl o tampón fosfato pH 6.8, a partir de pelets elaborados con una relación de MCC ó ácido pectínico/riboflavina 99:1. Adaptado de Tho y col. (2003)

El ácido pectínico exhibe una alta capacidad de carga de principio activo y da lugar a pelets que se disgregan fácilmente, muy adecuados para la liberación rápida de principios activos de baja solubilidad y que mantienen una resistencia mecánica suficiente a pesar de una elevada carga de principio activo.

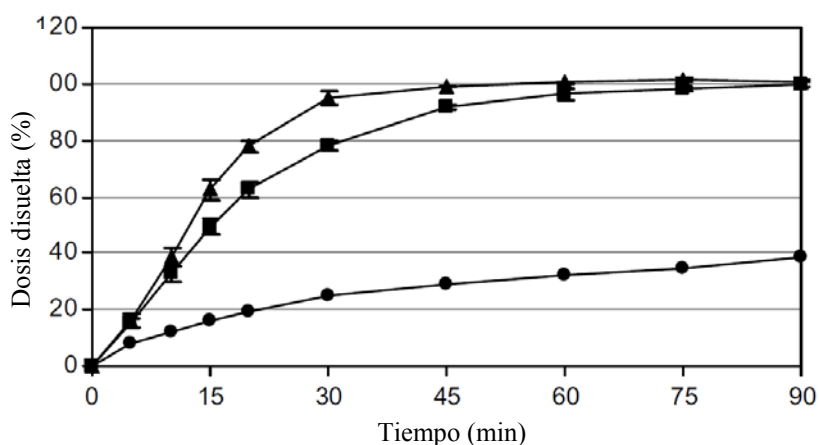
En general, los pelets elaborados con pectinas con un alto porcentaje de grupos ácido carboxílico libres tienen propiedades muy sensibles a cambios en la

naturaleza del líquido de humectación. Sin embargo, el ácido pectínico se muestra más sensible a otras modificaciones en variables como la naturaleza y la proporción de principio activo y, en términos generales, no resulta adecuado como diluyente universal en extrusión-esferonización.

#### **1.3.6.2- Derivados de almidón**

O'Connor y col. (1984) fueron los primeros que trataron, sin éxito, de elaborar pelets por extrusión-esferonización empleando almidón (nativo o pregelatinizado) como excipiente base. Otros autores han utilizado almidones como agente aglutinante en formulaciones de celulosa microcristalina (Funk y col., 1991; Mesiha y Valles, 1993; Varshosaz y col., 1997). Así, Otsuka y col. (1994) emplearon una mezcla de almidón y lactosa para elaborar pelets conteniendo teofilina como fármaco modelo. Junnila y col. (1998) pusieron de manifiesto la necesidad de incorporar polisorbato 80, como agente tensoactivo, con el fin de mejorar las características de plasticidad y de humectación de los almidones. Los mismos autores, en otro estudio, introdujeron el almidón de maíz céreo como codiluyente en pelets de celulosa microcristalina con teofilina anhidra (Junnila y col., 2000) y consiguieron obtener pelets con un porcentaje de almidón de maíz céreo de hasta el 50%, si bien su morfología roza el límite de la aceptabilidad. Almeida-Prieto y col. (2005) evaluaron la utilidad de diferentes tipos de almidón (maíz, trigo y maíz céreo) para la obtención de pelets por extrusión- esferonización sin celulosa microcristalina y concluyeron que es posible la obtención de pelets de almidón utilizando almidón de maíz céreo si se incorpora un agente aglutinante (dextrina blanca o amarilla) en proporciones de hasta un 20%. Únicamente los pelets preparados a partir de las mezclas de almidón y dextrina blanca presentaron una morfología adecuada.

Dukic y col. (2007a) estudiaron la utilidad, como excipiente en extrusión-esferonización, de un tipo específico de almidón modificado (un almidón cristalino, de alto contenido en amilosa, insoluble en agua fría, con capacidad de hinchamiento muy reducida y que se dispersa libremente). Concluyeron que, para mantener la integridad de los pelets durante la etapa de esferonización, es necesaria la incorporación de un agente aglutinante. Además, la inclusión de sorbitol en las formulaciones dota de mayor consistencia a las masas humectadas, incrementa el rendimiento del proceso y mejora la morfología de los pelets. Este almidón modificado permite aumentar significativamente la velocidad de liberación del principio activo al facilitar la disgregación de los pelets (<10 minutos) (Dukic-Ott y col., 2007a). Los mismos autores, en otro estudio similar en el que emplearon fármacos menos hidrosolubles (hidroclorotiazida y piroxicam), lograron, gracias a la rápida disgregación de los pelets, incrementar la velocidad de disolución (Figura 1.8) (Dukic-Ott y col., 2007b).



**Figura 1.8** Perfiles de liberación de piroxicam a partir de pelets de almidón modificado con (▲) y sin (■) sorbitol, y de pellets de celulosa microcristalina (●). Adaptado de Dukic-Ott y col (2007b)

Además, evaluaron la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida en los pelets, a través de un estudio *in vivo* llevado a cabo en perros, y obtuvieron

resultados muy similares a los registrados con comprimidos de hidroclorotiazida de liberación inmediata.

A pesar de la similitud, en cuanto estructura química, entre celulosa microcristalina y almidón y de los prometedores resultados (resistencia mecánica, esfericidad, disgregación y rápida disolución de fármaco) obtenidos con algunos tipos específicos de almidón, los almidones no reúnen todos los requisitos del excipiente ideal para extrusión-esferonización, ya que requieren la incorporación de un aglutinante a la formulación para obtener masas humectadas de consistencia adecuada. Además, las formulaciones a que dan lugar resultan menos robustas que aquellas que incluyen celulosa microcristalina como excipiente base (Dukic-Ott y col., 2009).

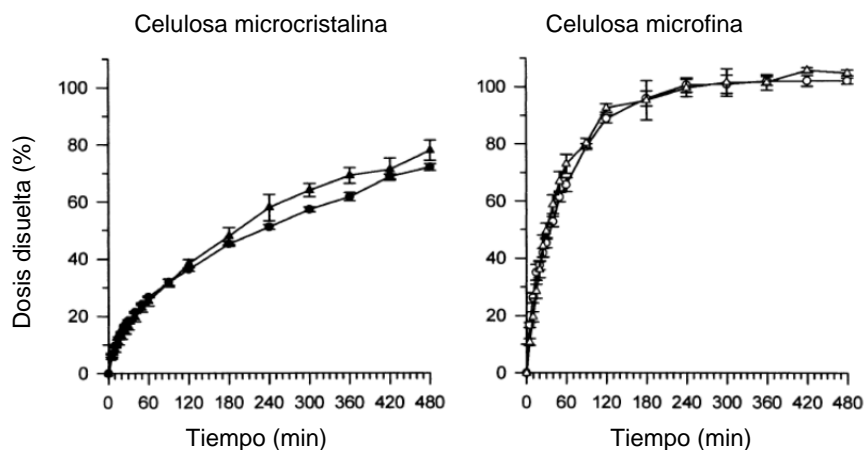
### 1.3.6.3- Celulosa microfina

Linder y Kleinebudde (1994) fueron los primeros autores en evaluar la utilidad de la celulosa microfina como excipiente base en extrusión esferonización (Tabla 1.6).

**Tabla 1.6.** Principales estudios sobre pelets que incluyen celulosa microfina en su composición

Líquido de humectación	Componentes de las formulaciones	Resultados	Referencias
Agua	Celulosa microfina o celulosa microcristalina, 30% paracetamol y 1-2% carboximetil celulosa sódica (aglutinante)	Es necesario un aglutinante para obtener pelets adecuados. Estos presentan mayor porosidad, lo que incrementa la velocidad de disolución de paracetamol.	(Lindner y Kleinebudde, 1994)
Agua	0-80% celulosa microfina, 5-20% hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC) y 0-50% propifenazona	Los pelets de celulosa microfina presentan mayor porosidad. La sustitución de celulosa microcristalina por celulosa microfina incrementa la velocidad de liberación de fármaco.	(Schroder y Kleinebudde, 1995b)
Agua	25- 50% celulosa microcristalina o celulosa microfina, furosemida	Los pelets de celulosa microfina presentan mayor porosidad, la celulosa microfina incrementa la velocidad de liberación de fármaco.	(Alvarez y col., 2003)

Para lograr pelets de celulosa microfina de características morfológicas adecuadas es necesaria la utilización de un agente aglutinante. Los pelets de celulosa microfina presentan una porosidad muy superior a la de los elaborados con celulosa microcristalina, lo que se traduce en una mayor velocidad de liberación del principio activo. Schroeder y Kleinebudde (1995b) evaluaron el empleo de celulosa microfina asociada a hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución como aglutinante-disgregante, con el objetivo de incrementar la velocidad de disolución de propifenazona. Sin embargo, el incremento en la velocidad de cesión de fármaco, según los autores, no compensa la pérdida de calidad en cuanto a propiedades mecánicas y morfológicas de los pelets. Alvarez y col (2003) evaluaron la posibilidad de elaborar pelets de celulosa microfina sin recurrir al empleo de aglutinantes, utilizando para ello un principio activo de elevada cohesividad (furosemida). Los pelets elaborados con celulosa microfina mantienen una estructura microporosa mucho más abierta que sus homólogos elaborados con celulosa microcristalina, lo que permite una marcada aceleración en el proceso de liberación de principio activo (Figura 1.9).



**Figura 1.9.** Perfiles de liberación de fármaco a partir de pelets de celulosa microcristalina o celulosa microfina conteniendo (●, ○) 25% furosemida; (▲, △) 50% furosemida. Adaptado de Álvarez y col. (2003)

No obstante, hay que señalar que las propiedades mecánicas, el tamaño y la distribución de tamaños de los pelets elaborados con celulosa microfina resultan muy deficientes.

#### 1.3.6.4- Hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa

Chatlapalli y Rohera (1998a) estudiaron la utilización de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y de hidroxietilcelulosa (HEC) como agentes promotores de la esferonización empleando isopropanol como líquido de humectación (Tabla 1.7).

**Tabla 1.7.** Principales estudios sobre pelets que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) en su composición

Líquido de humectación	Componentes de las formulaciones	Resultados	Referencias
Disolución de hidroxipropilcelulosa en isopropanol	95% hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) y 5% hidroxipropilcelulosa	En los ensayos de disolución los pelets de HPMC se disuelven lentamente y los de HEC se erosionan paulatinamente.	(Chatlapalli y Rohera, 1998a)
Disolución de hidroxipropilcelulosa en isopropanol	95% hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC), 5% hidroxipropilcelulosa y 40% diltiazem	Evalúa el comportamiento reológico de las masas humectadas. La HPMC muestra mayor capacidad para extrusión y esferonización	(Chatlapalli y Rohera, 1998b)
Disolución de hidroxipropilcelulosa en isopropanol	95% hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 5% hidroxipropilcelulosa y 40% diltiazem	Se observan amplias diferencias en las propiedades reológicas de las masas humectadas de HPMC de diferentes proveedores	(Chatlapalli y Rohera, 2002)

La evaluación de las características reológicas de las masas humectadas permitió concluir que las formulaciones que contienen HPMC, como consecuencia de la mayor afinidad de este éter de celulosa por el alcohol isopropílico, extruyen más fácilmente en un intervalo de volúmenes de líquido de humectación más amplio que las de HEC (Chatlapalli y Rohera, 1998b). Los pelets de HPMC presentan una menor friabilidad y una morfología más adecuada.



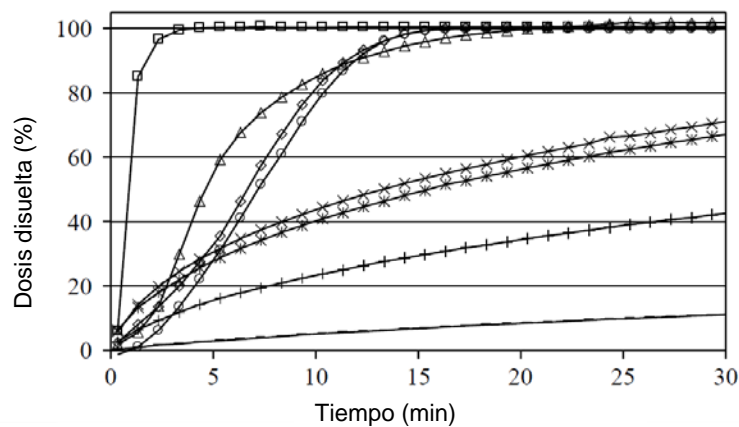
Durante los ensayos de disolución no se observó la disgregación de ninguna de las formulaciones. Los pelets de HPMC absorben agua, convirtiéndose en matrices viscosas tipo gel que se disuelven lentamente, en tanto que los que incluyen HEC se hinchan y experimentan una lenta erosión. El comportamiento de las HPMC puede resultar útil si se busca una completa disolución de la formulación o una liberación sostenida de principio activo. Un inconveniente de este éter de celulosa es la variabilidad en cuanto a tamaño de partícula y en cuanto a superficie específica, observada entre diferentes proveedores, lo que puede dificultar la adaptación de estos polímeros a la extrusión-esferonización (Chatlapalli y Rohera, 2002).

#### **1.3.6.5- K-Carragenano**

García y Ghaly (2001) desarrollaron un método para preparar pelets bioadhesivos por extrusión-esferonización utilizando carragenano como agente aglutinante-bioadhesivo y Bornhöft y col. (2005) han sido autores pioneros en el uso del carragenano como excipiente base en extrusión-esferonización. Estos últimos, evaluaron el comportamiento, en extrusión-esferonización, de tres subtipos de carragenano y concluyeron que el k-carragenano es un prometedor sustituto de la celulosa microcristalina en la elaboración de pelets. Las formulaciones elaboradas con k-carragenano muestran una mayor independencia, en lo que respecta a las fluctuaciones en el requerimiento de líquido de humectación durante la etapa de malaxado, que las elaboradas con celulosa microcristalina, aunque requieren mayores volúmenes de agua.

Thommes y Kleinebudde (2006a; b) llevaron a cabo estudios dirigidos a explorar los efectos de la adición de otros componentes sobre las propiedades de pelets elaborados con k-carragenano. Para ello, utilizaron cuatro principios activos (paracetamol, teofilina, mesalamina y hidroclorotiazida) y cuatro diluyentes

diferentes (lactosa, manitol, almidón de maíz y fosfato dicálcico dihidratado) con los que elaboraron 36 formulaciones. No encontraron un efecto significativo de los diluyentes sobre los parámetros del proceso de peletización, ni sobre las propiedades de los pelets, ni sobre las perfiles de disolución de fármaco. Todas las formulaciones dieron lugar a pelets de tamaño y forma adecuados, confirmando la utilidad del k-carragenano como excipiente base en extrusión-esferonización. En general, los pelets elaborados con carragenano tienen una menor resistencia mecánica y una mayor velocidad de liberación de principio activo que sus equivalentes de celulosa microcristalina (Figura 1.10).



**Figura 1.10.** Perfiles de liberación de □ paracetamol, ◇ teofilina, △ mesalamina, ○ hidroclorotiazida a partir de pelets de carragenano; y de × paracetamol, \* teofilina, + mesalamina o – hidroclorotiazida a partir de pelets de celulosa microcristalina. Adaptada de Thommes y Kleinebudde (2006b).

Esta rápida cesión de principio activo permite emplear la extrusión-esferonización con fármacos poco solubles como la hidroclorotiazida, debido a que se produce la disgregación de los pelets. Las propiedades de los pelets elaborados con k-carragenano como excipiente base dependen, en buena medida, de las condiciones de secado de los pelets, así como de la presencia de cationes en concentraciones reducidas en el líquido de humectación (Thommes y Kleinebudde, 2007). La descomposición térmica, que tiene lugar por encima de

70°C, reduce la resistencia mecánica y aumenta la velocidad de disolución de principio activo de los pelets de carragenano. Los iones calcio, sin embargo, aumentan la resistencia mecánica y reducen la velocidad de disolución por interacción iónica con los grupos ácidos de la molécula de carragenano. Un posible inconveniente del k-carragenano es que, al ser un biopolímero extraído de algas rojas, los productos comerciales pueden presentar una fuerte variabilidad en sus propiedades fisicoquímicas. Así, un estudio del comportamiento de cinco k-carragenanos diferentes, obtenidos de cuatro proveedores, durante el proceso de extrusión-esferonización, posibilitaron evidenciar algunas diferencias importantes en cuanto a capacidad de captación de agua (Thommes y Kleinebudde, 2008). Sin embargo, todas las variedades de k-carragenano dieron lugar a pelets adecuados en relación con sus características morfológicas, con su resistencia mecánica, y con una rápida liberación de principio activo. Recientemente, se ha evaluado el efecto de diferentes variables del proceso de extrusión-esferonización sobre las propiedades de pelets elaborados con k-carragenano (Thommes y Kleinebudde, 2007). Algunos efectos, como los asociados a cambios en el volumen de líquido de humectación y en el tiempo de esferonización, son comparables a los observados con formulaciones de celulosa microcristalina. Además, se ha detectado la existencia de una interacción iónica entre principios activos alcalinos (dimenhidrato y clorhidrato de lidocaína) y el k-carragenano, que puede limitar la utilización de este excipiente en extrusión-esferonización.

Finalmente, cabe destacar que el k-carragenano es un excipiente que permite obviar algunos de los inconvenientes típicos de la celulosa microcristalina como excipiente base en extrusión-esferonización; en concreto, la dificultad de disgregación de los pelets y la posibilidad de adsorción de ciertos principios activos. De hecho, existe actualmente una formulación comercializada (Clarosip<sup>®</sup>, Gruenenthal) elaborada con este excipiente.

Así pues, los principales inconvenientes de los pelets formulados con k-carragenano son su reducida resistencia mecánica y la posibilidad de aparición de interacciones de tipo iónico.

#### **1.3.6.6- Óxido de polietileno**

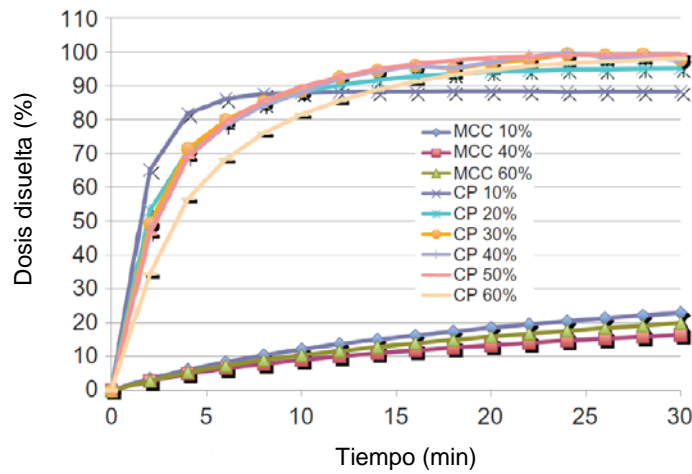
El óxido de polietileno (PEO) es un polímero de elevado peso molecular formado por unidades de óxido de etileno que corresponde a la estructura  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ . Howard y col. (2006) propusieron la utilización del óxido de polietileno como excipiente en pelets que incorporan pseudoefedrina como fármaco modelo. El óxido de polietileno, muy soluble en agua, aunque proporciona suficiente plasticidad a las masas humectadas, requiere el empleo de metoxipolietilenglicol (MPEG) de bajo peso molecular, para mejorar las propiedades autolubricantes de las masas humectadas. El estudio de Howard y col. revela que algunos parámetros del proceso de elaboración (velocidad de extrusión o tiempo y velocidad de esferonización) afectan de manera significativa a propiedades de los pelets como friabilidad o esfericidad, así como al rendimiento del proceso. La elevada solubilidad del polímero utilizado determina que la liberación de principio activo sea prácticamente inmediata. A pesar de que su estructura química difiere marcadamente de la de la celulosa, las mezclas de PEO y MPEG se consideran muy apropiadas como excipiente base en extrusión-esferonización, en especial, si se quieren incorporar proporciones elevadas de fármaco a las formulaciones.

#### **1.3.6.7- Polivinilpirrolidona reticulada**

Liew y col. (2005) llevaron a cabo los primeros estudios dirigidos a evaluar la polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona) como excipiente alternativo a la celulosa microcristalina en extrusión-esferonización. La

crospovidona es un homopolímero sintético reticulado de N-vinil-2-pirrolidona, insoluble en agua, disponible comercialmente con distinto peso molecular y con diferente tamaño de partícula, que se puede obtener de diferentes proveedores, y que se ha utilizado principalmente como agente disgregante de comprimidos. Los autores indicados evaluaron la utilidad de tres variedades de crospovidona como promotores de la esferonización, en mezclas binarias crospovidona/lactosa. Solamente las variedades de menor tamaño de partícula (20 y 31  $\mu\text{m}$ ) permitieron la obtención de pelets. Además, en su estudio, compararon la capacidad de la crospovidona para controlar la distribución y la liberación de agua durante el proceso de extrusión con la de la celulosa microcristalina. La reometría de torsión reveló que la consistencia de las mezclas de crospovidona/lactosa es menor que la de las mezclas de celulosa microcristalina/lactosa. Sin embargo, una adecuada selección del volumen de líquido de humectación y de las variables del proceso de extrusión-esferonización permite obtener pelets de morfología aceptable con un buen rendimiento. En el estudio no se indica la posibilidad de incorporación de fármacos, ya que únicamente se evaluaron mezclas crospovidona/lactosa y no se aporta información sobre las propiedades mecánicas y sobre la disgregación de los pelets.

Recientemente, Verheyen y col. (2009) elaboraron pelets de crospovidona que incluyen hasta un 60% de fármaco (paracetamol, hidroclorotiazida o espironolactona) en su composición y confirmaron la capacidad de la crospovidona de reducido tamaño de partícula para la formación de pelets. Todas las formulaciones estudiadas presentan un tiempo de disgregación menor que el obtenido para formulaciones equivalentes elaboradas con celulosa microcristalina, una rápida velocidad de disolución de fármaco y una reducida friabilidad (Figura 1.11).



**Figura 1.11.** Perfiles de liberación de hidrocortizida a partir de pelets de celulosa microcristalina (MCC) y de polivinilpirrolidona reticulada (CP) con las proporciones de fármaco indicadas. Adaptado de Verheyen y col. (2009).

Los numerosos excipientes que se han evaluado, como alternativas a la celulosa microcristalina en extrusión esferonización, como tales o en combinación con celulosa microcristalina, aunque han permitido solventar ciertas desventajas asociadas al empleo de la celulosa microcristalina, ninguno de ellos reúne las características únicas de la celulosa microcristalina como excipiente base para extrusión-esferonización (Dukic-Ott y col., 2009).

## Bibliografía

- Abdalla, A. y Maeder, K. "Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **66**(2007) 220-226.
- Al-Nimry, S. S., Assaf, S. M., Jalal, I. M. y Najib, N. M. "Adsorption of ketotifen onto some pharmaceutical excipients." International Journal of Pharmaceutics **149**(1) (1997) 115-121.
- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. y Martinez-Pacheco, R. "Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **55**(3) (2003) 291-295.
- Augsburger, L. L., Brzecko, A. W., Shah, U. S. y Hahn, H. A. Super Disintegrants: Characterization and Function. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Helthcare USA, New York. (2007) **3**:3553-3567.
- Baert, L., Fanara, D., Debaets, P. y Remon, J. P. "Instrumentation of A Gravity Feed Extruder and the Influence of the Composition of Binary and Ternary Mixtures on the Extrusion Forces." Journal of Pharmacy and Pharmacology **43**(11) (1991) 745-749.
- Baert, L., Fanara, D., Remon, J. P. y Massart, D. "Correlation of extrusion forces, raw-materials and sphere characteristics." Journal of Pharmacy and Pharmacology **44**(8) (1992) 676-678.
- Baert, L. y Remon, J. P. "Influence of amount of granulation liquid on the drug-release rate from pellets made by extrusion spheronization." International Journal of Pharmaceutics **95**(1-3) (1993) 135-141.

- Baert, L., Vermeersch, H., Remon, J. P., Smeyersverbeke, J. y Massart, D. L. "Study of Parameters Important in the Spheronization Process." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 225-229.
- Balaxi, M., Nikolakakis, I., Kachrimanis, K. y Malamataris, S. "Combined Effects of Wetting, Drying, and Microcrystalline Cellulose Type on the Mechanical Strength and Disintegration of Pellets." Journal of Pharmaceutical Sciences **98**(2) (2009) 676-689.
- Basit, A. W., Newton, J. M. y Lacey, L. F. "Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose." Pharmaceutical Development and Technology **4**(4) (1999) 499-505.
- Bataille, B., Amourdedieu, A. y col. "Preformulation in extrusion-spheronization: Behavioural study of two microcel(R) cellulose grades." Pharmazie **52**(2) (1997) 138-144.
- Bataille, B., Ligarski, K., Jacob, M., Thomas, C. y Duru, C. "Study of the Influence of Spheronization and Drying Conditions on the Physicomechanical Properties of Neutral Spheroids Containing Avicel Ph-101 and Lactose." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(6) (1993) 653-671.
- Blanque, D., Sternagel, H., Podczeck, F. y Newton, J. M. "Some Factors Influencing the Formation and In-Vitro Drug-Release from Matrix Pellets Prepared by Extrusion Spheronization." International Journal of Pharmaceutics **119**(2) (1995) 203-211.
- Bornhoft, M., Thommes, M. y Kleinebudde, P. "Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **59**(1) (2005) 127-131.



- Brandl, M., Magill, A., Rudraraju, V. y Gordon, M. S. "Approaches for Improving the Stability of Ketorolac in Powder Blends." Journal of Pharmaceutical Sciences **84**(10) (1995) 1151-1153.
- Carstens, J. T., Osadca, M. y Rubin, S. H. "Degradation Mechanisms for Water-Soluble Drugs in Solid Dosage Forms." Journal of Pharmaceutical Sciences **58**(5) (1969) 549-&.
- Conine, J. W. y Hadley, H. R. "Preparation of Small Solid Pharmaceutical Spheres." Drug and Cosmetic Industry **106**(4) (1970) 38-41.
- Charoenthai, N., Kleinebudde, P. y Puttipipatkachorn, S. "Use of chitosan-alginate as alternative pelletization aid to microcrystal line cellulose in extrusion/spheronization." Journal of Pharmaceutical Sciences **96**(9) (2007) 2469-2484.
- Chatlapalli, R. y Rohera, B. D. "Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids." International Journal of Pharmaceutics **161**(2) (1998a) 179-193.
- Chatlapalli, R. y Rohera, B. D. "Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer." International Journal of Pharmaceutics **175**(1) (1998b) 47-59.
- Chatlapalli, R. y Rohera, B. D. "Study of effect of excipient source variation on rheological behavior of diltiazem HCl-HPMC wet masses using a mixer torque rheometer." International Journal of Pharmaceutics **238**(1-2) (2002) 139-151.
- Deasy, P. B. y Law, M. F. L. "Use of extrusion-spheronization to develop an improved oral dosage form of indomethacin." International Journal of Pharmaceutics **148**(2) (1997) 201-209.

- Dukic-Ott, A., Mens, R. y col. "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **66**(1) (2007a) 83-94.
- Dukic-Ott, A., Remon, J. P., Foreman, P. y Vervaet, C. "Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **67**(3) (2007b) 715-724.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon, J. P., Kleinebudde, P. y Vervaet, C. "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **71**(1) (2009) 38-46.
- Dyer, A. M., Khan, K. A. y Aulton, M. E. "Effect of the drying method on the mechanical and drug-release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(20) (1994) 3045-3068.
- Ek, R. y Newton, J. M. "Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **15**(4) (1998) 509-511.
- Elbers, J. A. C., Bakkenes, H. W. y Fokkens, J. G. "Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion and spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **18**(5) (1992) 501-517.
- Erkoboni, D. F. Extrusion/spheronization. En: Ghebre-Sellassie, I. y Martin, C. Ed., Pharmaceutical extrusion technology. Marcel Dekker, New York and Basel. (2003):277-322.
- Erkoboni, D. F. Extrusion-spheronization as a granulation technique. En: Parikh, D. M. Ed., Hanbook of pharmaceutical granulation technology. Informa Healthcare USA, New York. (2009) **3**:281-307.

- Fielden, K. E., Newton, J. M., O'Brien, P. y Rowe, R. C. "Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose." Journal of Pharmacy and Pharmacology **40**(10) (1988) 674-678.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "The effect of lactose particle-size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixtures." Journal of Pharmacy and Pharmacology **41**(4) (1989) 217-221.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "A comparison of the extrusion and spheronization behavior of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992a) 225-233.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "The influence of lactose particle-size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992b) 205-224.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "The influence of moisture-content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **97**(1-3) (1993) 79-92.
- Franceschinis, E., Voinovich, D. y col. "Self-emulsifying pellets prepared by wet granulation in high-shear mixer: influence of formulation variables and preliminary study on the in vitro absorption." International Journal of Pharmaceutics **291**(1-2) (2005) 87-97.
- Funck, J. A. B., Schwartz, J. B., Reilly, W. J. y Ghali, E. S. "Binder Effectiveness for Beads with High Drug Levels." Drug Development and Industrial Pharmacy **17**(9) (1991) 1143-1156.
- Garcia, J. y Ghaly, E. S. "Evaluation of bioadhesive glipizide spheres and compacts from spheres prepared by extruder/marumerizer technique." Pharmaceutical Development and Technology **6**(3) (2001) 407-417.

- George, R. C., Barbuch, R. J., Huber, E. W. y Regg, B. T. "Investigation Into the Yellowing on Aging of Sabril(R) Tablet Cores." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(19) (1994) 3023-3032.
- Ghebre-Sellassie, I. y Knoch, A. Pelletization techniques. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc, New York. (2007) **3rd**:2651-2663.
- Gomez-Amoza, J. L. y Martinez-Pacheco, R. "Influence of microstructure on drug release from extrusion-spheronization pellets." Journal of Drug Delivery Science and Technology **20**(4) (2010) 319-325.
- Gupta, P., Nachaegari, S. K. y Bansal, A. K. Improved excipient functionality by coprocessing. En: Katdare, A. y Chaubal, M. V. Ed., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. Informa Healthcare, New York. (2006):109-126.
- Harris, M. R. y Ghebre-Sellassie, I. Formulation variables. En: Ghebre-Sellassie, I. Ed., Pharmaceutical Pelletization Technology. Marcel Dekker Inc., New York and Basel. (1989):217-237.
- Harwood, R. J., Lubber, J. R. y Sunbery, E. W. Antacids and Clay Products. En: Liebermann, H. A., Rieger, M. M. y Banker, G. S. Ed., Pharmaceutical Dosage Forms- Disperse Systems. Marcel Dekker, New York. (1989):205-229.
- Hasznos, L. "The effect of drug load, type of microcrystalline cellulose and lactose particle size on selected pellet characteristics." Pharmazie **53**(6) (1998) 423-423.
- Hileman, G. A., Goskonda, S. R., Spalitto, A. J. y Upadrashta, S. M. "A factorial approach to high-dose product development by an extrusion spheronization process." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(4) (1993a) 483-491.

- Hileman, G. A., Goskonda, S. R., Spalitto, A. J. y Upadrashta, S. M. "Response-surface optimization of high-dose pellets by extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **100**(1-3) (1993b) 71-79.
- Hileman, G. A., Upadrashta, S. M. y Neau, S. H. "Drug solubility effects on predicting optimum conditions for extrusion and spheronization of pellets." Pharmaceutical Development and Technology **2**(1) (1997) 43-52.
- Howard, M. A., Neau, S. H. y Sack, M. J. "PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC." International Journal of Pharmaceutics **307**(1) (2006) 66-76.
- Iosio, T., Voinovich, D. y col. "Bi-layered self-emulsifying pellets prepared by co-extrusion and spheronization: Influence of formulation variables and preliminary study on the in vivo absorption." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **69**(2008) 686-697.
- Iosio, T., Voinovich, D. y col. "Oral bioavailability of silymarin phytocomplex formulated as self-emulsifying pellets." Phytomedicine **18**(2011) 505-512.
- Iyer, R. M., Augsburger, L. L., Pope, D. G. y Shah, R. D. "Extrusion/spheronization-effect of moisture content and spheronization time on pellet characteristics." Pharmaceutical Development and Technology **1**(4) (1996) 325-331.
- Junnila, R., Heinamaki, J. y Yliruusi, J. "Effects of surface-active agent on the size, shape and hardness of microcrystalline cellulose/maize starch pellets prepared by an extrusion-spheronization technique." Stp Pharma Sciences **8**(4) (1998) 221-226.
- Junnila, R., Palviainen, P., Heinamaki, J., Myllarinen, P., Forssell, P. y Yliruusi, J. "Waxy corn starch: A potent cofiller in pellets produced by extrusion-spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **5**(1) (2000) 67-76.

- Kleinebudde, P. "Application of Low Substituted Hydroxypropylcellulose (L-Hpc) in the Production of Pellets Using Extrusion Spheronization." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 119-128.
- Kleinebudde, P. "Shrinking and Swelling Properties of Pellets Containing Microcrystalline Cellulose and Low Substituted Hydroxypropylcellulose .2. Shrinking Properties." International Journal of Pharmaceutics **109**(3) (1994) 209-219.
- Kleinebudde, P. "The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization." Pharmaceutical Research **14**(6) (1997) 804-809.
- Knight, P. E., Podczec, F. y Newton, J. M. "The Rheological Properties of Modified Microcrystalline Cellulose Containing High Levels of Model Drugs." Journal of Pharmaceutical Sciences **98**(6) (2009) 2160-2169.
- Kristensen, J., Schaefer, T. y Kleinebudde, P. "Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(10) (2002) 1201-1212.
- Ku, C. C., Joshi, Y. M., Bergum, J. S. y Jain, N. B. "Bead manufacture by extrusion spheronization - A statistical design for process optimization." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(13) (1993) 1505-1519.
- Lambert, S. E., Reilly, W. J. y Schwartz, J. B. "Reprocessing of Microcrystalline Cellulose Spheres with High Drug Concentrations." Drug Development and Industrial Pharmacy **21**(18) (1995) 2121-2128.
- Law, M. F. L. y Deasy, P. B. "Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization." Journal of Microencapsulation **14**(5) (1997a) 647-657.

- Law, M. F. L. y Deasy, P. B. "Use of canonical and other analyses for the optimization of an extrusion-spheronization process for indomethacin." International Journal of Pharmaceutics **146**(1) (1997b) 1-9.
- Law, M. F. L. y Deasy, P. B. "Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **45**(1) (1998) 57-65.
- Liew, C. V., Gu, L., Soh, J. L. P. y Heng, P. W. S. "Functionality of cross-linked polyvinylpyrrolidone as a spheronization aid: A promising alternative to microcrystalline cellulose." Pharmaceutical Research **22**(8) (2005) 1387-1398.
- Lindberg, N. O., Tufvesson, C., Holm, P. y Olbjer, L. "Extrusion of An Effervescent Granulation with A Twin Screw Extruder, Baker Perkins Mpf 50-D - Influence on Intragranular Porosity and Liquid Saturation." Drug Development and Industrial Pharmacy **14**(13) (1988) 1791-1798.
- Lindberg, N. O., Tufvesson, C. y Olbjer, L. "Extrusion of An Effervescent Granulation with A Twin Screw Extruder, Baker Perkins Mpf 50-D." Drug Development and Industrial Pharmacy **13**(9-11) (1987) 1891-1913.
- Lindner, H. y Kleinebudde, P. "Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion spheronization." Journal of Pharmacy and Pharmacology **46**(1) (1994) 2-7.
- Lovgren, K. y Bogentoft, C. "Influence of different disintegrants on dissolution rate and hardness of furosemide granules prepared by spheronization technique." Acta Pharmaceutica Suecica **18**(2) (1981) 108-109.
- Lustig-Gustafsson, C., Johal, H. K., Podczek, F. y Newton, J. M. "The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronisation." European Journal of Pharmaceutical Sciences **8**(2) (1999) 147-152.

- Mesiha, M. S. y Valles, J. "A Screening Study of Lubricants in Wet Powder Masses Suitable for Extrusion-Spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(8) (1993) 943-959.
- Millili, G. P. y Schwartz, J. B. "The strength of microcrystalline cellulose pellets - the effect of granulating with water ethanol mixtures." Drug Development and Industrial Pharmacy **16**(8) (1990) 1411-1426.
- Nakahara. Method and apparatus for making spherical granules. U.S. (1966).
- Neumerkel, O., Sakr, A. y Suss, W. "Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release." Pharmazie **54**(11) (1999) 837-839.
- Newton, J. M. Extrusion and extruders. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc, New York. (2007) **3**:1712-1728.
- O'Connor, R. E., Holinej, J. y Schwartz, J. B. "Spheronization: 1. Processing and evaluation of spheres prepared of commercially available excipients." American Journal of Pharmacy **156**(1984) 80-87.
- O'Connor, R. E. y Schwartz, J. B. "Spheronization: 2. Drug Release from Drug-Diluent Mixtures." Drug Development and Industrial Pharmacy **11**(9-10) (1985) 1837-1857.
- O'Connor, R. E. y Schwartz, J. B. "Drug release mechanism from a microcrystalline cellulose pellet system." Pharmaceutical Research **10**(3) (1993) 356-361.
- Okada, S., Nakahara, H. y Isaka, H. "Adsorption of Drugs on Microcrystalline Cellulose Suspended in Aqueous-Solutions." Chemical and Pharmaceutical Bulletin **35**(2) (1987) 761-768.
- Otsuka, M., Gao, J. y Matsuda, Y. "Effect of Amount of Added Water During Extrusion-Spheronization Process on Pharmaceutical Properties of



- Granules." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(19) (1994) 2977-2992.
- Patel, N. K., Patel, I. J., Cutie, A. J., Wadke, D. A., Monkhouse, D. C. y Reier, G. E. "The Effect of Selected Direct Compression Excipients on the Stability of Aspirin As A Model Hydrolyzable Drug." Drug Development and Industrial Pharmacy **14**(1) (1988) 77-98.
- Pinto, J. F., Buckton, G. y Newton, J. M. "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **83**(1-3) (1992) 187-196.
- Podczec, F. y Knight, P. "The evaluation of formulations for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **11**(3) (2006) 263-274.
- Prieto, S. A., Mendez, J. B. y Espinar, F. J. O. "Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion-spheronization pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **59**(3) (2005) 511-521.
- Reynolds, A. D. "A new technique for production of spherical particles." Manufacturing Chemist and Aerosol News **41**(6) (1970) 40-43.
- Rivera, S. L. y Ghodbane, S. "In-Vitro Adsorption-Desorption of Famotidine on Microcrystalline Cellulose." International Journal of Pharmaceutics **108**(1) (1994) 31-38.
- Rowe, R. C. "Spheronization - A Novel Pill-Making Process." Pharmacy International **6**(5) (1985) 119-123.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. y Owen, S. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London (2006).

- Sandri, G., Maria, C. B., Ferrari, F., Rossi, S. y Caramella, C. "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies." American Journal of Drug Delivery **4**(2006) 249-262.
- Schroder, M. y Kleinebudde, P. "Development of disintegrating pellets obtained from extrusion/spheronization." Pharmaceutical Sciences **1**(9) (1995a) 415-418.
- Schroder, M. y Kleinebudde, P. "Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **41**(6) (1995b) 382-387.
- Schroder, M. y Kleinebudde, P. "Structure of Disintegrating Pellets with Regard to Fractal Geometry." Pharmaceutical Research **12**(11) (1995c) 1694-1700.
- Serratoni, M., Newton, M., Booth, S. y Clarke, A. "Controlled drug release from pellets containing water-insoluble drugs dissolved in a self-emulsifying system." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **65**(1) (2007) 94-98.
- Shah, R. D., Kabadi, M., Pope, D. G. y Augsburg, L. L. "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process .2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **12**(4) (1995) 496-507.
- Signoretto, E. C., Dellutri, A., Desalvo, A. y Donini, L. "Compatibility Study Between Clenbuterol and Tablet Excipients Using Differential Scanning Calorimetry." Drug Development and Industrial Pharmacy **12**(4) (1986) 603-620.
- Sinha, V. R., Kumria, R. y Agrawal, M. K. "Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization." Current Drug Delivery **2**(1) (2005) 1-8.

- Sonaglio, D., Bataille, B., Ortigosa, C. y Jacob, M. "Approach to the development of high dose paracetamol spheres by extrusion/spheronization." Pharmazie **52**(2) (1997) 129-134.
- Sonaglio, D., Bataille, B., Terol, A., Jacob, M., Pauvert, B. y Cassanas, G. "Physical Characterization of two Types of Microcrystalline Cellulose and Feasibility of Microspheres by Extrusion Spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **21**(5) (1995) 537-547.
- Sousa, J. J., Sousa, A., Podczek, F. y Newton, J. M. "Influence of process conditions on drug release from pellets." International Journal of Pharmaceutics **144**(2) (1996) 159-169.
- Sousa, J. J., Sousa, A., Podczek, F. y Newton, J. M. "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization." International Journal of Pharmaceutics **232**(1-2) (2002) 91-106.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. y Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Tho, I., Anderssen, E., Dyrstad, K., Kleinebudde, P. y Sande, S. A. "Quantum chemical descriptors in the formulation of pectin pellets produced by extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutical Sciences **16**(3) (2002a) 143-149.
- Tho, I., Kleinebudde, P. y Sande, S. A. "Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. I. Screening of important factors." Aaps Pharmscitech **2**(4) (2001a) 26.
- Tho, I., Kleinebudde, P. y Sande, S. A. "Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. II. Effect of additive concentration in the granulation liquid." Aaps Pharmscitech **2**(4) (2001b) 27.

- Tho, I., Sande, S. A. y Kleinebudde, P. "Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/spheronisation: preliminary studies." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **54**(1) (2002b) 95-99.
- Tho, I., Sande, S. A. y Kleinebudde, P. "Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **56**(3) (2003) 371-380.
- Tho, I., Sande, S. A. y Kleinebudde, P. "Cross-linking of amidated low-methoxylated pectin with calcium during extrusion/spheronisation: Effect on particle size and shape." Chemical Engineering Science **60**(14) (2005) 3899-3907.
- Thommes, M. y Kleinebudde, P. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63**(1) (2006a) 59-67.
- Thommes, M. y Kleinebudde, P. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. II. Influence of drug and filler type." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63**(1) (2006b) 68-75.
- Thommes, M. y Kleinebudde, P. "Properties of pellets manufactured by wet extrusion/spheronization process using kappa-carrageenan: effect of process parameters." Aaps Pharmscitech **8**(4) (2007) E95.
- Thommes, M. y Kleinebudde, P. "The Behavior of Different Carrageenans in Pelletization by Extrusion/Spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **13**(1) (2008) 27-35.

- Tiwari, R., Tiwari, G. y Rai, A. K. "Self-emulsifying drug delivery system: an approach to enhance solubility." Systematic Reviews in Pharmacy **1**(2010) 133-140.
- Torres, A. I. y Camacho, M. A. "Solid-State Interactions of 2 New Antineoplastic Drugs (Mitonafide and Amonafide) and Common Tablet Excipients in Preformulation Studies." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **40**(1) (1994) 41-43.
- Tuleu, C., Newton, M. y col. "Comparative bioavailability study in dogs of a self-emulsifying formulation of progesterone presented in a pellet and liquid form compared with an aqueous suspension of progesterone." Journal of Pharmaceutical Sciences **93**(6) (2004) 1495-1502.
- Varshosaz, J., Kennedy, R. A. y Gipps, E. M. "Effect of binder level and granulating liquid on phenylbutazone pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **23**(6) (1997) 611-618.
- Verheyen, P., Steffens, K. J. y Kleinebudde, P. "Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties." Drug Development and Industrial Pharmacy **35**(11) (2009) 1325-1332.
- Vervaet, C., Baert, L. y Remon, J. P. "Enhancement of in-vitro drug-release by using polyethylene-glycol-400 and peg-40 hydrogenated castor-oil in pellets made by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **108**(3) (1994) 207-212.
- Vervaet, C., Baert, L. y Remon, J. P. "Extrusion-spheronisation - a literature-review." International Journal of Pharmaceutics **116**(2) (1995) 131-146.

- Vervaet, C. y Remon, J. P. "Bioavailability of hydrochlorothiazide from pellets, made by extrusion/spheronisation, containing polyethylene glycol 400 as a dissolution enhancer." Pharmaceutical Research **14**(11) (1997) 1644-1646.
- Wan, L. S. C., Heng, P. W. S. y Liew, C. V. "Spheronization conditions on spheroid shape and size." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 59-65.
- Wilson, D. I. y Rough, S. L. Extrusion-Spheronization. En: Salman, A. D., Hounslow, M. J. y Seville, J. P. K. Ed., Granulation. Elsevier, Amsterdam. (2007) **11**:189-217.
- Wlosnewski, J. C., Kumpugdee-Vollrath, M. y Sriamornsak, P. "Effect of drying technique and disintegrant on physical properties and drug release behavior of microcrystalline cellulose-based pellets prepared by extrusion/spheronization." Chemical Engineering Research and Design **88**(1A) (2010) 100-108.
- Yalkowsky, S. H. y He, Y. Handbook of aqueous solubility data. CRC Press, Boca Raton (2003).
- Zhang, G. H., Schwartz, J. B. y Schnaare, R. L. "Effect of spheronization technique on drug release from uncoated beads." Drug Development and Industrial Pharmacy **16**(7) (1990) 1171-1184.
- Zhao, N. y Augsburger, L. L. "The influence of granulation on super disintegrant performance." Pharmaceutical Development and Technology **11**(1) (2006) 47-53.
- Zimm, K. R., Schwartz, J. B. y O'Connor, R. E. "Drug release from a multiparticulate pellet system." Pharmaceutical Development and Technology **1**(1) (1996) 37-42.



## OBJETIVOS





## **2- Objetivos**

Como se ha descrito y documentado en el apartado de introducción de esta memoria, la principal limitación de la celulosa microcristalina como excipiente base para la elaboración de pelets por extrusión esferonización, es la lentitud en el proceso de cesión de fármacos de reducida hidrosolubilidad.

Partiendo de este hecho, el objetivo genérico de este trabajo es la evaluación de algunas alternativas tecnológicas que permitan obviar esta limitación de la celulosa microcristalina. En esta evaluación se prestará una especial atención a la incidencia de la estructura microporosa de los pelets sobre el proceso de cesión de fármaco.

De forma específica, se evaluarán, tanto de forma aislada como combinada, las siguientes alternativas:

- Sustitución parcial de la celulosa microcristalina por sorbitol o manitol, polioles isoméricos de diferente hidrosolubilidad.
- Incorporación a los pelets de nuevos agentes disgregantes obtenidos a través de procesos de coprecipitación (sílice y caolín sobre quitosano).

- Sustitución de la celulosa microcristalina por coprocesados de celulosa microcristalina y Eudragit® E (variedad polimérica gastrosoluble).

En todos los casos se utilizará hidroclorotiazida como fármaco modelo de reducida hidrosolubilidad.

## PARTE EXPERIMENTAL



## **CAPITULO 1.**

**Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based pellets prepared by extrusion-spheronization**



**Abstract**

Mixtures of microcrystalline cellulose (MCC) with sorbitol (up to 50%) or mannitol (up to 80%) were investigated as major excipients for controlled accelerated release of the model poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide from pellets prepared by extrusion/spheronization. Optimal wetting volume decreased with increasing polyol content and was always less than the volume required for maximum wet mass consistency. All pellet formulations had satisfactory morphological, mechanical and flow properties, although sorbitol/MCC pellets were rougher than mannitol/MCC pellets. Together they presented a wide range of drug release profiles in 0.1 M HCl, allowing the rate of drug release into aqueous media to be controlled by manipulation of sorbitol or mannitol content. Pellets with a 50% sorbitol content released hydrochlorothiazide faster than pellets with a 50% mannitol content because of their greater porosity and the greater solubility of sorbitol in water. Fastest release was from pellets with an 80% mannitol content, which rapidly underwent complete disintegration.

**Keywords:** Extrusion-spheronization, pellet, mannitol, sorbitol, microcrystalline cellulose

**Introduction**

Microcrystalline cellulose (MCC) is the most widely used diluent for the preparation of pellets by extrusion-spheronization, for which the plasticity and cohesiveness of wet MCC masses are highly suited (Fielden et al., 1992; Shah et al., 1995). However, MCC-based pellets fail to disintegrate in aqueous media, as a consequence of which they release their active principle only slowly in such media, especially if the active principle is itself poorly water-soluble (Pinto et al.,



1992). Proposed solutions to this problem have included wetting the mass with water-alcohol mixtures instead of water (Millili and Schwartz, 1990; Souto et al., 2005); the incorporation of surfactants (Vervaet et al., 1994) or superdisintegrants (Souto et al., 2005); and the partial or total replacement of MCC by other diluents, such as microfine cellulose (Lindner and Kleinebudde, 1994; Schroder and Kleinebudde, 1995; Alvarez et al., 2003), pectinic acid (Tho et al., 2003), carrageenan (Thommes and Kleinebudde, 2006), modified starch (Dukic-Ott et al., 2007b), a mixture of polyethylene oxide and methoxypolyethyleneglycol (Howard et al., 2006), or lactose, the most commonly used water-soluble filler (Fielden et al., 1989; Baert et al., 1992; Fielden et al., 1992; 1993; Ku et al., 1993; Wan et al., 1993; Dyer et al., 1994; Iyer et al., 1996; Hasznos, 1998; Sousa et al., 2002).

Sorbitol and mannitol are widely used soluble excipients for fast-dissolving oral formulations (Sandri et al., 2006). They differ in both their solubility in water (Yalkowsky and He, 2003), and their binding strength, sorbitol binding more strongly than manitol (Sandri et al., 2006); in a study of modified-starch-based pellets, the inclusion of sorbitol has been reported to increase wet mass consistency more than the inclusion of mannitol, without loss of pellet sphericity (Dukic-Ott et al., 2007a).

In this study we compared mixtures of microcrystalline cellulose (MCC) with sorbitol or mannitol as major excipients for accelerated or controlled release of the model poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide from pellets prepared by extrusion/spheronization. The influence of polyol particle size on pore formation (Hasznos, 1998) was investigated using three differently sized varieties of each polyol. Optimal wetting volumes were identified following rheological investigation of the influence of wetting volume on wet mass consistency, and the morphological, mechanical, microstructural and drug-release properties of the pellet formulations were determined.

## Materials and methods

### Materials

*Excipients.* Microcrystalline cellulose (Avicel<sup>®</sup> PH 101, nominal particle size 50  $\mu\text{m}$ , lot 912050001); mannitol (Pearlitol<sup>®</sup> 25C, nominal particle size 25  $\mu\text{m}$ , lot E243K; Pearlitol<sup>®</sup> 50C, nominal particle size 50  $\mu\text{m}$ , lot E14TA; and Pearlitol<sup>®</sup> 160C, nominal particle size 160  $\mu\text{m}$ , lot E236H; all from Roquette Laisa España, S.A., Barcelona, Spain); and sorbitol (Neosorb<sup>®</sup> P 100T, nominal particle size 110  $\mu\text{m}$ , lot E098D; Neosorb<sup>®</sup> P 60, nominal particle size 180  $\mu\text{m}$ , lot E834AD; and Neosorb<sup>®</sup> P 30/60, nominal particle size 480  $\mu\text{m}$ , lot E012D; all from Roquette Laisa).

*Active principle.* Hydrochlorothiazide (nominal particle size 156  $\mu\text{m}$ , lot 939190004, from Guinama, Spain).

### Methods

#### Formulations studied

The 40 formulations studied contained 10 % of hydrochlorothiazide (HCT) and the percentages of MCC and sorbitol or mannitol listed in Tables 1 and 2.

#### Rheological characterization of wet masses

The consistency of the polyol/MCC/HCT mixtures listed in Tables 1 and 2 when wetted with various volumes of water for 10 min in a Kenwood<sup>®</sup> mixer at 44 rpm was determined in a mixer torque rheometer from Caleva<sup>®</sup> (Dorset, UK) at 52 rpm. For each mixture, triplicate 35 g samples of wet mass were used.

**Table 1.** Characteristics of manitol/MCC/hydrochlorothiazide pellets formulated with various percentages of mannitol and MCC, and with mannitol of various nominal particle sizes.

%Mannitol/ %MCC	Nominal mannitol particle size ( $\mu\text{m}$ )	Wetting agent volume (mL/g)	Pellet size <sup>a</sup> ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Friability (%)	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	DE <sub>0-30</sub> <sup>b</sup>
0/90	-	1.00	764 $\pm$ 101	0.971 ( $2.0 \times 10^{-2}$ )	0	2.98 (1.78)	0.0490 ( $1.3 \times 10^{-2}$ )	15.60 (0.72)
10/80	25	0.80	792 $\pm$ 141	0.976 ( $2.5 \times 10^{-2}$ )	0	6.59 (0.76)	0.0681 ( $1.1 \times 10^{-3}$ )	22.66 (1.02)
20/70		0.65	714 $\pm$ 183	0.962 ( $3.2 \times 10^{-2}$ )	0	6.59 (2.43)	0.1064 ( $1.6 \times 10^{-2}$ )	25.58 (0.74)
30/60		0.56	765 $\pm$ 168	0.972 ( $2.5 \times 10^{-2}$ )	0.1	6.66 (0.58)	0.0930 ( $3.6 \times 10^{-2}$ )	25.38 (1.88)
40/50		0.50	853 $\pm$ 154	0.978 ( $2.0 \times 10^{-2}$ )	0	3.90 (1.60)	0.1128 ( $7.1 \times 10^{-3}$ )	26.30 (1.63)
50/40		0.40	876 $\pm$ 146	0.971 ( $2.1 \times 10^{-2}$ )	0	4.20 (0.74)	0.0957 ( $4.9 \times 10^{-4}$ )	27.26 (0.84)
60/30		0.40	882 $\pm$ 144	0.986 ( $1.6 \times 10^{-2}$ )	0	3.50 (1.16)	0.0763 ( $6.9 \times 10^{-3}$ )	28.56 (0.89)
70/20		0.27	960 $\pm$ 170	0.985 ( $1.5 \times 10^{-2}$ )	0	2.72 (1.19)	0.0991 ( $5.6 \times 10^{-3}$ )	49.97 (1.22)
80/10		0.18	1121 $\pm$ 219	0.976 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	0.1	1.95 (0.64)	0.0985 ( $4.3 \times 10^{-3}$ )	82.03 (0.68)
10/80	50	0.80	755 $\pm$ 140	0.976 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	0	6.44 (0.35)	0.0749 ( $4.0 \times 10^{-3}$ )	23.77 (0.37)
20/70		0.65	975 $\pm$ 156	0.945 ( $3.2 \times 10^{-2}$ )	0.2	6.00 (1.78)	0.1364 ( $1.2 \times 10^{-3}$ )	22.37 (0.52)
30/60		0.56	823 $\pm$ 167	0.973 ( $6.0 \times 10^{-2}$ )	0.1	4.63(1.34)	0.1258 ( $3.0 \times 10^{-3}$ )	23.85 (0.91)
40/50		0.50	746 $\pm$ 182	0.967 ( $3.0 \times 10^{-2}$ )	0	3.89 (1.34)	0.1164 ( $7.3 \times 10^{-3}$ )	27.11 (1.15)
50/40		0.40	868 $\pm$ 149	0.983 ( $3.4 \times 10^{-2}$ )	0	3.17 (0.75)	0.0989 ( $6.7 \times 10^{-3}$ )	26.15 (1.07)
60/30		0.37	986 $\pm$ 140	0.943 ( $4.4 \times 10^{-2}$ )	0	4.95 (0.71)	0.0937 ( $3.8 \times 10^{-3}$ )	27.05 (0.80)
70/20		0.27	880 $\pm$ 159	0.982 ( $2.2 \times 10^{-2}$ )	0	2.28 (0.15)	0.1159 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	43.55 (1.52)
80/10		0.18	1047 $\pm$ 208	0.977 ( $2.5 \times 10^{-2}$ )	0.2	2.39 (0.35)	0.1135 ( $2.0 \times 10^{-3}$ )	85.95 (1.06)
10/80	160	0.80	912 $\pm$ 163	0.970 ( $3.0 \times 10^{-2}$ )	0	5.07 (0.71)	0.0831 ( $6.0 \times 10^{-3}$ )	22.51 (0.29)
20/70		0.65	791 $\pm$ 175	0.952 ( $3.6 \times 10^{-2}$ )	0.2	5.49 (0.09)	0.1302 ( $7.4 \times 10^{-3}$ )	24.98 (0.77)
30/60		0.56	764 $\pm$ 184	0.969 ( $2.3 \times 10^{-2}$ )	0.1	3.51 (3.46)	0.1344 ( $1.0 \times 10^{-2}$ )	27.80 (0.68)
40/50		0.50	909 $\pm$ 147	0.970 ( $2.3 \times 10^{-2}$ )	0.1	5.19 (0.63)	0.1342 ( $4.5 \times 10^{-3}$ )	25.91 (0.93)
50/40		0.40	899 $\pm$ 138	0.951 ( $3.9 \times 10^{-2}$ )	0	3.96 (1.81)	0.1139 ( $3.0 \times 10^{-3}$ )	27.29 (0.49)
60/30		0.35	816 $\pm$ 150	0.940 ( $3.8 \times 10^{-2}$ )	0	4.51 (1.26)	0.1008 ( $9.2 \times 10^{-3}$ )	30.63 (0.82)
70/20		0.27	918 $\pm$ 182	0.980 ( $2.3 \times 10^{-2}$ )	0	3.09 (0.99)	0.1140 ( $4.1 \times 10^{-3}$ )	39.72 (1.44)
80/10		0.18	1019 $\pm$ 183	0.976 ( $3.0 \times 10^{-2}$ )	0.2	2.77 (0.39)	0.1261 ( $5.4 \times 10^{-3}$ )	86.87 (0.74)

<sup>a</sup> Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted a normal distribution.<sup>b</sup> 0-30 min dissolution efficiency.

**Table 2.** Characteristics of sorbitol/MCC /hydrochlorothiazide pellets formulated with various percentages of sorbitol and MCC, and with sorbitol of various nominal particle sizes.

%Sorbitol/ %MCC	Nominal sorbitol particle size ( $\mu\text{m}$ )	Wetting agent volume (mL/g)	Pellet size <sup>a</sup> ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Friability (%)	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	DE <sub>0-30</sub> <sup>b</sup>
10/80	110	0.80	761 $\pm$ 145	0.939 ( $4.6 \times 10^{-2}$ )	0	2.91 (1.00)	0.0658 ( $2.1 \times 10^{-3}$ )	21.63 (0.49)
20/70		0.60	787 $\pm$ 170	0.966 ( $2.9 \times 10^{-2}$ )	0	3.89 (2.06)	0.0632 ( $7.1 \times 10^{-5}$ )	25.49 (0.81)
30/60		0.40	794 $\pm$ 188	0.960 ( $3.2 \times 10^{-2}$ )	0	5.10 (1.63)	0.0845 ( $5.9 \times 10^{-3}$ )	25.95 (0.75)
40/50		0.20	857 $\pm$ 217	0.947 ( $3.8 \times 10^{-2}$ )	0	3.49 (1.67)	0.0957 ( $4.5 \times 10^{-3}$ )	30.86 (0.88)
50/40		0.15	994 $\pm$ 303	0.931 ( $4.9 \times 10^{-2}$ )	0	5.31 (0.37)	0.2406 ( $3.5 \times 10^{-2}$ )	56.43 (1.03)
10/80	180	0.80	842 $\pm$ 136	0.957 ( $2.9 \times 10^{-2}$ )	0	3.80 (1.16)	0.0660 ( $1.3 \times 10^{-3}$ )	20.95 (0.39)
20/70		0.60	812 $\pm$ 143	0.961 ( $3.1 \times 10^{-2}$ )	0	3.19 (0.92)	0.0594 ( $4.2 \times 10^{-3}$ )	25.68 (0.42)
30/60		0.40	729 $\pm$ 212	0.927 ( $5.3 \times 10^{-2}$ )	0	3.94 (0.01)	0.0677 ( $2.5 \times 10^{-3}$ )	30.24 (1.39)
40/50		0.20	948 $\pm$ 203	0.952 ( $3.2 \times 10^{-2}$ )	0	3.63 (0.44)	0.0913 ( $5.5 \times 10^{-3}$ )	27.86 (1.38)
50/40		0.15	934 $\pm$ 263	0.933 ( $4.5 \times 10^{-2}$ )	0	5.51 (2.19)	0.1754 ( $1.9 \times 10^{-2}$ )	45.66 (2.15)
10/80	480	0.80	1007 $\pm$ 198	0.967 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	0	2.47 (0.29)	0.0613( $1.4 \times 10^{-3}$ )	17.97 (0.30)
20/70		0.60	744 $\pm$ 178	0.945 ( $3.9 \times 10^{-2}$ )	0	4.01 (0.17)	0.0636( $3.0 \times 10^{-3}$ )	27.02 (0.81)
30/60		0.40	807 $\pm$ 183	0.955 ( $3.3 \times 10^{-2}$ )	0	3.86 (0.00)	0.0762( $4.8 \times 10^{-3}$ )	30.41 (0.66)
40/50		0.20	835 $\pm$ 226	0.951 ( $3.6 \times 10^{-2}$ )	0	4.34 (1.52)	0.0978( $6.6 \times 10^{-3}$ )	30.40 (1.68)
50/40		0.13	921 $\pm$ 244	0.954 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	0.1	3.55 (0.75)	0.2086( $2.8 \times 10^{-2}$ )	43.65 (2.04)

<sup>a</sup> Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted a normal distribution<sup>b</sup> 0-30 min dissolution efficiency

### **Pellet preparation**

The excipients and active principle (batch size 100g) were mixed in a Turbula<sup>®</sup>T2C mixer (15 min, 30 rpm), wetted with water (see Tables 1 and 2 for mL/g) in a Kenwood<sup>®</sup> mixer (10 min, 44 rpm), extruded through 1 mm meshes in a Caleva<sup>®</sup>25 apparatus (60 rpm), spheronized in a Caleva<sup>®</sup> 120 on a 12 cm friction plate with 1 mm groove depth (10 min, 1200 rpm), and dried in a forced-air oven (24 h, 40°C).

All formulations had residual moisture contents of 3.1 – 4.2%, as determined by heating at 105°C to constant weight in a Shimadzu<sup>®</sup> EB-280 MOC thermobalance.

### **Pellet characterization**

*Size and shape.* Pellet size and shape were evaluated using an Olympus SZ-CTV stereomicroscope connected to a JVC TK-S350 video camera. The size of each pellet examined was quantified as the mean of four Feret diameters measured in different directions, and its shape as circularity ( $4\pi A/p^2$ , where  $A$  is the projected area and  $p$  the corresponding circumference; see Exner (Exner and Linck, 1977)). At least 600 pellets of each formulation were examined. In all cases pellet sizes were best fitted by a normal distribution, for which the mean and standard deviation were calculated. Finally, photomicrographs were obtained using a 435VP scanning electron microscope from Leo Electron Microscopy Ltd. (Cambridge, UK).

*Porosity.* Porosity was determined by mercury intrusion in an Autopore II 9215 apparatus from Micromeritics (Norcross, Georgia, USA). Pressures ranged from 0.01 to 14.0 MPa. Micropore volume was calculated as the total volume of pores of diameter greater than 0.1  $\mu\text{m}$ .

*Compressibility.* As a measure of flow hindrance, compressibility  $C$  was calculated as  $100(d_f - d_i)/d_f$ , where  $d_i$  and  $d_f$  are bulk densities measured

respectively before and after tapping in a constant volume PT-E powder tester from Hosokawa (Osaka, Japan) (20 min, 50 taps/min) (Fayed and Otten, 1984; Svarovsky, 1987).

*Friability.* Pellet samples (20 g) mixed with 4-mm-diameter glass beads (30 g) were eroded in a TAB apparatus from Erweka (Hensenstamm, Germany) (30 min, 20 rpm). Friability was calculated as the percentage of total pellet weight contributed by fragments of size less than 250  $\mu\text{m}$ .

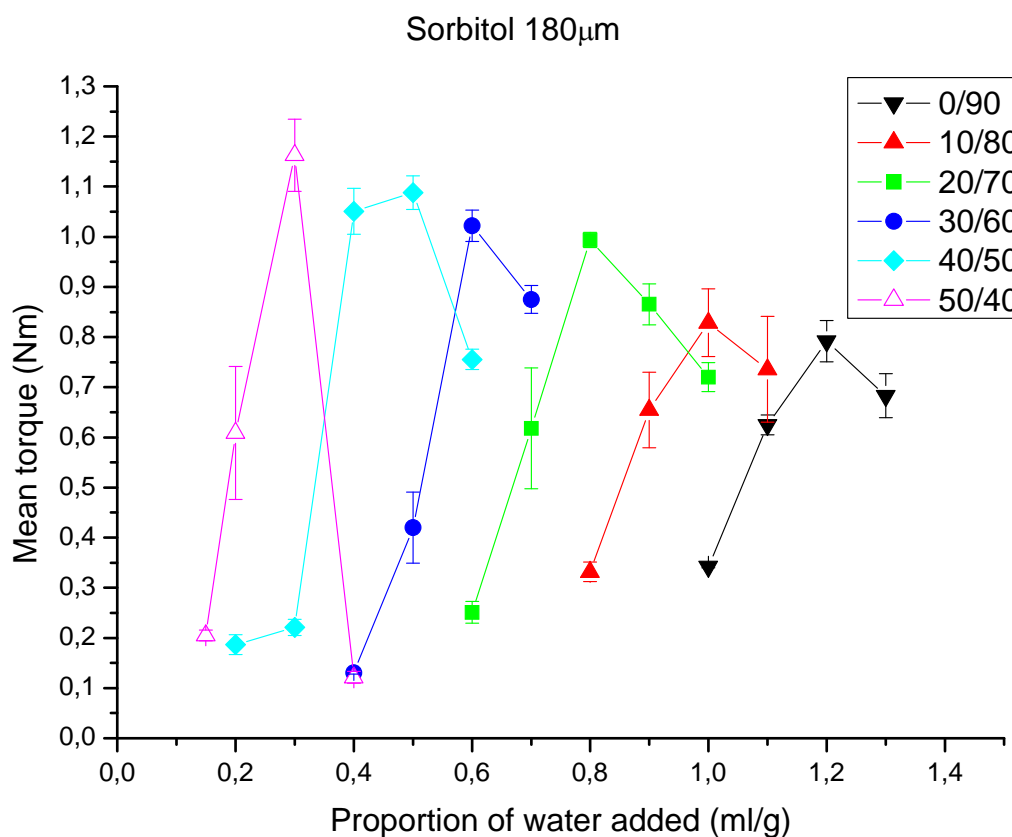
*Dissolution rate.* Drug release profiles were obtained at 37°C in a DT-6 USP 29 type II apparatus from Turu Grau (Barcelona, Spain) using 200 mg pellet samples, 900 mL of 0.1 M HCl, and a paddle speed of 50 rpm. The concentration of hydrochlorothiazide in samples withdrawn at regular intervals was determined by measurement of absorbance at 272 nm in an Agilent 8453 UV spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of 0-30 min dissolution efficiency  $DE_{0-30}$  (Khan and Rhodes, 1972) and by fitting modified Weibull equations  $D = (1 - e^{-at^b})$  where  $D$  is the percentage of drug released after time  $t$ , and  $a$  is a scale parameter and  $b$  is a shape parameter respectively.

Weibull equations were fitted to drug release profiles by nonlinear regression analysis using the program Graphprism (version 3.0) (Dokoumetzidis et al., 2006).

*Experimental design and statistical analysis.* The MCC/sorbitol formulations characterized corresponded to a two-factor experimental design with three particle sizes and five pellet sorbitol contents. For MCC/mannitol formulations, three particle sizes and eight mannitol contents were used. Where appropriate, response surfaces were constructed by stepwise multiple regression using the statistical software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 14. The criterion for statistical significance was  $p < 0.05$ .

## Results and discussion

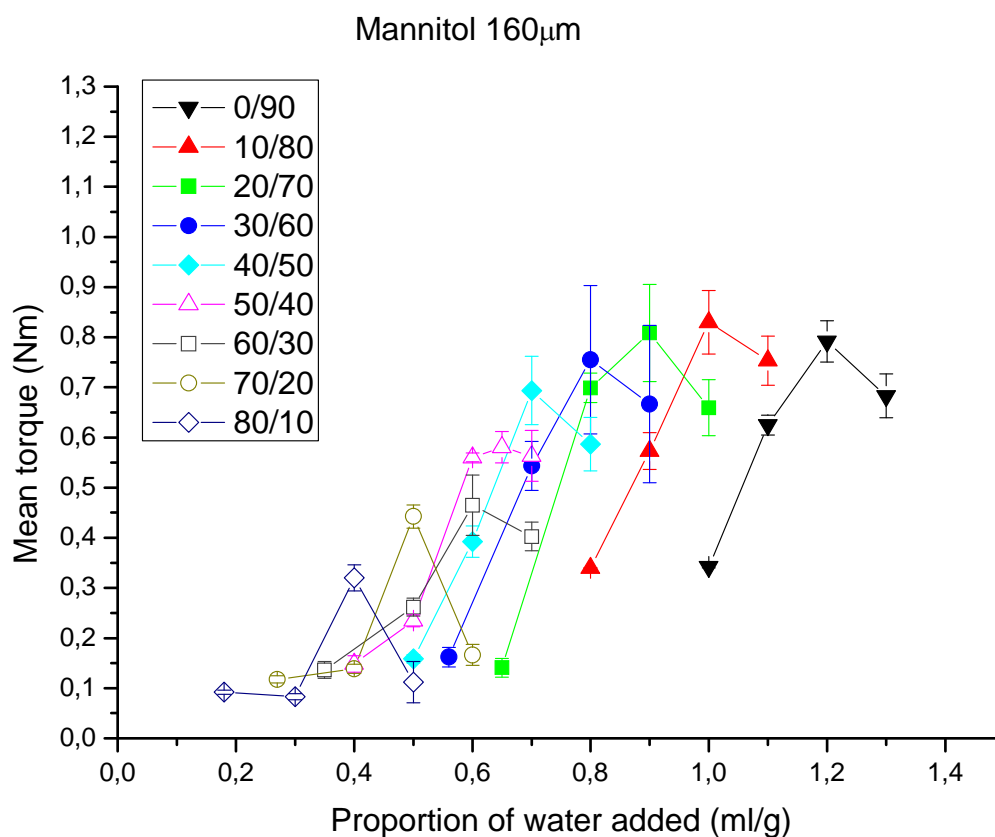
The torque rheometry results for wet masses prepared with sorbitol of nominal particle size 180  $\mu\text{m}$  and mannitol of nominal particle size 160  $\mu\text{m}$  are shown in Figs. 1 and 2, respectively (the results obtained with the other particle sizes of each polyol are practically identical to those shown here).



**Figure 1.** Mean torques of sorbitol/MCC/HCT masses wetted with various proportions of water. HCT content was always 10%.

Highest values of mean torque  $T_{\max}$  increased linearly with sorbitol content  $Sorb$  ( $T_{\max}[\text{Nm}] = 0.79 + 0.0076 \cdot Sorb[\%]$ ;  $R^2 = 0.96$ ), while the corresponding water content  $W(T_{\max})$  fell ( $W(T_{\max})[\text{mL/g}] = 1.18 - 0.0177 \cdot Sorb[\%]$ ;  $R^2 = 0.99$ ) due to the

high solubility of sorbitol ( $\approx 830$  g/L), which prevented the use of sorbitol contents greater than 50%.



**Figure 2.** Mean torques of mannitol/MCC/HCT masses wetted with various proportions of water. HCT content was always 10%.

By contrast,  $T_{\max}$  was not significantly affected by mannitol contents  $Mann$  of up to 30%, and decreased linearly with further addition of mannitol ( $T_{\max}[\text{Nm}] = 1.02 - 0.0087 \cdot Mann[\%]$ ;  $R^2 = 0.98$ ), while  $W(T_{\max})$  fell about half as rapidly as in the case of sorbitol ( $W(T_{\max})[\text{mL/g}] = 1.11 - 0.0091 \cdot Mann[\%]$ ;  $R^2 = 0.97$ ). These



results are in keeping with a previous report that sorbitol binds more strongly than mannitol (Sandri et al., 2006), and with the lower solubility of mannitol ( $\approx 180$  g/L).

Although the optimal volume of wetting agent for extrusion of MCC-based wet masses is usually the volume affording maximum torque (Alvarez et al., 2002), both sorbitol/MCC and mannitol/MCC mixtures were clearly overwetted by volumes as large as  $W(T_{\max})$ ; attempts to spheronize extrudates of wet masses with these wetting volumes resulted in massive bead aggregation. Wetting volumes were therefore optimized in preliminary experiments to afford extrudates that could be spheronized to adequate circularities without excessive agglomeration or erosive losses. Like  $W(T_{\max})$ , the optimized volumes  $W_{\text{opt}}$  (Tables 1 and 2) fell linearly with increasing polyol content at a rate that was almost twice as high for sorbitol as for mannitol:  $W_{\text{opt}} [\text{mL/g}] = 0.97 - 0.0179 \cdot \text{Sorb} [\%]$  ( $R^2 = 0.98$ );  $W_{\text{opt}} [\text{mL/g}] = 0.90 - 0.0094 \cdot \text{Mann} [\%]$  ( $R^2 = 0.96$ ). For the highest polyol contents, little changes in the water content (optimal value  $\pm 0.03$  mL/g) led to agglomeration during spheronization due to overwetting, or to pellets of marked fragility and/or erodibility. Note that 90% mannitol pellets without any MCC were also mechanically too weak for evaluation, while sorbitol/MCC extrudates with more than 50% of sorbitol underwent massive aggregation during spheronization even with water contents as low as 0.1 mL/g.

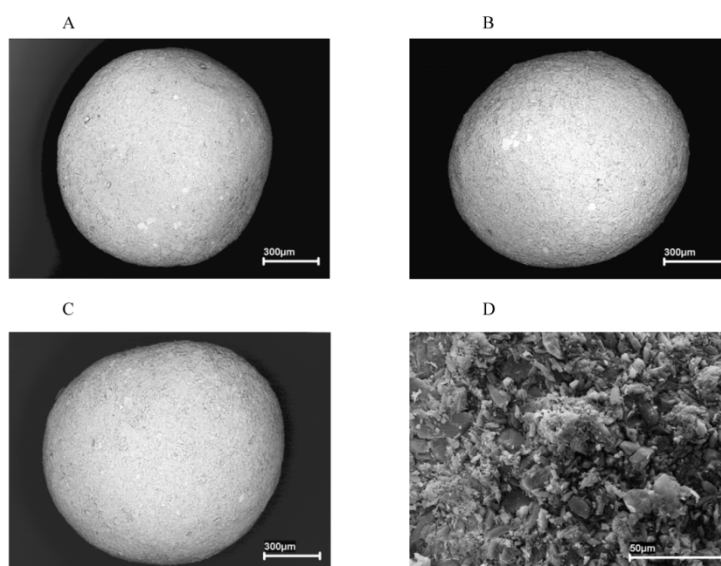
Tables 1 and 2 list the experimental results for the mannitol/MCC and sorbitol/MCC formulations prepared using the optimized wetting volumes. All these formulations had satisfactory circularities (0.940-0.986), friabilities ( $\leq 0.2\%$ ) and compressibilities (1.95-6.66%).

Increasing the proportion of sorbitol or mannitol tended to increase mean pellet size, at least at higher substitute proportions, due to agglomeration during the spheronization stage, probably because the drastic reductions in wetting volume resulted in surface fluid on extrudates being more viscous and stickier;

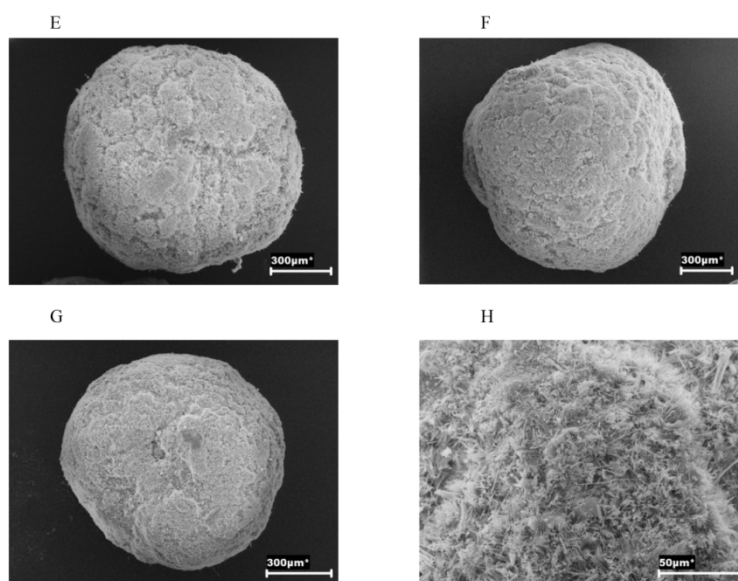
mean particle size was  $> 1$  mm for all three 80% mannitol formulations, and  $> 0.9$  mm for all three 50% sorbitol formulations. Size increases of similar origin have been observed when MCC is replaced by lactose (Wan et al., 1993; Sinha et al., 2005). Sorbitol or mannitol particle size had no significant influence on pellet size, whereas in some studies an increase in the size of spheronized lactose/MCC pellets with increasing lactose particle size has been observed (Wan et al., 1993), although not in others (Lustig-Gustafsson et al., 1999).

Mannitol/MCC pellets had rather better circularities than sorbitol/MCC pellets, but in neither case was circularity significantly affected by either particle size or the proportion of polyol whereas Wan *et al.* (Wan et al., 1993) did observe some influence of these variables on the circularity of lactose/MCC pellets. Compressibility decreased with increasing mannitol content, but was unchanged, or tended to increase slightly, as sorbitol content increased, with the result that the pellets with the greatest polyol contents had in one case (mannitol) the best compressibility for flow purposes, and in the other (sorbitol) the worst. Mannitol/MCC pellets with the greatest viable mannitol content were also smoother than sorbitol/MCC pellets with the greatest viable sorbitol content (Figs. 3 and 4).

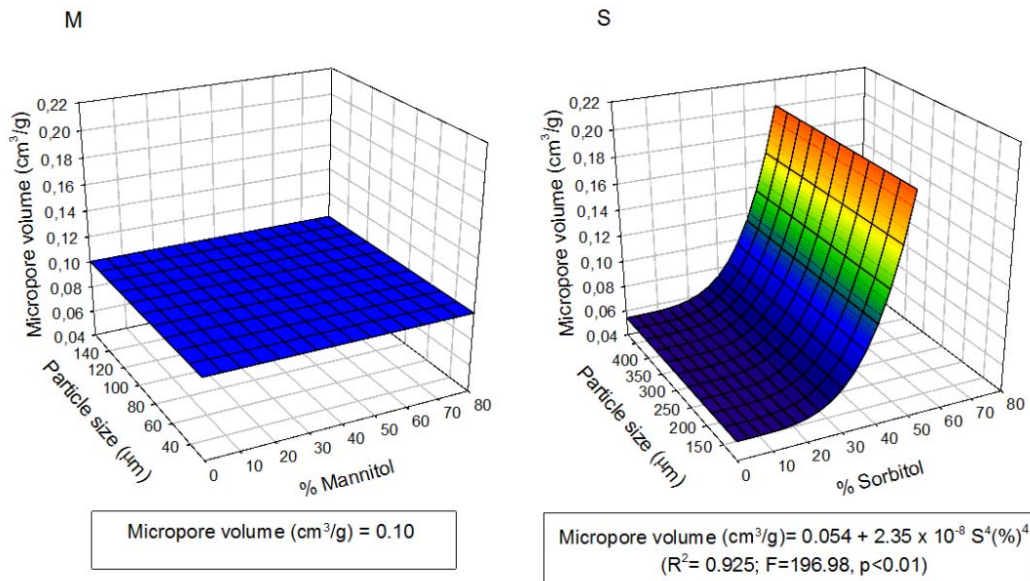
Polyol particle size influenced the micropore volume of neither mannitol/MCC pellets nor sorbitol/MCC pellets, but whereas the micropore volume of mannitol/MCC pellets was not affected by mannitol content either, that of sorbitol/MCC pellets increased as the fourth power of sorbitol content (Fig. 5).



**Figure 3.** SEM photomicrograph of 80%/10%/10% mannitol/MCC/hydrochlorothiazide pellets formulated with mannitol of nominal particle sizes 25 μm (A), 50 μm (B), and 160 μm (C). D: detail of the surface of pellet A.

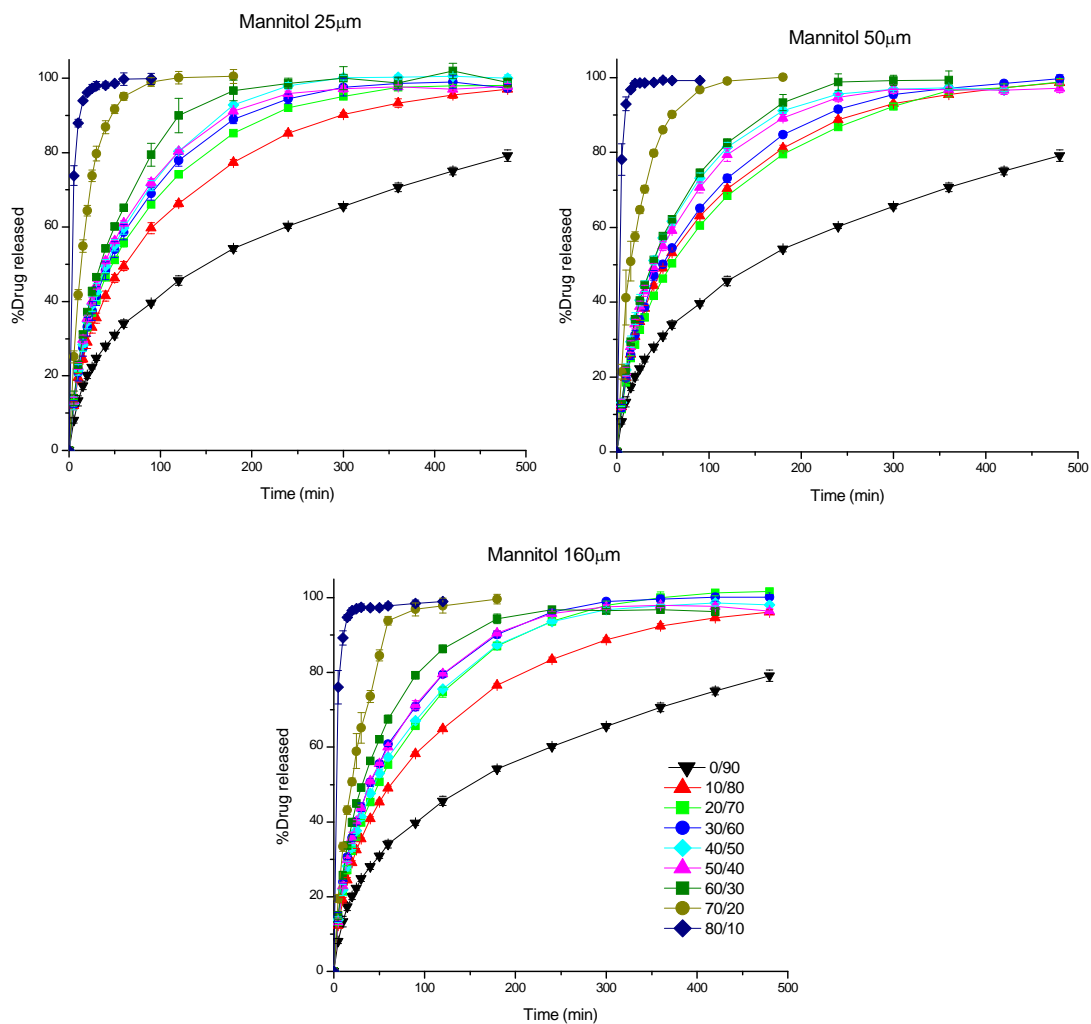


**Figure 4.** SEM photomicrograph of 50%/40%/10% sorbitol/MCC/hydrochlorothiazide pellets formulated with sorbitol of nominal particle sizes 110 μm (A), 180 μm (B), and 480 μm (C). D: detail of the surface of pellet A.

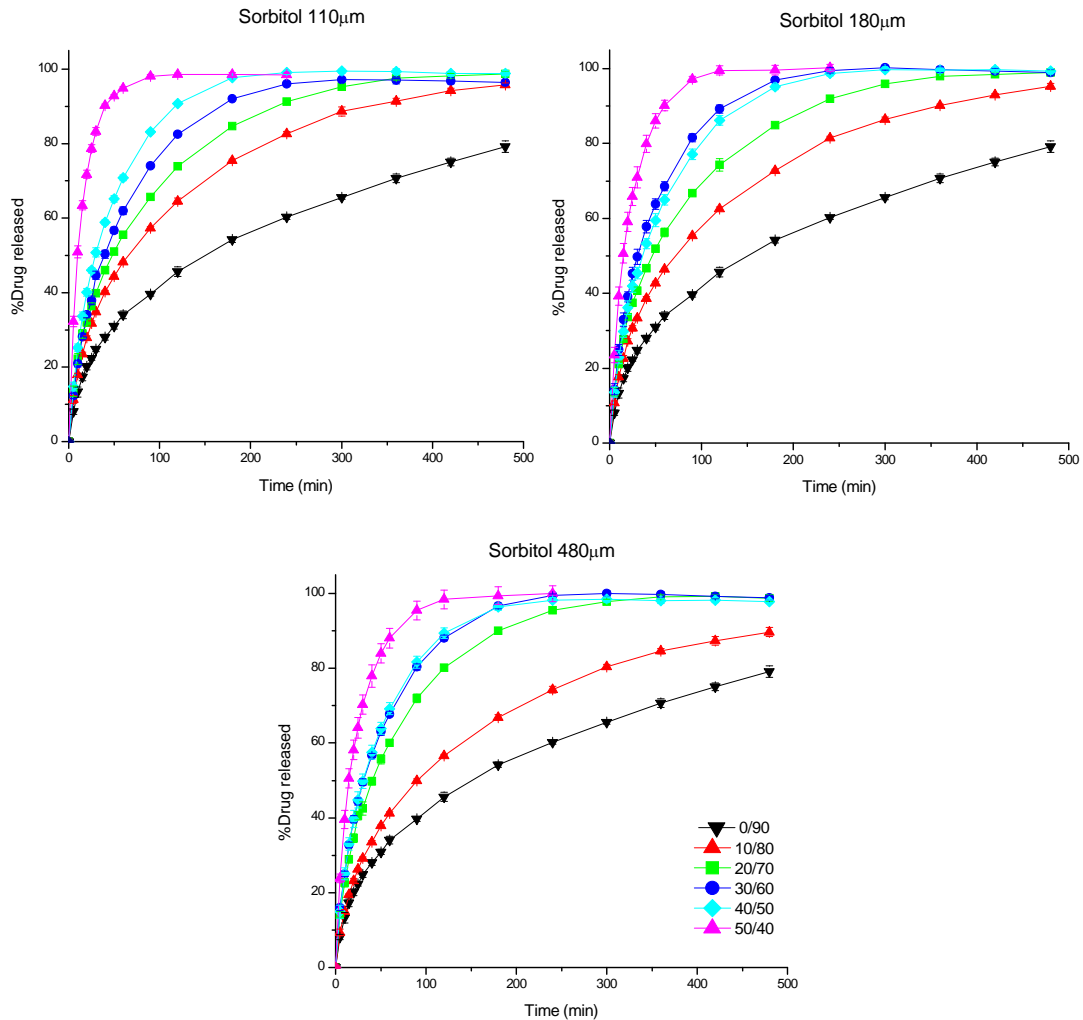


**Figure 5.** Response surfaces fitted to the micropore volume data for the formulations containing mannitol (M) and sorbitol (S).

Hydrochlorothiazide was released from all the mixed-excipient formulations more rapidly than from purely MCC-based pellets (Figs. 6 and 7), probably because the dissolution of the polyol created a more open porous structure. This interpretation is supported by the kinetic results: increasing polyol content increased the Weibull shape parameter  $b$  from 0.68 to 0.86 in the case of sorbitol and from 0.69 to 0.97 in the case of mannitol, reflecting a transition from a release rate limited by diffusion through the pellet micropore structure to an almost first-order (free release) process (Dokoumetzidis et al., 2006). Nevertheless, release profiles covered a wide range of HCT dissolution rates (Figs. 6 and 7).



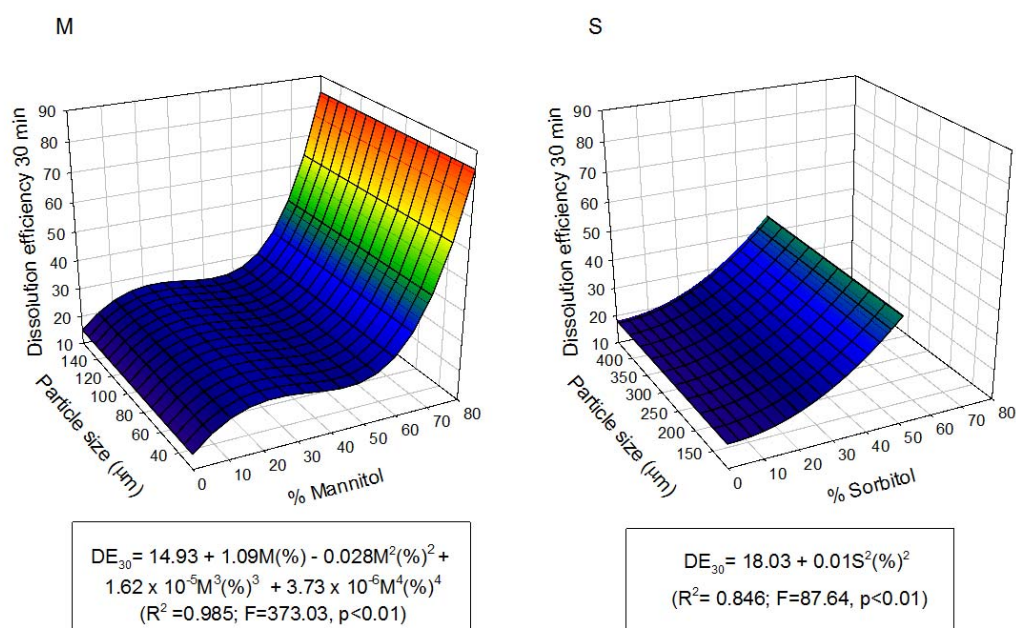
**Figure 6.** Cumulative dissolution of hydrochlorothiazide from mannitol/MCC formulations (means of 6 replicate experiments for each formulation; whiskers indicate SDs). Key format: %mannitol/%MCC.



**Figure 7.** Cumulative dissolution of hydrochlorothiazide from sorbitol/MCC formulations (means of 6 replicate experiments for each formulation; whiskers indicate SDs). Key format: %sorbitol/%MCC.

Polyol content is thus a versatile parameter for manipulation of the time span of drug release. Very roughly, the effect of progressive MCC substitution on release profiles was the same with both polyols: a significant initial increase in drug release was followed by a region in which release was relatively insensitive to

polyol level, after which release again increased rapidly with polyol content. However, whereas for sorbitol the insensitive segment of this sequence was quite short and late (30-40%), and was not apparent at all for the smallest particle size, for mannitol it started earlier and was much more extensive. As a result, the response surface for  $DE_{0-30}$  was a rising quadratic function of polyol level in the case of sorbitol, whereas in the case of mannitol it showed a flat region between polyol levels of 20% and 60% (Fig. 8).



**Figure 8.** Response surfaces fitted to the  $DE_{0-30}$  data for the formulations containing mannitol (M) and sorbitol (S).

Polyol particle size had no significant ( $p < 0.05$ ) influence in either case, in contrast to the behaviour of lactose/MCC pellets reported by Hasznos (Hasznos, 1998), who attributed the observed relationship to an influence of lactose particle size on capacity for pore formation.

It is illustrative of the above differences in drug release behaviour that although the two kinds of pellet released similar quantities of drug at polyol levels

of 20-40%, there was considerably greater release from 50% sorbitol pellets than from 50% mannitol pellets ( $DE_{0-30} = 44-56\%$  as against 26-27%), no doubt partly due to the greater water-solubility of sorbitol and partly to the greater porosity of sorbitol/MCC pellets at this polyol level (Fig. 3). Even faster release was achieved by 80% mannitol pellets ( $DE_{0-30} = 82-87\%$ ), which were the only formulations to undergo complete, rapid disintegration.

## **Conclusions**

Sorbitol/MCC and mannitol/MCC pellets with a 10% load of the poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide and with sorbitol or mannitol contents of up to 50% and 80%, respectively, have satisfactory morphological, mechanical and flow characteristics and a wide range of drug release profiles in water, allowing the rate of drug release into aqueous media to be controlled by manipulation of sorbitol or mannitol content. Pellets with a 50% sorbitol content release hydrochlorothiazide faster than pellets with a 50% mannitol content because of their greater porosity and the greater solubility of sorbitol in water. Fastest release is from pellets with an 80% mannitol content, which rapidly undergo complete disintegration.

## **Acknowledgements**

This work was supported by grant 07CSA006203PR from the CII (Xunta de Galicia). We also thank Roquette Laisa España, S.A. (Spain) for the generous gift of samples of mannitol.

## **Declaration of interest:**

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.



## References

- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. and Martinez-Pacheco, R. "Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(4) (2002) 451-456.
- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. and Martinez-Pacheco, R. "Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **55**(3) (2003) 291-295.
- Baert, L., Fanara, D., Remon, J. P. and Massart, D. "Correlation of extrusion forces, raw-materials and sphere characteristics." Journal of Pharmacy and Pharmacology **44**(8) (1992) 676-678.
- Dokoumetzidis, A., Papadopoulou, V. and Macheras, P. "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function." Pharmaceutical Research **23**(2) (2006) 256-261.
- Dukic-Ott, A., Mens, R. et al. "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **66**(1) (2007a) 83-94.
- Dukic-Ott, A., Remon, J. P., Foreman, P. and Vervaet, C. "Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **67**(3) (2007b) 715-724.
- Dyer, A. M., Khan, K. A. and Aulton, M. E. "Effect of the drying method on the mechanical and drug-release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(20) (1994) 3045-3068.

- Exner, H. E. and Linck, E. "Image analysis for characterization of size-distribution and shape-distribution of lead powders." Powder Metallurgy International **9**(3) (1977) 131-133.
- Fayed, F. M. and Otten, L. Handbook of Powder Science and Technology. Van Nostrand Reinhold, New York (1984).
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The effect of lactose particle-size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixtures." Journal of Pharmacy and Pharmacology **41**(4) (1989) 217-221.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The influence of lactose particle-size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992) 205-224.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The influence of moisture-content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **97**(1-3) (1993) 79-92.
- Hasznos, L. "The effect of drug load, type of microcrystalline cellulose and lactose particle size on selected pellet characteristics." Pharmazie **53**(6) (1998) 423-423.
- Howard, M. A., Neau, S. H. and Sack, M. J. "PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC." International Journal of Pharmaceutics **307**(1) (2006) 66-76.
- Iyer, R. M., Augsburger, L. L., Pope, D. G. and Shah, R. D. "Extrusion/spheronization-effect of moisture content and spheronization time on pellet characteristics." Pharmaceutical Development and Technology **1**(4) (1996) 325-331.
- Khan, K. A. and Rhodes, C. T. "Effect of compaction pressure on dissolution efficiency of some direct compression systems." Pharmaceutica Acta Helveticae **47**(10) (1972) 594-607.

- Ku, C. C., Joshi, Y. M., Bergum, J. S. and Jain, N. B. "Bead manufacture by extrusion spheronization - A statistical design for process optimization." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(13) (1993) 1505-1519.
- Lindner, H. and Kleinebudde, P. "Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion spheronization." Journal of Pharmacy and Pharmacology **46**(1) (1994) 2-7.
- Lustig-Gustafsson, C., Johal, H. K., Podczeczek, F. and Newton, J. M. "The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronisation." European Journal of Pharmaceutical Sciences **8**(2) (1999) 147-152.
- Millili, G. P. and Schwartz, J. B. "The strength of microcrystalline cellulose pellets - the effect of granulating with water ethanol mixtures." Drug Development and Industrial Pharmacy **16**(8) (1990) 1411-1426.
- Pinto, J. F., Buckton, G. and Newton, J. M. "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **83**(1-3) (1992) 187-196.
- Sandri, G., Maria, C. B., Ferrari, F., Rossi, S. and Caramella, C. "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies." American Journal of Drug Delivery **4**(2006) 249-262.
- Schroder, M. and Kleinebudde, P. "Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **41**(6) (1995) 382-387.
- Shah, R. D., Kabadi, M., Pope, D. G. and Augsburger, L. L. "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process .2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **12**(4) (1995) 496-507.

- Sinha, V. R., Kumria, R. and Agrawal, M. K. "Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization." Current Drug Delivery **2**(1) (2005) 1-8.
- Sousa, J. J., Sousa, A., Podczek, F. and Newton, J. M. "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization." International Journal of Pharmaceutics **232**(1-2) (2002) 91-106.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. and Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Svarovsky, L. Powder Testing Guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders. Elsevier Applied Science, London (1987).
- Tho, I., Sande, S. A. and Kleinebudde, P. "Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **56**(3) (2003) 371-380.
- Thommes, M. and Kleinebudde, P. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63**(1) (2006) 59-67.
- Vervaet, C., Baert, L. and Remon, J. P. "Enhancement of in-vitro drug-release by using polyethylene-glycol-400 and peg-40 hydrogenated castor-oil in pellets made by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **108**(3) (1994) 207-212.
- Wan, L. S. C., Heng, P. W. S. and Liew, C. V. "Spheronization conditions on spheroid shape and size." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 59-65.
- Yalkowsky, S. H. and He, Y. Handbook of aqueous solubility data. CRC Press, Boca Raton (2003).

## **CAPITULO 2.**

**A comparison of chitosan-silica and sodium starch glycolate as disintegrants  
for spheronized extruded microcrystalline cellulose pellets**



## **Abstract**

Chitosan-silica (C-S) has recently been proposed as a pharmaceutical disintegrant. In this study we compared it with a 1:1 physical mixture of chitosan and silica (C/S), and with the widely used commercial disintegrant sodium starch glycolate (SSG), as regards its behaviour in spheronized extruded pellets of microcrystalline cellulose (MCC) containing hydrochlorothiazide as a typical poorly water-soluble drug. In all three cases, possible synergism between the disintegrant (0-5%) and sorbitol (0-50%) was also evaluated. All the formulations examined exhibited appropriate morphology and had satisfactory mechanical and flow properties. Drug release depended mainly on sorbitol content, but C-S accelerated drug release at all sorbitol levels (fastest release was from 50% sorbitol pellets with C-S, which disintegrated), whereas C/S only accelerated release from 50% sorbitol pellets, and SSG depressed release from 50% sorbitol pellets.

**Keywords:** Chitosan-silica, sodium starch glycolate, pellet, MCC, disintegrant, drug release

## **Introduction**

Due to the plasticity and cohesiveness of wet microcrystalline cellulose (MCC) (Fielden et al., 1992; Shah et al., 1995), this is the most widely used excipient for the production of pellets by extrusion-spheronization (Fielden et al., 1988). However, the reluctance of MCC pellets to disintegrate in aqueous media results in slow drug release, especially in the case of poorly water-soluble drugs (Pinto et al., 1992). Therefore, various alternatives to MCC have been put forward for extrusion-spheronization pellets (Dukic-Ott et al., 2009; Verheyen et al., 2009). A possible solution to the problem, which has so far received little attention, is the

incorporation of disintegrants in MCC-based pellets (Lovgren and Bogentoft, 1981; Schroder and Kleinebudde, 1995; Neumerkel et al., 1999; Kristensen et al., 2002; Souto et al., 2005).

Currently, the most widely used disintegrants, especially for tablets, are sodium starch glycolate, crosslinked sodium carboxymethylcellulose, and crosslinked polyvinylpyrrolidone. These agents are sometimes referred to as “superdisintegrants” due to the relatively low concentrations at which they are effective in solid dosage forms (Augsburger et al., 2007) and to their ability to bring about disintegration in very low volumes of liquid, thus they have commonly been used in so-called “flash-melt” orodispersable tablets (Sandri et al., 2006). In spite of these properties, they seem to be less effective in multi-particle dosage forms, although the available data are relatively scant and somewhat contradictory (Lovgren and Bogentoft, 1981; Neumerkel et al., 1999; Kristensen et al., 2002). In particular, they have been reported not to achieve the disintegration of spheronized extruded MCC pellets (Schroder and Kleinebudde, 1995; Souto et al., 2005), apparently because they hinder the uptake of water in formulations produced by wet granulation (Zhao and Augsburger, 2006).

It has recently been reported that a novel tablet disintegrant formed by coprecipitation of chitosan and silica is superior to the “superdisintegrants” mentioned above (El-Barghouthi et al., 2008). In the work described here we compared chitosan-silica (C-S) with sodium starch glycolate (SSG) with regards to their behaviour in MCC-based pellets formed by extrusion-spheronization; We evaluated the behaviour of coprecipitated chitosan-silica with that of a 1:1 (*w/w*) physical mixture of chitosan and silica (C/S); and we investigated the effect of adding the water-soluble excipient sorbitol (Johnson et al., 1991). Evaluation was in terms of the morphology, microstructure and mechanical properties of the pellets, and release of the poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide.



## **Materials and methods**

### ***Materials***

*Excipients:* microcrystalline cellulose (Avicel<sup>®</sup> PH 101, lot 912050001, from FMC BioPolymer); sorbitol (Neosorb<sup>®</sup> P60, lot E834A, from Roquette Laisa España S.A.); sodium starch glycolate (Explotab<sup>®</sup>, lot E4814X, from JRS Pharma); chitosan 150,000 Da, 95% deacetylated (from Qingdao Milestone Biotech Co. Ltd.); colloidal silica (Aerosil<sup>®</sup> 200 VV Pharma, lot 1323102, from Evonik Industries).

*Active principle:* hydrochlorothiazide (from Guinama, Spain, lot 939190004).

### ***Methods***

#### **Formulations**

The formulations containing each disintegrant (SSG, C-S or C/S) conformed to a 3 × 3 factorial design, being 0%, 2.5% or 5% disintegrant, 0%, 20% or 50% sorbitol, 10% hydrochlorothiazide, and the rest MCC (Tables 1-3).

#### **Preparation of chitosan-silica**

Following El-Barghouthi et al. (2008), 500 g of chitosan was suspended in 1 L of 2 M HCl, and 500 g of colloidal silica in 1 L of 2 M NaOH. To the latter suspension were added, under stirring, 1 L of distilled water, followed, over 1 h, by the chitosan suspension and, simultaneously, concentrated HCl solution (to keep pH below 6.5). The resulting coprecipitate was filtered out, washed with distilled water, dried in an oven at 90°C, and passed through a sieve with 0.5 mm meshes.

**Table 1.** Characteristics of MCC-based pellets containing sodium starch glycolate (SSG) and/or sorbitol (Sorb). All formulations included 10% hydrochlorothiazide. Standard deviations are shown in parentheses.

% Sorb	% SSG	% MCC	Wetting agent volume (mL/g)	Pellet size* ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Friability (%)	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Drug released in 60 min (%)
0	0	90	1	$782 \pm 112$	$0.969 (2.2 \times 10^{-2})$	0	3.01 (1.42)	$0.0629 (6.3 \times 10^{-3})$	34.04
0	2.5	87.5	1	$885 \pm 165$	$0.971 (2.6 \times 10^{-2})$	0	2.13 (0.17)	$0.1506 (7.8 \times 10^{-4})$	34.54
0	5	85	1	$900 \pm 182$	$0.955 (3.9 \times 10^{-2})$	0	3.95 (1.28)	$0.2012 (1.4 \times 10^{-3})$	40.22
20	0	70	0.60	$796 \pm 132$	$0.954 (2.7 \times 10^{-2})$	0	3.50 (0.78)	$0.0621 (3.1 \times 10^{-3})$	56.25
20	2.5	67.5	0.60	$836 \pm 175$	$0.962 (3.1 \times 10^{-2})$	0	2.79 (1.06)	$0.1124 (1.8 \times 10^{-3})$	55.8
20	5	65	0.60	$1013 \pm 206$	$0.953 (3.9 \times 10^{-2})$	0.05	10.58 (0.58)	$0.2060 (2.3 \times 10^{-2})$	52.12
50	0	40	0.15	$945 \pm 276$	$0.949 (3.7 \times 10^{-2})$	0	5.37 (0.39)	$0.1936 (2.7 \times 10^{-2})$	90.2
50	2.5	37.5	0.15	$1037 \pm 346$	$0.935 (4.5 \times 10^{-2})$	0	6.61 (1.27)	$0.2586 (1.1 \times 10^{-2})$	83.72
50	5	35	0.15	$1106 \pm 293$	$0.929 (4.4 \times 10^{-2})$	0	5.76 (0.30)	$0.2550 (2.1 \times 10^{-2})$	82.28

\* Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted normal distribution.

**Table 2.** Characteristics of MCC-based pellets containing coprecipitated chitosan-silica (C-S) and/or sorbitol (Sorb). All formulations included 10% hydrochlorothiazide. Standard deviations are shown in parentheses.

% Sorb	% C-S	% MCC	Wetting agent volume (mL/g)	Pellet size* ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Friability (%)	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Drug released in 60 min (%)
0	0	90	1	782 $\pm$ 112	0.969 ( $2.2 \times 10^{-2}$ )	0	3.01 (1.42)	0.0629 ( $6.3 \times 10^{-3}$ )	34.04
0	2.5	87.5	0.95	600 $\pm$ 120	0.959 ( $4.0 \times 10^{-2}$ )	0	2.71 (0.47)	0.0849 ( $1.2 \times 10^{-3}$ )	46.15
0	5	85	0.95	688 $\pm$ 123	0.975 ( $2.4 \times 10^{-2}$ )	0	4.78 (0.58)	0.0983 ( $1.4 \times 10^{-4}$ )	45.37
20	0	70	0.60	796 $\pm$ 132	0.954 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	0	3.50 (0.78)	0.0621 ( $3.1 \times 10^{-3}$ )	56.25
20	2.5	67.5	0.60	694 $\pm$ 163	0.963 ( $3.1 \times 10^{-2}$ )	0	3.36 (2.65)	0.0788 ( $3.2 \times 10^{-3}$ )	69.36
20	5	65	0.60	727 $\pm$ 166	0.971 ( $3.0 \times 10^{-2}$ )	0	2.92 (1.79)	0.0813 ( $6.0 \times 10^{-4}$ )	78.43
50	0	40	0.15	945 $\pm$ 276	0.949 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	0	5.37 (0.39)	0.1936 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	90.2
50	2.5	37.5	0.15	835 $\pm$ 261	0.942 ( $4.3 \times 10^{-2}$ )	0	5.68 (0.12)	0.2164 ( $9.1 \times 10^{-3}$ )	97.74
50	5	35	0.15	913 $\pm$ 273	0.937 ( $4.1 \times 10^{-2}$ )	0	5.25 (0.03)	0.2223 ( $2.0 \times 10^{-3}$ )	97.69

\* Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted normal distribution.

**Table 3.** Characteristics of MCC-based pellets containing sorbitol (Sorb) and/or 1:1 physical mixture of chitosan and silica (C/S). All formulations included 10% hydrochlorothiazide. Standard deviations are shown in parentheses.

% Sorb	% C/S	% MCC	Wetting agent volume (mL/g)	Pellet size* ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Friability (%)	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Drug released in 60 min (%)
0	0	90	1	782 $\pm$ 112	0.969 ( $2.2 \times 10^{-2}$ )	0	3.01 (1.42)	0.0629 ( $6.3 \times 10^{-3}$ )	34.04
0	2.5	87.5	0.95	797 $\pm$ 128	0.979 ( $2.4 \times 10^{-2}$ )	0	4.20 (0.20)	0.0773 ( $6.7 \times 10^{-4}$ )	32.93
0	5	85	0.95	747 $\pm$ 129	0.976 ( $2.6 \times 10^{-2}$ )	0	4.10 (1.50)	0.0900 ( $4.1 \times 10^{-3}$ )	34.68
20	0	70	0.60	796 $\pm$ 132	0.954 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	0	3.50 (0.78)	0.0621 ( $3.1 \times 10^{-3}$ )	56.25
20	2.5	67.5	0.60	882 $\pm$ 154	0.975 ( $2.3 \times 10^{-2}$ )	0	2.20 (0.74)	0.0641 ( $2.5 \times 10^{-3}$ )	50.62
20	5	65	0.60	1002 $\pm$ 167	0.965 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	0	2.36 (0.49)	0.0777 ( $4.2 \times 10^{-3}$ )	49.94
50	0	40	0.15	945 $\pm$ 276	0.949 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	0	5.37 (0.39)	0.1936 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	90.2
50	2.5	37.5	0.15	957 $\pm$ 335	0.932 ( $4.8 \times 10^{-2}$ )	0	3.19 (0.31)	0.1827 ( $8.5 \times 10^{-3}$ )	92.92
50	5	35	0.15	970 $\pm$ 272	0.930 ( $4.8 \times 10^{-2}$ )	0	3.41 (0.15)	0.1645 ( $1.8 \times 10^{-2}$ )	97.00

\* Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted normal distribution.

### Preparation of pellets

MCC, disintegrant(s) and active principle were mixed dry in a Turbula<sup>®</sup> T2C mixer (15 min, 30 rpm); The mixture was moistened with water in a Kenwood<sup>®</sup> planetary mixer (10 min, 44 rpm; for wetting volumes see Tables 1-3); and the wet mass was extruded through 1 mm meshes in a Caleva<sup>®</sup> 25 extruder (60 rpm), and then spheronized in a Caleva<sup>®</sup> 120 apparatus using a friction plate 12 cm in diameter with grooves 1 mm deep (10 min, 1200 rpm). The resulting pellets were dried for 24 h in a forced air oven at 40°C. The wetting volumes were optimized to maximize the yield of pellets sized 0.75-1.25 mm.

### Characterization of pellets

The pellets of the various formulations (Tables 1–3) were characterized as follows.

*Morphology.* Pellet size and shape were evaluated using an Olympus SZ-CTV optical stereomicroscope connected to a JVC TK-S350 video camera. At least 600 pellets of each formulation were sized in terms of the mean of four Feret diameters measured in different directions, and their circularity was calculated as  $4\pi A/p^2$ , where  $A$  is the area of the projection of the pellet on the horizontal plane and  $p$  is the length of the perimeter of this area (Exner and Linck, 1977). For each formulation, the size distribution was Gaussian. Photomicrographs were taken using a 435VP scanning electron microscope (from LEO, Cambridge, UK).

*Porosity.* Mercury intrusion porosimetry was performed over the pressure range 0.01-14.00 MPa using an Autopore IV 9500 apparatus (Micromeritics, Norcross, Georgia, USA). Micropore volume was calculated as the total volume of pores larger than 0.1  $\mu\text{m}$  in diameter. Two replicate determinations were carried out.

*Compressibility.* Compressibility  $C$  was calculated from bulk densities measured before ( $d_i$ ) and after ( $d_f$ ) tapping in a PT-E powder tester (Hosokawa,

Osaka, Japan) operated for 20 min at 50 taps/min, and was expressed as a percentage of final density:  $C = 100(d_f - d_i)/d_f$  (Fayed and Otten, 1984; Svarovsky, 1987). Two replicate determinations were carried out.

*Friability.* In each test, 20 g of pellets and 30 g of glass beads 4 mm in diameter were tumbled in a TAB apparatus (Erweka, Hensenstamm, Germany) operated for 30 min at 20 rpm. Friability was defined as the weight of pellet fragments sized less than 0.25 mm, expressed as a percentage of total pellet weight.

*Dissolution rate.* Dissolution profiles were constructed in accordance with the USP protocol using a DT-6 USP 29 type II apparatus (Turu Grau, Barcelona, Spain). In each assay, a 200 mg sample of pellets was stirred at a paddle speed of 50 rpm in 900 mL of 0.1 N HCl at 37°C, and the hydrochlorothiazide content of the medium was determined periodically by measuring absorbance at 272 nm in an Agilent 8453 UV spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of the percentage of drug released within 1 hour ( $D_{60}$ ). Six replicate profiles were constructed for each formulation.

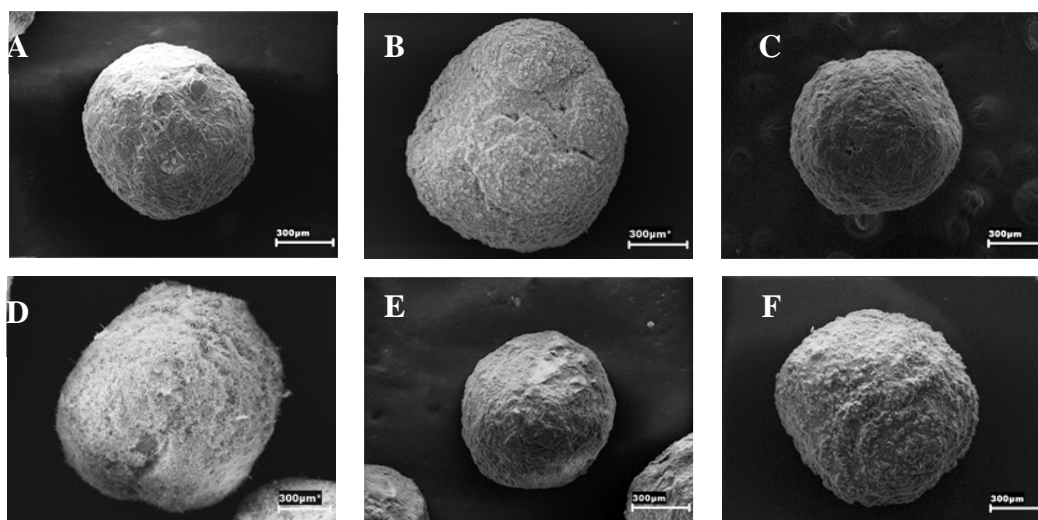
### **Statistical analysis**

For each disintegrant, the experimental assay was adapted to the structure of a two factorial experimental design -disintegrant content (D) and sorbitol content (S)- with three levels each. A stepwise multiple regression was used to quantify the effects of all variables under study on the properties of the pellets and to construct the corresponding response surfaces (SPSS, v.14)

### **Results and discussion**

Tables 1-3 show the results obtained in the characterization of the formulations under study. Experimental data in the tables show that the optimal volume of wetting agent for extrusion decreased as sorbitol content rose (as in a previous

study of sorbitol in MCC-based pellets) (Goyanes et al., 2010), but was unaffected by disintegrants except for a slight (5%) decrease in formulations with disintegrant but not with sorbitol. With these wetting volumes, no formulation suffered excessive aggregation or erosion during pellet spheronization, and all exhibited satisfactory morphological, mechanical and flow characteristics, with negligible friability ( $\leq 0.05\%$  in all cases) and low compressibility. Within this general uniformity, it may be noted that mean Feret diameter increased slightly with sorbitol content and with SSG content; and that, in keeping with the findings of Goyanes et al. (2010), sorbitol also slightly decreased circularity and increased the surface roughness visible in photomicrographs (Fig. 1).

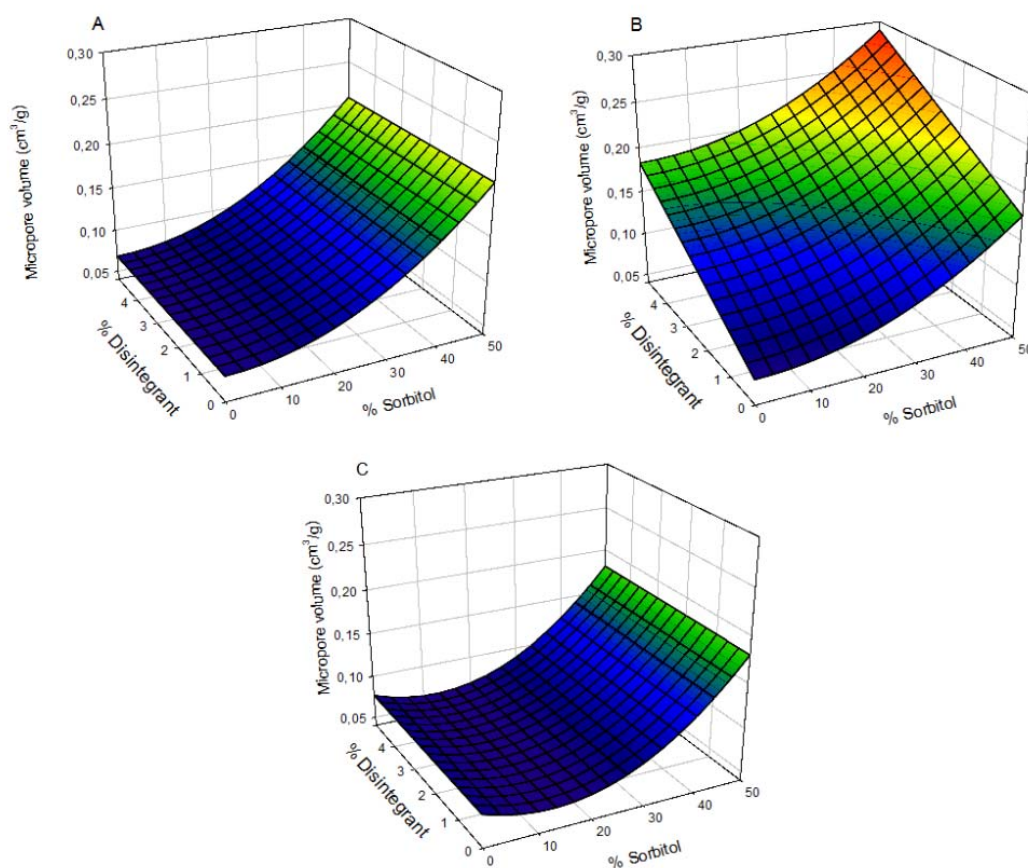


**Figure 1.** Scanning electron micrographs of formulations containing 5% of coprecipitated chitosan-silica (A, B), 5% of sodium starch glycolate (C, D), or 5% of a 1:1 physical mixture of chitosan and silica (E, F). Formulations A, C and E had no sorbitol, and formulations B, D and F a sorbitol content of 50%.

On the other hand neither of these properties was significantly affected by the presence of C-S or C/S. The aforesaid increase in pellet roughness may possibly explain the slight increase in compressibility -with the corresponding decline in

the flow properties- which accompanies increasing sorbitol content in the absence of disintegrants.

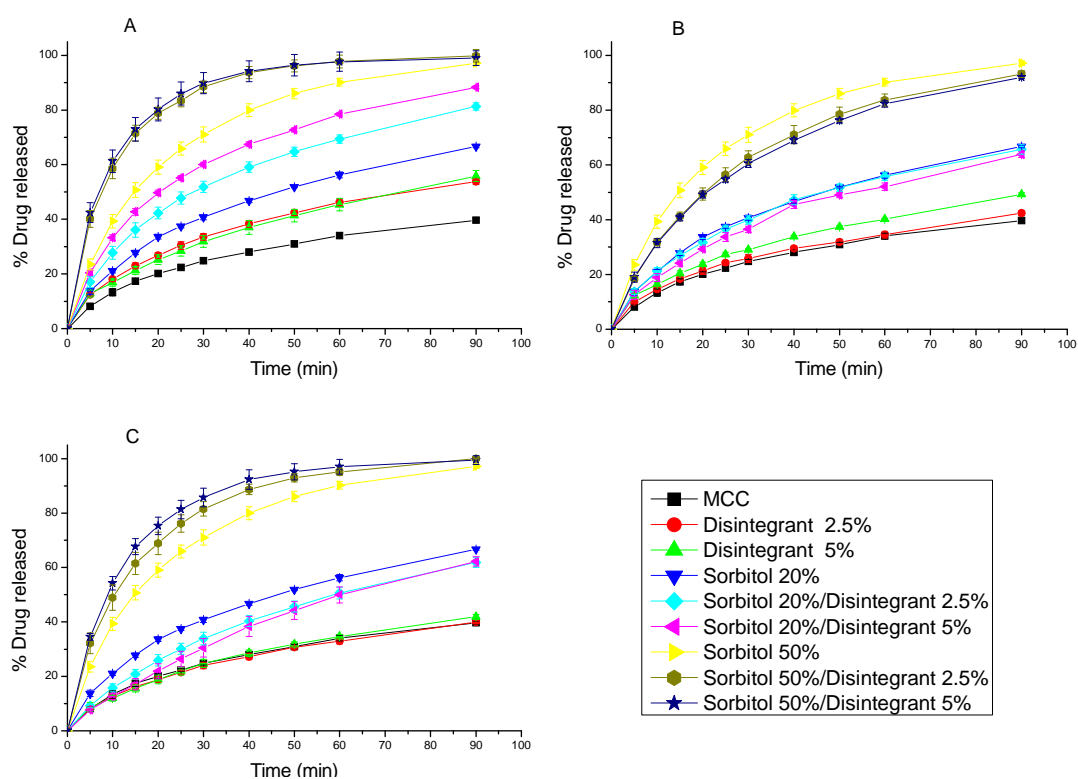
The observation of the response surfaces for the micropore volume parameter allows us to conclude that the Micropore volume  $MV$  increases in all formulations with increasing the sorbitol content (see Tables 1-3 and Figure 2).



**Figure 2.** Response surfaces for pellet micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) as a function of sorbitol content and disintegrant content for MCC-based pellets containing coprecipitated chitosan-silica (A), sodium starch glycolate (B) or a 1:1 physical mixture of chitosan and silica (C).

This aspect has already been observed in a previous study (Goyanes et al., 2010). Regarding the influence of the disintegrants evaluated in the micropore volume it has been observed that the presence of C-S or C / S does not affect the porosity.

The equations adjusted by stepwise multiple regression for formulations incorporating the coprecipitate C-S [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.068 + 5.6 \times 10^{-5} S^2$ ;  $R^2 = 0.926$ ] or the physical mixture C/S [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.077 + 2.1 \times 10^{-3} S + 8.36 \times 10^{-5} S^2$ ;  $R^2 = 0.961$ ] indicate that the micropore volume increases quadratically with the sorbitol content, but was unaffected by the disintegrant content. Only the presence of the disintegrant SSG significantly affected the porosity of the pellets [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.069 + 4.32 \times 10^{-5} S^2 + 0.023 D$ ;  $R^2 = 0.894$ ], increasing linearly with its content.

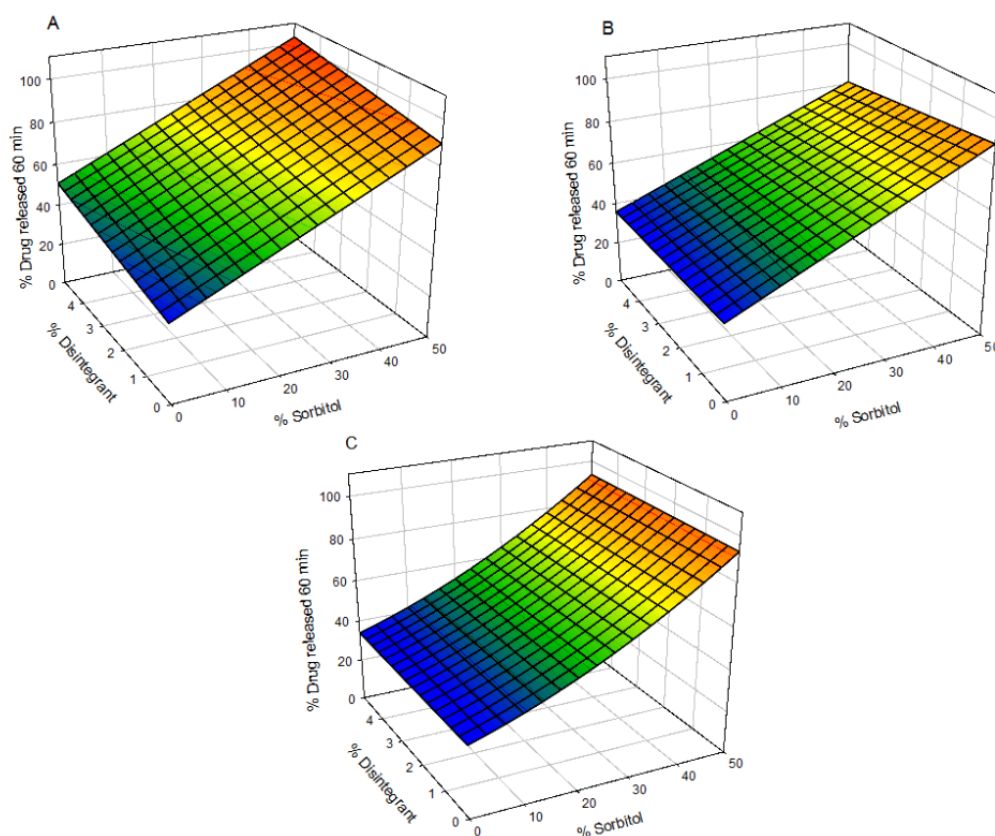


**Figure 3.** Dissolution profiles for the release of hydrochlorothiazide from MCC-based pellets containing coprecipitated chitosan-silica (A), sodium starch glycolate (B) or a 1:1 physical mixture of chitosan and silica (C). Means of 6 replicate experiments for each formulation; SDs are indicated by whiskers.



The average cumulative curves of HCT dissolution (Fig. 3) showed a wide range of drug release profiles obtained from the different formulations. The aforementioned diversity of the dissolution profile is reflected in the different values of  $D_{60}$  (Tables 1-3).

The response surfaces (Fig. 4) reveal several important facts from the point of view of the effects of the variables under study (disintegrant and sorbitol content) on the parameter  $D_{60}$ .



**Figure 4.** Response surfaces for  $D_{60}$  (percentage of drug released within 60 minutes in dissolution experiments) as a function of sorbitol content and disintegrant content for MCC-based pellets containing coprecipitated chitosan-silica (A), sodium starch glycolate (B) or a 1:1 physical mixture of chitosan and silica (C).

Therefore, it should be noted first that the presence of C-S increased the drug dissolution rate in all formulations of which it forms part. Furthermore, in formulations that incorporated 50% of sorbitol the presence of the disintegrant C-S allows a rapid and complete disintegration of the pellets. The effectiveness of disintegrant is not hampered by the presence of sorbitol. The equation [ $D_{60} = 36.92 + 1.05 S + 2.73 D; R^2 = 0.969$ ] also highlights the lack of interaction between the two variables, ie the additivity, without synergies or antagonisms, of the effects of the disintegrant and sorbitol content on the dissolution of HCT. These results for the sorbitol agree with those obtained in a previous study (Goyanes et al., 2010), in which significant increases were observed on the effectiveness of drug dissolution with increasing the sorbitol content in the pellets. The analysis of the effects of the incorporation of the physical mixture of C/S on  $D_{60}$  allows us to come to the conclusion that it has no significant effect on the HCT dissolution rate. Accordingly, the equation of the response surface for C/S [ $D_{60} = 33.88 + 0.74 S + 9.01 \times 10^{-3} S^2; R^2 = 0.991$ ] indicates only a quadratic effect of the sorbitol content. This highlights the importance of the co-precipitation process on the disintegrant efficiency of C-S, El-Barghouthi et al. (2008) attributed it to a physical coating of chitosan particles by silica.

The effectiveness of the commercial disintegrant SSG is very limited in whatever formulation of which it forms part. In fact, the effect of the incorporation of SSG on the parameter  $D_{60}$  is negative in formulations that include a sorbitol composition. The equation [ $D_{60} = 35.79 + 1.07 S - 3.30 \times 10^{-2} SD; R^2 = 0.991$ ] resulting in the corresponding response surface (Fig. 4.4.) leads us to the conclusion that the incorporation of SSG into sorbitol pellets during their composition, reduces the HCT dissolution rate because of an antagonistic effect, and the greater the sorbitol content incorporated to pellets is the more negative it is.

One possible explanation is that this net negative influence of SSG on the dissolution rate in the presence of sorbitol, in spite of the increasing micropore volume, could be attributed partly to the competition between the disintegrant and sorbitol for water (Lovgren and Bogentoft, 1981; Johnson et al., 1991; Augsburger et al., 2007), and partly to the hydration of SSG at the pellet surface forming a gel that hinders the penetration of water to more internal regions of the pellet (Levina and Rajabi-Siahboomi, 2004). This latter problem may not occur for C-S, which does not gel so readily as SSG (El-Barghouthi et al., 2008). On the contrary, the high hygroscopicity of C-S, together with its resistance to forming gel layers, favours the penetration of water within capillaries (El-Barghouthi et al., 2008). In formulations which contain sorbitol this release-promoting effect of the disintegrant C-S would be improved by facilitating the dissolution of sorbitol and the consequent weakening of the pellet structure (Cosijns et al., 2009). This would explain why in the present study the formulations containing C-S and sorbitol favoured faster drug release (Fig. 3) and the pellet disintegration when the sorbitol content is high.

In conclusion, all the formulations had adequate values of size and shape as well as high mechanical resistance and very good flow properties. The incorporation of any of the evaluated disintegrants to the pellet composition did not appreciably deteriorate these properties. In respect to the microstructural properties, only the addition of one of the disintegrants -SSG- is accompanied by significant increases on the pellets micropore volume. The release of hydrochlorothiazide from MCC-based pellets was accelerated by inclusion of 20-50% of sorbitol and was also slightly increased (additively with respect to sorbitol) by inclusion of 2.5-5.0% of coprecipitated chitosan-silica (C-S). In addition, pellets with C-S and 50% of sorbitol did disintegrate. The incorporation of the physical mixture of chitosan and silica had null effects on the drug dissolution rate. Finally, incorporation of Sodium starch

glycolate to pellets that include sorbitol in composition reduces the HTC dissolution rate.

### **Acknowledgements**

This work was supported by grant 07CSA006203PR from the CII (Xunta de Galicia). We also thank Roquette Laisa España, S.A. (Spain) and Evonik Industries for the generous gift of samples of sorbitol and colloidal silica.

### **Declaration of interest**

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

References

- Augsburger, L. L., Brzecko, A. W., Shah, U. S. and Hahn, H. A. Super Disintegrants: Characterization and Function. In: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Helthcare USA, New York.(2007) **3**:3553-3567.
- Cosijns, A., Nizet, D. et al. "Porous pellets as drug delivery system." Drug Development and Industrial Pharmacy **35**(6) (2009) 655-662.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon, J. P., Kleinebudde, P. and Vervaet, C. "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **71**(1) (2009) 38-46.
- El-Barghouthi, M., Eftaiha, A., Rashid, I., Al-Remawi, M. and Badwan, A. "A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicon dioxide." Drug Development and Industrial Pharmacy **34**(4) (2008) 373-383.
- Exner, H. E. and Linck, E. "Image analysis for characterization of size-distribution and shape-distribution of lead powders." Powder Metallurgy International **9**(3) (1977) 131-133.
- Fayed, F. M. and Otten, L. Handbook of Powder Science and Technology. Van Nostrand Reinhold, New York (1984)
- Fielden, K. E., Newton, J. M., Obrien, P. and Rowe, R. C. "Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose." Journal of Pharmacy and Pharmacology **40**(10) (1988) 674-678.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The influence of lactose particle-size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992) 205-224.

- Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based pellets prepared by extrusion-spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **15**(6) (2010) 626-635.
- Johnson, J. R., Wang, L. H., Gordon, M. S. and Chowhan, Z. T. "Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution." Journal of Pharmaceutical Sciences **80**(5) (1991) 469-471.
- Kristensen, J., Schaefer, T. and Kleinebudde, P. "Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(10) (2002) 1201-1212.
- Levina, M. and Rajabi-Siahboomi, A. R. "The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices." Journal of Pharmaceutical Sciences **93**(11) (2004) 2746-2754.
- Lovgren, K. and Bogentoft, C. "Influence of different disintegrants on dissolution rate and hardness of furosemide granules prepared by spheronization technique." Acta Pharmaceutica Suecica **18**(2) (1981) 108-109.
- Neumerkel, O., Sakr, A. and Suss, W. "Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release." Pharmazie **54**(11) (1999) 837-839.
- Pinto, J. F., Buckton, G. and Newton, J. M. "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **83**(1-3) (1992) 187-196.
- Sandri, G., Maria, C. B., Ferrari, F., Rossi, S. and Caramella, C. "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies." American Journal of Drug Delivery **4**(2006) 249-262.

- Schroder, M. and Kleinebudde, P. "Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **41**(6) (1995) 382-387.
- Shah, R. D., Kabadi, M., Pope, D. G. and Augsburger, L. L. "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process .2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **12**(4) (1995) 496-507.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. and Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Svarovsky, L. Powder Testing Guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders. Elsevier Applied Science, London (1987)
- Verheyen, P., Steffens, K. J. and Kleinebudde, P. "Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties." Drug Development and Industrial Pharmacy **35**(11) (2009) 1325-1332.
- Zhao, N. and Augsburger, L. L. "The influence of granulation on super disintegrant performance." Pharmaceutical Development and Technology **11**(1) (2006) 47-53.

## **CAPITULO 3.**

**Chitosan-kaolin coprecipitate as disintegrant in microcrystalline cellulose based pellets elaborated by extrusion-spheronization**





**Abstract**

The usefulness of a coprecipitate of chitosan and kaolin as disintegrant in pellets of microcrystalline cellulose (MCC) and hydrochlorothiazide (as model of poorly water-soluble drug) produced by extrusion-spheronization was evaluated in this study. The effectiveness of chitosan-kaolin coprecipitate to increase the dissolution rate was compared with that of kaolin and of chitosan. A possible synergy effect was also evaluated between the coprecipitate, kaolin or chitosan and sorbitol, added to the pellets as a very water-soluble diluent. The chitosan-kaolin coprecipitate, the kaolin or the chitosan allowed pellets to be obtained of adequate size, roundness, mechanical strength and flow properties. Furthermore, the incorporation of chitosan-kaolin coprecipitate or chitosan significantly increased the dissolution rate of hydrochlorothiazide (HCT) independently of the sorbitol content. The effects on the dissolution of HCT derived from the incorporation of coprecipitate to the pellets, can be attributed to its content of chitosan. However, the addition of kaolin into the pellets did not significantly affect the HCT dissolution process. The pellets incorporating coprecipitated chitosan-kaolin or chitosan and the maximum proportion of sorbitol (50%) led to the highest HCT dissolution rate and experienced a rapid and complete disintegration in the dissolution medium.

**Keywords:** Pellet, extrusion-spheronization, disintegrant, chitosan, kaolin, microcrystalline cellulose

## **Introduction**

The efficiency of the so-called tablet super-disintegrants (sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone) is limited in accelerating the drug dissolution rate of poorly water-soluble drugs from microcrystalline cellulose (MCC)- based pellets elaborated by extrusion-spheronization (Lovgren and Bogentoft, 1981; Schroder and Kleinebudde, 1995; Neumerkel et al., 1999; Souto et al., 2005).

Recently the use of different coprecipitates have been proposed, such as, chitin-silicon dioxide (Rashid et al., 2008), chitin-metal silicates (Rashid et al., 2009) and, especially, chitosan-silica (El-Barghouthi et al., 2008) as novel tablet disintegrants. Furthermore, the chitosan-silica coprecipitate has been shown to have a clear superiority over sodium starch glycolate as a disintegrant in MCC pellets (Goyanes et al., 2011).

Kaolin, an insoluble hydrated aluminum silicate, with little capacity to swell in water, has been widely used as a diluent, adsorbent and suspending agent (Harwood et al., 1989; Rowe et al., 2006). In the field of pelletization, kaolin has shown several very interesting properties, such as its plasticizing effect on wet masses to obtain spherical pellets (Law and Deasy, 1997; Newton, 2007) and its usefulness in the elaboration of fast-disintegrating pellets using a rotary processor (Kristensen et al., 2002).

Chitosan is a polysaccharide, comprising copolymers of glucosamine and N-acetylglucosamine, obtained from partial deacetylation of chitin (Rowe et al., 2006) that has been investigated as a tablet disintegrant and for improvement of drug dissolution (Illum, 1998; Giunchedi et al., 2002). Tablets containing chitosan show the same dissolution as those containing sodium starch glycolate or croscarmellose sodium (Ritthidej et al., 1994). In the field of extrusion-

spheronization, physical properties and drug release rate from pellets containing chitosan, have been shown dependent on molecular weight and degree of deacetylation of the polysaccharide (Charoenthai et al., 2007; Jess and Steckel, 2007), as well as, on the nature of the diluents/binders with which it is formulated (Santos et al., 2002; Chatchawalsaisin et al., 2004). In a recent study, a physical mixture of chitosan and silica did not increase the drug dissolution rate from MCC pellets (Goyanes et al., 2011).

The aim of this study is to evaluate the efficiency of a new coprecipitate with similar characteristics, such as those of chitosan-silica, in which the silica is substituted by kaolin, as disintegrating agent in MCC pellets. The work has been structured as a comparative study of the disintegrating efficiency of the coprocessed chitosan-kaolin (C-K) versus the kaolin (K) and the chitosan (C). The influence of a possible synergistic effect on the disintegrating efficiency due to the simultaneous incorporation of sorbitol (as diluent of marked hydrosolubility) into the pellets is also evaluated (Johnson et al., 1991). The study analyzes the effects produced by the incorporation of the disintegrants and/or sorbitol on the size and shape of the pellets, on their mechanical resistance and flow properties and, especially, on their microstructural and drug dissolution characteristics (hydrochlorothiazide is used as model of poorly water-soluble drug).

## **Materials and methods**

### ***Materials***

*Excipients.* Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101, lot 912050001; FMC BioPolymer, Philadelphia, PA); sorbitol (Neosorb® P60, lot E834A; Roquette Laisa España S.A., Spain); kaolin (Kaolinum Ponderosum Ph.Eur., lot

1396040 52308P01; Fluka); chitosan 150,000 Da, 95% deacetylated (Qingdao Milestone Biotech Co. Ltd., Qingdao, China).

*Active principle.* Hydrochlorothiazide (lot 939190004; Guinama, Valencia, Spain).

## **Methods**

### **Preparation of chitosan-kaolin**

The method described by El-Barghouthi for the preparation of the coprecipitated chitosan-silica was followed to prepare the chitosan-kaolin coprecipitate (El-Barghouthi et al., 2008): 500 g of chitosan was suspended in 1 L of 2 M HCl, and 500 g of kaolin in 1 L of 2 M NaOH. To the latter suspension, under stirring, 1 L of distilled water was added, over 1 h, followed by the chitosan suspension and, simultaneously, concentrated HCl solution (to keep the pH below 6.5). The resulting coprecipitate was filtered out, washed with distilled water, dried in an oven at 90°C, and passed through a sieve with 0.5 mm meshes.

### **Characterization of chitosan-kaolin**

Samples of the chitosan-kaolin coprecipitate were characterized by the following assays:

*X-ray Powder Diffraction.* The X-ray powder diffractograms were registered in a Philips PW1710 diffractometer (Eindhoven, Holland) in Bragg-Brentano geometry, using glass tubing with a Cu anode and graphite monochromator. The intensity and voltage applied was 30mA and 40kV. Samples -kaolin, chitosan, physical mixture (1:1) chitosan/kaolin and the coprecipitated chitosan-kaolin- all being a particle size of less than 250 µm, were randomly

placed on a glass slide. The angular range of data acquisition was 5- 65° 2 $\theta$ , with a stepwise size of 0.02° every 3 s.

*IR Spectroscopy.* The IR spectra for samples of kaolin, chitosan, physical mixture chitosan/kaolin and the C-K coprecipitate, were registered in a BRUKER IFS-66V spectrometer (Ettlingen, Germany) using discs made with the sample and KBr (1% w/w). The data acquisition range was 4000- 400cm<sup>-1</sup>, with a 4 cm<sup>-1</sup> resolution.

### **Preparation of pellets**

Excipients and the active principle were dry mixed in a Turbula® T2C mixer (15 min, 30 rpm); The mixture was moistened with water in a Kenwood® planetary mixer (10 min, 44 rpm); and the wet mass was extruded through 1 mm meshes in a Caleva® 25 extruder (60 rpm), and then spheronized in a Caleva® 120 apparatus using a friction plate 12 cm in diameter with grooves 1 mm deep (10 min, 1200 rpm). The resulting pellets were dried for 24 h in a forced air oven at 40°C.

### **Formulations**

The evaluated formulations in this study contain invariably 10% Hydrochlorothiazide (HCT) and microcrystalline cellulose (MCC) in sufficient quantities covering up to 100%. The percentages of chitosan-kaolin coprecipitate (C-K), of kaolin (K), of chitosan (C) and of sorbitol (S) are indicated in Tables 1, 2 and 3.

### **Characterization of pellets**

The pellets of the various formulations (Tables 1, 2 and 3) were characterized as follows.

**Table 1.** Characteristics of MCC-based pellets containing kaolin and/or sorbitol.

Sorbitol (%)	Kaolin (%)	Wetting agent water volume (mL/g)	Pellet size* ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Drug released in 60 min (%)
0	0	1	782 $\pm$ 112	0.969 ( $2.2 \times 10^{-2}$ )	3.01 (1.42)	0.0629 ( $6.3 \times 10^{-3}$ )	34.04
0	2.5	0.9	650 $\pm$ 129	0.968 ( $3.5 \times 10^{-2}$ )	3.02 (0.27)	0.0887 ( $4.7 \times 10^{-3}$ )	41.34
0	5	0.9	698 $\pm$ 126	0.965 ( $3.5 \times 10^{-2}$ )	3.50 (0.22)	0.0962 ( $3.2 \times 10^{-3}$ )	39.18
20	0	0.6	796 $\pm$ 132	0.954 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	3.50 (0.78)	0.0621 ( $3.1 \times 10^{-3}$ )	56.25
20	2.5	0.52	720 $\pm$ 201	0.980 ( $2.6 \times 10^{-2}$ )	5.34 (1.68)	0.0972 ( $1.2 \times 10^{-3}$ )	64.76
20	5	0.52	773 $\pm$ 186	0.973 ( $2.5 \times 10^{-2}$ )	3.88 (1.22)	0.0934 ( $3.3 \times 10^{-3}$ )	59.19
50	0	0.15	945 $\pm$ 276	0.949 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	5.37 (0.39)	0.1936 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	90.2
50	2.5	0.14	1002 $\pm$ 289	0.943 ( $4.3 \times 10^{-2}$ )	4.29 (2.18)	0.1818 ( $1.8 \times 10^{-3}$ )	87.16
50	5	0.14	949 $\pm$ 309	0.948 ( $4.0 \times 10^{-2}$ )	3.62 (0.26)	0.2148 ( $3.3 \times 10^{-3}$ )	95.1

All formulations included 10% hydrochlorothiazide. Standard deviations are shown in parentheses.

\*Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted normal distribution.

**Table 2.** Characteristics of MCC-based pellets containing chitosan-kaolin and/or sorbitol.

Sorbitol (%)	Chitosan-Kaolin (%)	Wetting agent water volume (mL/g)	Pellet size* ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Drug released in 60 min (%)
0	0	1	782 $\pm$ 112	0.969 ( $2.2 \times 10^{-2}$ )	3.01 (1.42)	0.0629 ( $6.3 \times 10^{-3}$ )	34.04
0	2.5	0.9	725 $\pm$ 129	0.978 ( $2.3 \times 10^{-2}$ )	4.57 (0.54)	0.1072 ( $1.8 \times 10^{-3}$ )	44.31
0	5	0.9	641 $\pm$ 126	0.980 ( $2.3 \times 10^{-2}$ )	3.90 (1.45)	0.1124 ( $7.6 \times 10^{-4}$ )	47.87
20	0	0.6	796 $\pm$ 132	0.954 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	3.50 (0.78)	0.0621 ( $3.1 \times 10^{-3}$ )	56.25
20	2.5	0.55	756 $\pm$ 178	0.970 ( $3.5 \times 10^{-2}$ )	4.59 (0.11)	0.1215 ( $9.7 \times 10^{-4}$ )	62.14
20	5	0.55	748 $\pm$ 174	0.977 ( $3.0 \times 10^{-2}$ )	4.93 (0.41)	0.1161 ( $1.4 \times 10^{-3}$ )	71.21
50	0	0.15	945 $\pm$ 276	0.949 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	5.37 (0.39)	0.1936 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	90.2
50	2.5	0.14	928 $\pm$ 308	0.931 ( $5.0 \times 10^{-2}$ )	3.33 (0.13)	0.2219 ( $3.9 \times 10^{-2}$ )	98.54
50	5	0.14	938 $\pm$ 305	0.934 ( $5.1 \times 10^{-2}$ )	3.79 (0.90)	0.2153 ( $1.6 \times 10^{-2}$ )	99.11

All formulations included 10% hydrochlorothiazide. Standard deviations are shown in parentheses.

\*Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted normal distribution.

**Table 3.** Characteristics of MCC-based pellets containing chitosan and/or sorbitol.

Sorbitol (%)	Chitosan (%)	Wetting agent, water volume (mL/g)	Pellet size* ( $\mu\text{m}$ )	Circularity	Compressibility (%)	Micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Drug released in 60 min (%)
0	0	1	782 $\pm$ 112	0.969 ( $2.2 \times 10^{-2}$ )	3.01 (1.42)	0.0629 ( $6.3 \times 10^{-3}$ )	34.04
0	2.5	0.9	750 $\pm$ 98	0.977 ( $2.6 \times 10^{-2}$ )	2.32 (1.33)	0.1192 ( $2.7 \times 10^{-3}$ )	40.40
0	5	0.9	610 $\pm$ 129	0.977 ( $2.8 \times 10^{-2}$ )	2.17 (1.02)	0.1320 ( $2.9 \times 10^{-3}$ )	42.07
20	0	0.6	796 $\pm$ 132	0.954 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	3.50 (0.78)	0.0621 ( $3.1 \times 10^{-3}$ )	56.25
20	2.5	0.55	763 $\pm$ 198	0.973 ( $2.9 \times 10^{-2}$ )	2.70 (0.83)	0.1265 ( $3.4 \times 10^{-3}$ )	65.27
20	5	0.55	790 $\pm$ 170	0.976 ( $2.6 \times 10^{-2}$ )	3.63 (2.59)	0.1244 ( $14 \times 10^{-3}$ )	61.16
50	0	0.15	945 $\pm$ 276	0.949 ( $3.7 \times 10^{-2}$ )	5.37 (0.39)	0.1936 ( $2.7 \times 10^{-2}$ )	90.2
50	2.5	0.14	1036 $\pm$ 321	0.929 ( $4.5 \times 10^{-2}$ )	2.21 (1.59)	0.2353 ( $1.1 \times 10^{-2}$ )	98.93
50	5	0.14	902 $\pm$ 304	0.936 ( $4.9 \times 10^{-2}$ )	2.56 (0.61)	0.2325 ( $4.2 \times 10^{-3}$ )	99.40

All formulations included 10% hydrochlorothiazide. Standard deviations are shown in parentheses.

\*Mean diameter  $\pm$  estimated standard deviation of the fitted normal distribution.



*Morphology.* The pellet size and shape were evaluated using an Olympus SZ-CTV optical stereomicroscope connected to a JVC TK-S350 video camera. At least 600 pellets of each formulation were sized in terms of the mean of four Feret diameters measured in different directions, and their circularity was calculated as  $4\pi A/p^2$ , where A is the area of the projection of the pellet on the horizontal plane and p is the length of the perimeter of this area (Exner and Linck, 1977). For each formulation, the size distribution was Gaussian. Photomicrographs were taken using a 435VP scanning electron microscope (Zeiss EVO LS 15, Germany).

*Porosity.* Mercury intrusion porosimetry was performed over the pressure range 0.01–14.00 MPa using an Autopore IV 9500 apparatus (Micromeritics, Norcross, Georgia). Micropore volume was calculated as the total volume of pores larger than 0.1  $\mu\text{m}$  in diameter. Two replicate determinations were carried out.

*Compressibility.* Compressibility C was calculated from bulk densities measured before ( $d_i$ ) and after ( $d_f$ ) tapping in a PT-E powder tester (Hosokawa, Osaka, Japan) operated for 20 min at 50 taps/min, and was expressed as a percentage of final density:  $C = (d_f - d_i) 100/d_f$  (Fayed and Otten, 1984; Svarovsky, 1987). Two replicate determinations were carried out.

*Friability.* In each test, 20 g of pellets and 30 g of glass beads 4 mm in diameter were tumbled in a TAB apparatus (Erweka, Hensenstamm, Germany) operated for 30 min at 20 rpm. Friability was defined as the weight of pellet fragments sized less than 0.25 mm, expressed as a percentage of total pellet weight.

*Dissolution rate.* Dissolution profiles were constructed in accordance with the USP protocol using a DT-6 USP 29 type II apparatus (Turu Grau, Barcelona, Spain). In each assay, a 200 mg sample of pellets was stirred at a paddle speed of 50 rpm in 900 mL of 0.1 N HCl at 37°C, and the hydrochlorothiazide content of

the medium was determined periodically by measuring absorbance at 272 nm in an Agilent 8453 UV spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of the percentage of drug released within 1 h (D60). Six replicate profiles were constructed for each formulation.

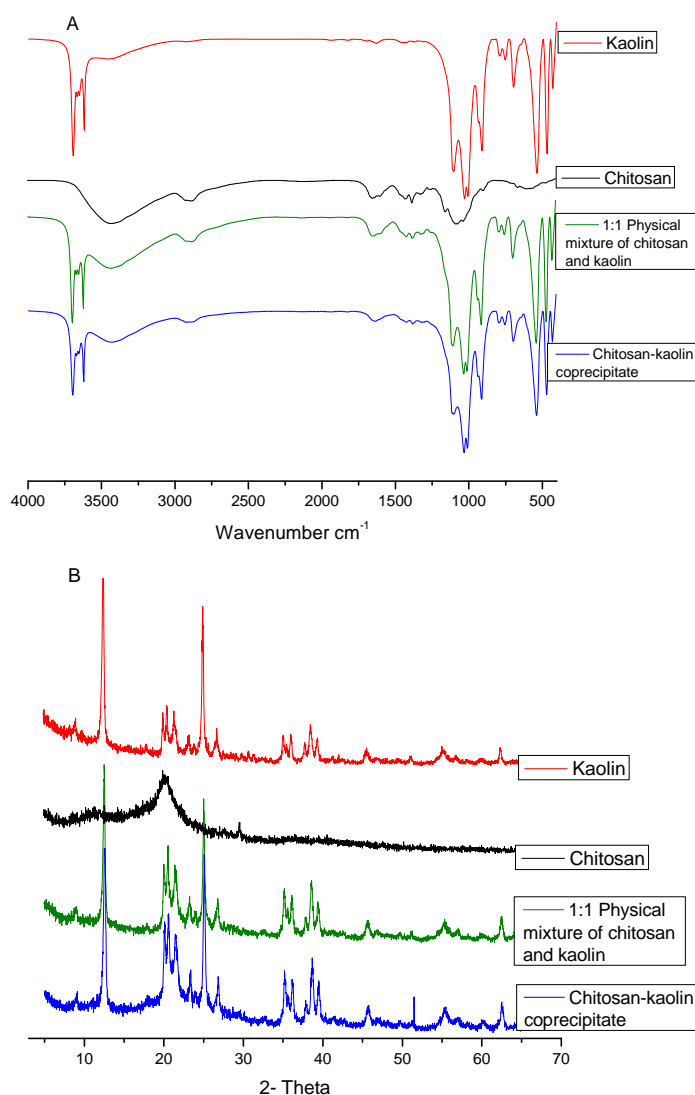
### **Statistical analysis**

The experimental assay was adapted for each disintegrant to the structure of a two factorial experimental design -disintegrant content (K or C -K) and sorbitol content- with three levels each. A stepwise multiple regression was used to quantify the effects of all variables under study on the properties of the pellets and to construct the corresponding response surfaces (SPSS, v.14)

### **Results and discussion**

As the first stage of the study, the characterization of the C-K coprecipitate was carried out using the techniques of IR spectroscopy and X-ray powder diffraction (Fig. 1). Observation of the IR spectra shows that the coprecipitation process does not induce any chemical reaction, since the IR spectra of the coprecipitate and of the physical mixture (1:1) of chitosan and kaolin are practically the same. Furthermore, the X-ray powder diffractograms reveal that the process of coprecipitation does not modify the crystallinity characteristics of the kaolin.

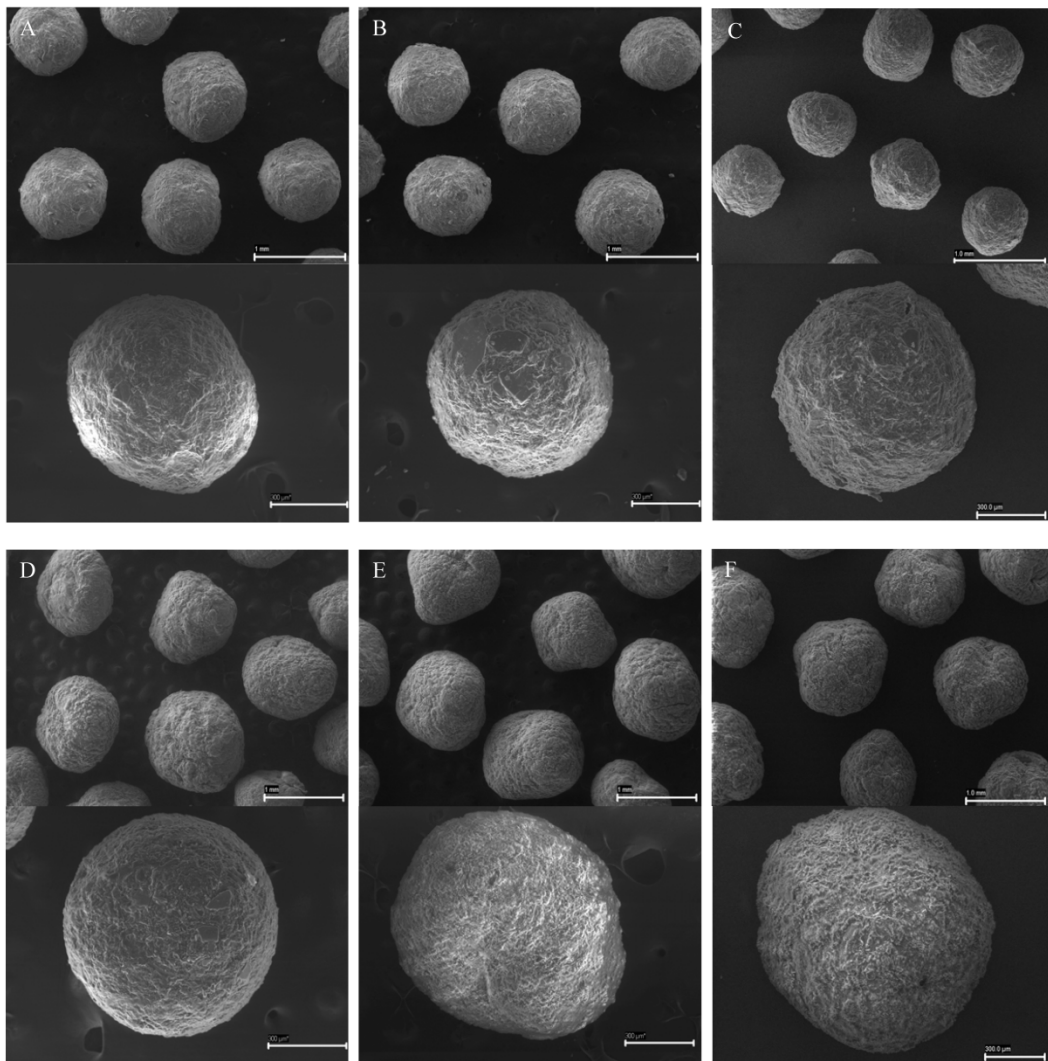
All the formulations present satisfactory morphological, mechanical and flow characteristics (Tables 1, 2 and 3). Processes effects of agglomeration or of erosion were in no case observed in the spheronization stage. Moreover, the incorporation of increasing proportions of sorbitol produces small increases in the average size of pellets, a phenomenon already observed in previous studies (Goyanes et al., 2010; 2011).



**Figure 1.** IR spectra (A) and X-ray powder diffractograms (B) of Kaolin, Chitosan, (1:1) physical mixture of chitosan and kaolin and C-K coprecipitate.

In regard to the shape of pellets, the obtained values for the circularity parameter indicate an acceptable sphericity of pellets for whichever formulation. However, the use of higher proportions of sorbitol led to less spherical pellets and an increased surface roughness (Goyanes et al., 2010; 2011). Photomicrographs of scanning electron microscopy obtained for the pellets in some of the most

representative formulations (Fig.2) confirm these statements. Furthermore, no noticeable differences on the surface of the pellets have been found, attributable to the presence of C-K coprecipitate, of kaolin or of chitosan. On the other hand, it is important to note that, in view of the compressibility values (Tables 1, 2 and 3), all the formulations could be considered as a free-flow products (Carr, 1965).

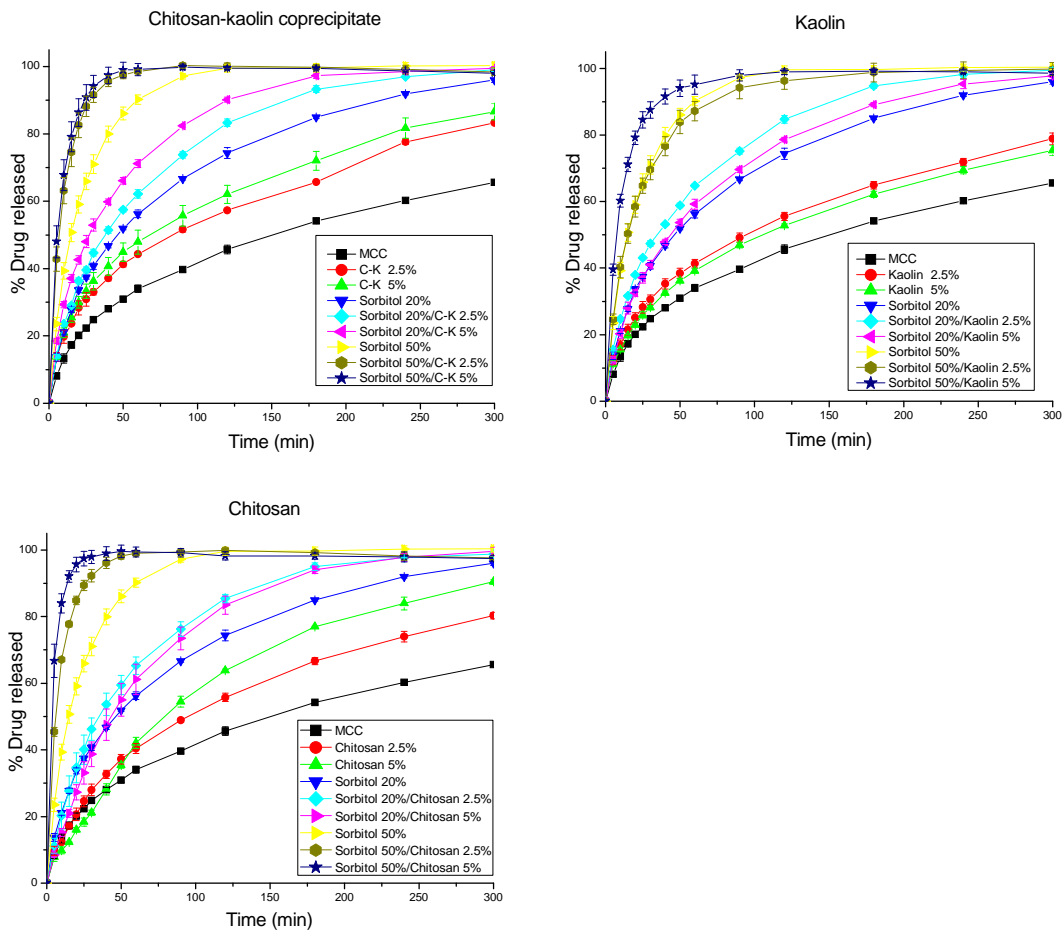


**Figure 2.** Scanning electron micrographs of formulations containing 5% of C-K coprecipitate (A, D), 5% of kaolin (B, E) or 5% of chitosan (C, F). Formulations A, B and C had no sorbitol, and formulations D, E and F had a 50% of sorbitol content.

From the point of view of the mechanical strength of the pellets, all formulations would be suitable in view of the low values ( $\leq 0.25\%$ ) obtained for friability.

There is, therefore, a remarkable similarity among the formulations in terms of their morphological, mechanical and flow properties. In contrast, this similarity is no longer observed when taking into consideration the HCT dissolution rate. In Figure 3, which lists the average cumulative curves of HCT dissolution for the tested formulations, marked differences can be observed in the drug release profiles which are reflected in the percentage values of drug released in 60 min ( $D_{60}$ ) (Tables 1, 2 and 3).

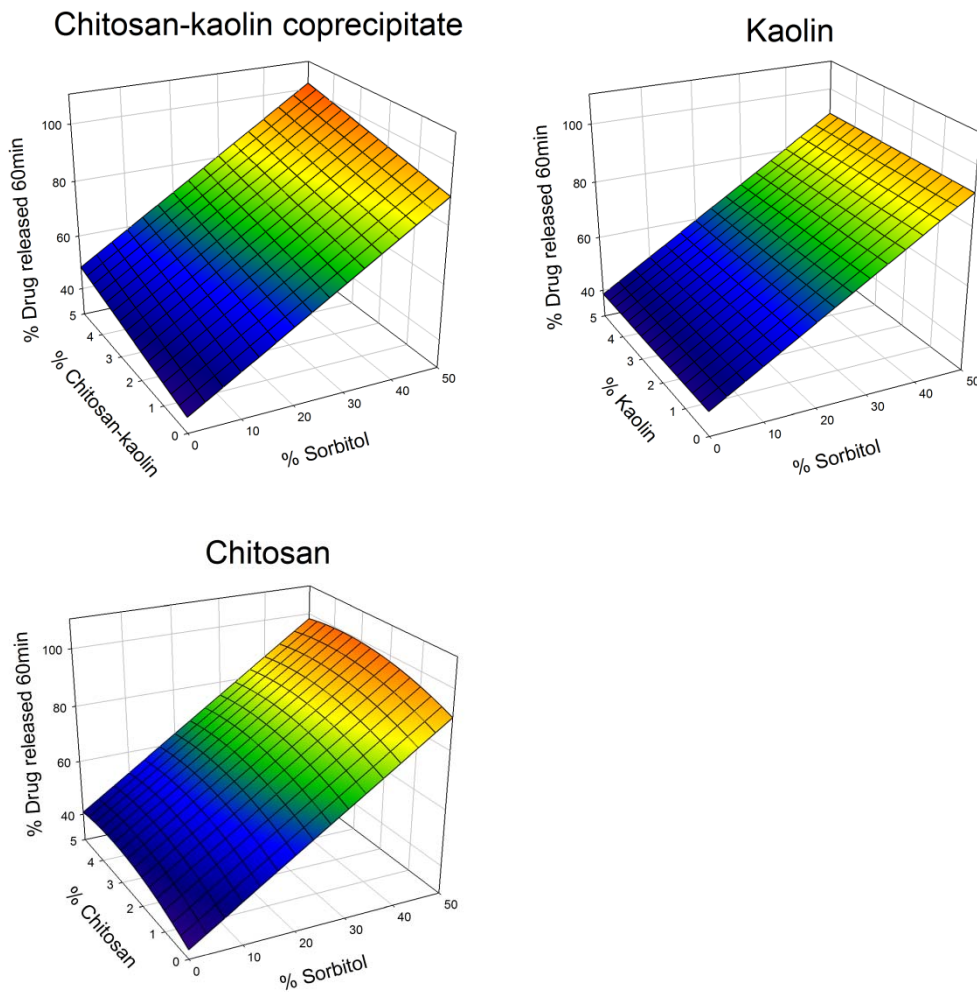
The effects of the evaluated variables (% of C-K, of kaolin or of chitosan and the % of sorbitol) on the response surfaces for the parameter  $D_{60}$  show some important facts (Fig. 4). Thus, it should be noted first that the C-K coprecipitate causes a notable increase in the HCT dissolution rate in all formulations of which it forms a part. Furthermore, for formulations incorporating 50% of sorbitol it is observed that the presence of the disintegrant C-K allows a rapid and complete disintegration of the pellets. Moreover, the efficiency of the coprecipitate on the dissolution rate does not depend on the sorbitol presence. The equation [ $D_{60} = 35.62 + 1.08 S + 2.51(C-K)$ ;  $R^2 = 0.994$ ] shows the lack of interaction between the two variables, i.e., the additivity, without synergies, of the effects of the coprecipitate and of sorbitol content on the HCT dissolution process. Also notable is the strong effect of the proportion of sorbitol on the  $D_{60}$  value; from a quantitative point of view, the influence of sorbitol content is much greater than the attributed to the disintegrant. These results are very similar to those observed in a previous study with the coprecipitated chitosan-silica, which presents a disintegrating activity comparable to C-K in this type of system (Goyanes et al., 2011).



**Figure 3.** Cumulative dissolution of hydrochlorothiazide from microcrystalline cellulose (MCC)-based pellets containing C-K coprecipitate, kaolin or chitosan (means of six replicate experiments for each formulation; whiskers indicate SDs).

On the other hand, the effectiveness of kaolin as a dissolution promoter is zero for the formulations of which it forms part. The equation adjusted by stepwise multiple regression [ $D_{60} = 38.51 + 1.05 S$ ;  $R^2 = 0.977$ ] indicates that only the content in sorbitol pellets significantly increases the value of  $D_{60}$ . This result shows that the incorporation into pellets of up to 5% of kaolin fails to destroy MCC links and promote pellets disintegration. In addition, there is no enhancing effect of drug dissolution described in a previous study with the incorporation of

higher kaolin proportions to lactose-based pellets produced by a rotary processor (Kristensen et al., 2002). A similar lack of effect was observed by incorporating a physical mixture of chitosan and silica to pellets (Goyanes et al., 2011).



**Figure 4.** Response surfaces for  $D_{60}$  as a function of sorbitol content and disintegrant content for MCC-based pellets containing C-K coprecipitate, kaolin or chitosan.

Finally, the incorporation of chitosan to pellets produces a clear increase in the dissolution rate of HCT (Fig. 4). The equation adjusted for stepwise multiple

regression for the parameter  $D_{60}$  [ $D_{60} = 33.35 + 1.15S + 4.96C - 0.70C^2$ ;  $R^2 = 0.998$ ] includes the quadratic term of the chitosan content, which allows us to predict the "saturation" of the chitosan effect for proportions exceeding 2.5%. However, in the range 0-2.5%, an almost linear effect of the chitosan content on the value  $D_{60}$  is observed, of equal magnitude to that observed for the coprecipitated C-K in the range 0-5% (remembering that the chitosan content of the coprecipitated is 50%). This equality of effects is confirmed by the fact that the coefficient value of the linear term in the  $D_{60}$  equation for the chitosan (4.96) is almost exactly double that of the corresponding to coprecipitated C-K (2.51). In addition, the effects of chitosan on the  $D_{60}$  are also independent to the sorbitol presence in the formulations. Lastly, formulations containing 50% of sorbitol and any of the proportions of chitosan also undergo a complete disintegration. Thus, it is possible to say that the effects of the incorporation of the coprecipitate on the HCT dissolution can be attributed to its chitosan content.

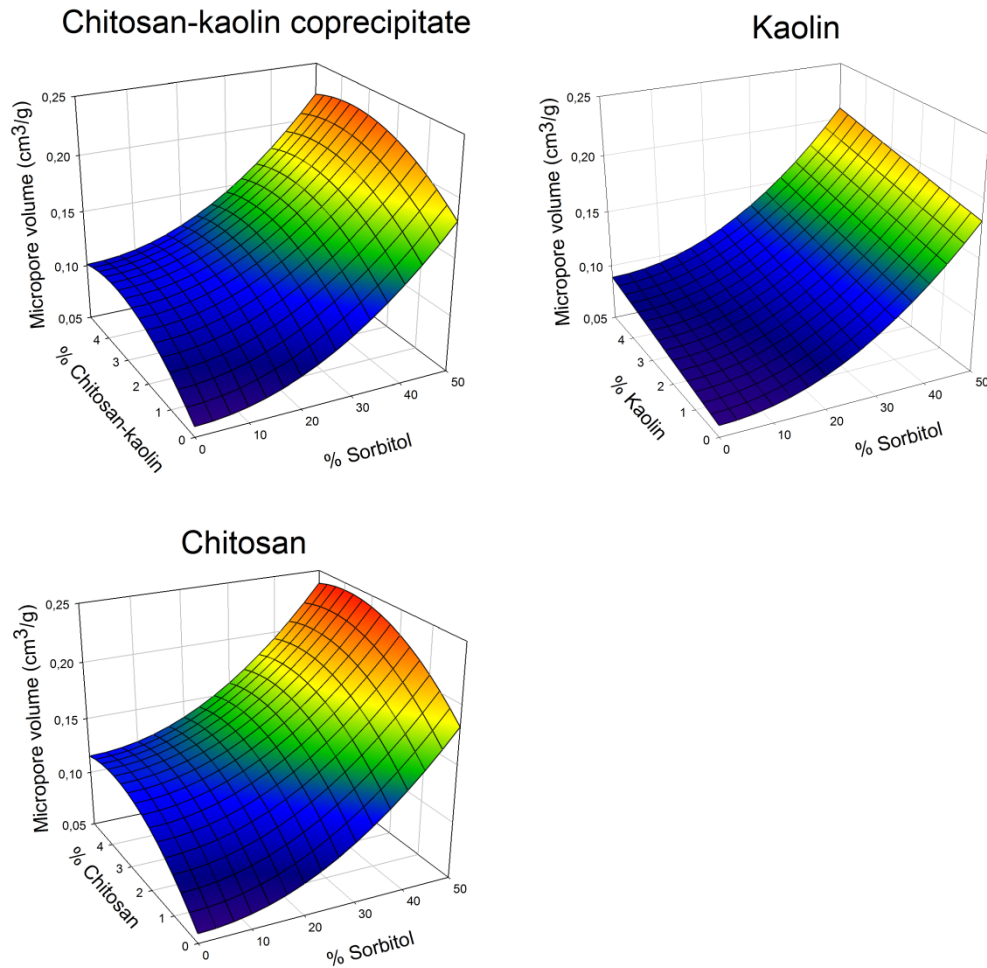
The observation of the response surfaces corresponding to the parameter micropore volume ( $MV$ ) of the pellets (Fig. 5) allows us to conclude that increases in HCT dissolution rate, observed by increasing the sorbitol content, can be attributed both high water solubility of the diluent and the increase in porosity produced by its presence in the formulations. This increase of micropore volume has also been described in a previous work (Goyanes et al., 2010).

The equation of the response surface corresponding to the micropore volume parameter for the C-K coprecipitate [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.059 + 4.8 \times 10^{-5} S^2 + 2.7 \times 10^{-2} (C-K) - 3.7 \times 10^{-3} (C-K)^2$ ;  $R^2 = 0.977$ ] indicates that the micropore volume undergoes a quadratic evolution, although quantitatively of little importance, with the C-K coprecipitate content of the pellets.

The observation of the  $MV$  equation corresponding to the group of formulations with kaolin [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.06 + 4.8 \times 10^{-5} S^2 + 5.7 \times 10^{-3} C$ ;  $R^2 =$



0.958], indicates that the addition of kaolin to the pellets leads to slight increases in MV, not accompanied by increases in the dissolution rate of HCT. The slight swelling capacity of kaolin (Harwood et al., 1989) and the fact that water uptake by the silicate is confined to the surface of the particles explicate this behaviour (Adamis and Williams, 2005).



**Figure 5.** Response surfaces for pellet micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) as a function of sorbitol content and disintegrant content for MCC-based pellets containing C-K coprecipitate, kaolin or chitosan.

As shown in Figure 4, the effects on the porosity of the pellets produced by the incorporation of chitosan to the formulations are very similar to those observed for the C-K precipitate. In addition, the equation corresponding to the micropore volume parameter [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.059 + 4.9 \times 10^{-5} S^2 + 3.2 \times 10^{-2} C - 4.1 \times 10^{-3} C^2$ ;  $R^2 = 0.972$ ] has the same structure as the fitted for the coprecipitated C-K. These results, together with the weak effect of kaolin on the porosity of the pellets, suggest that the presence of chitosan in the coprecipitate determines, mainly, the effects on the micropore volume of the pellets.

As regards to the mechanism through which the coprecipitated C-K or chitosan increase the HCT dissolution rate, it is possible that both excipients (similarly to that observed with coprecipitate chitosan-silica)(El-Barghouthi et al., 2008) could facilitate the transport of the dissolution medium through the interior of the pellets due to its high hygroscopicity and a high water capillary penetration, not hindered by the formation of gel-like layer (Santos et al., 2002). That is to say, during the dissolution process, C-K and chitosan may favour the entry of water into the structure of the pellets and facilitate the sorbitol dissolution, which would result in the formation of new pores and a weakening of the structure of the pellet (Goyanes et al., 2011). Thus, this would explain both the increased HCT dissolution rate and the disintegration of the pellets when the sorbitol content is the highest.

On the other hand, the saturation, already commented upon, of the chitosan effect on HCT dissolution rate for proportions greater than the 2.5% might have its origin in the fact that the promoting effect of the entry of water into the pellet structure could be offset by the increase in viscosity that produces the dissolution of larger amounts of chitosan and, thus, which would hinder the process.

In conclusion, the incorporation of the coprecipitated C-K, of kaolin or of chitosan allows pellets of appropriate size and shape to be obtained, with high

mechanical strength and very good flow properties. In terms of microstructural properties, the incorporation of C-K, of kaolin or of chitosan is accompanied by significant increases, but quantitatively of little importance, in the micropore volume of the pellets. The C-K coprecipitate show a remarkable efficacy of drug dissolution which is maintained in the presence of varying amounts of sorbitol, which are attributable to its content in chitosan. On the contrary, the incorporation of kaolin has no effect on the drug dissolution rate. The hydrochlorothiazide release from the pellets is always accelerated by the addition of 20-50% of sorbitol, however only pellets which incorporate C-K coprecipitate or chitosan and 50% sorbitol undergo a rapid and complete disintegration process.

### **Acknowledgements**

This work was supported by grant 07CSA006203PR from the CII (Xunta de Galicia). We also thank Roquette Laisa España, S.A. (Spain) for the generous gift of samples of sorbitol.

### **Declaration of interest**

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

References

- Adamis, Z. N. and Williams, R. B. Identity, physical and chemical properties, analytical methods. In: Sheffer, M. Ed., Bentonite, kaolin, and selected clay minerals. World Health Organization, Geneva.(2005).
- Carr, R. Chemical Engineering. McGraw-Hill, New York (1965).
- Charoenthai, N., Kleinebudde, P. and Puttipipatkachorn, S. "Influence of chitosan type on the properties of extruded pellets with low amount of microcrystalline cellulose." Aaps Pharmscitech **8**(2007).
- Chatchawalsaisin, J., Podczek, F. and Newton, J. M. "The influence of chitosan and sodium alginate and formulation variables on the formation and drug release from pellets prepared by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **275**(2004) 41-60.
- El-Barghouthi, M., Eftaiha, A., Rashid, I., Al-Remawi, M. and Badwan, A. "A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicon dioxide." Drug Development and Industrial Pharmacy **34**(4) (2008) 373-383.
- Exner, H. E. and Linck, E. "Image analysis for characterization of size-distribution and shape-distribution of lead powders." Powder Metallurgy International **9**(3) (1977) 131-133.
- Fayed, F. M. and Otten, L. Handbook of Powder Science and Technology. Van Nostrand Reinhold, New York (1984).
- Giunchedi, P., Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M. and Sorrenti, M. "Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **53**(2002) 233-239.
- Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based

- pellets prepared by extrusion-spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **15**(6) (2010) 626-635.
- Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "A comparison of chitosan-silica and sodium starch glycolate as disintegrants for spheronized extruded microcrystalline cellulose pellets." Drug Development and Industrial Pharmacy **37**(7) (2011) 825-831.
- Harwood, R. J., Lubber, J. R. and Sunbery, E. W. Antacids and Clay Products. In: Liebermann, H. A., Rieger, M. M. and Banker, G. S. Ed., Pharmaceutical Dosage Forms- Disperse Systems. Marcel Dekker, New York.(1989):205-229.
- Illum, L. "Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient." Pharmaceutical Research **15**(1998) 1326-1331.
- Jess, K. and Steckel, H. "The extrusion and spheronization of chitosan." Pharmaceutical Technology Europe **19**(2007) 21-30.
- Johnson, J. R., Wang, L. H., Gordon, M. S. and Chowhan, Z. T. "Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution." Journal of Pharmaceutical Sciences **80**(5) (1991) 469-471.
- Kristensen, J., Schaefer, T. and Kleinebudde, P. "Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(10) (2002) 1201-1212.
- Law, M. F. L. and Deasy, P. B. "Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization." Journal of Microencapsulation **14**(5) (1997) 647-657.
- Lovgren, K. and Bogentoft, C. "Influence of different disintegrants on dissolution rate and hardness of furosemide granules prepared by spheronization technique." Acta Pharmaceutica Suecica **18**(2) (1981) 108-109.

- Neumerkel, O., Sakr, A. and Suss, W. "Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release." Pharmazie **54**(11) (1999) 837-839.
- Newton, J. M. Extrusion and extruders. In: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc, New York.(2007) **3**:1712-1728.
- Rashid, I., Al-Remawi, M., Eftaiha, A. and Badwan, A. "Chitin-silicon dioxide coprecipitate as a novel superdisintegrant." Journal of Pharmaceutical Sciences **97**(11) (2008) 4955-4969.
- Rashid, I., Daraghme, N., Al-Remawi, M., Leharne, S. A., Chowdhry, B. Z. and Badwan, A. "Characterization of chitin-metal silicates as binding superdisintegrants." Journal of Pharmaceutical Sciences **98**(12) (2009) 4887-4901.
- Ritthidej, G. C., Chomto, P., Pummangura, S. and Menasveta, P. "Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(1994) 2109-2134.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen, S. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London (2006).
- Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczeck, F. and Sousa, J. "Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables." International Journal of Pharmaceutics **246**(1-2) (2002) 153-169.
- Schroder, M. and Kleinebudde, P. "Development of disintegrating pellets obtained from extrusion/spheronization." Pharmaceutical Sciences **1**(9) (1995) 415-418.

- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. and Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Svarovsky, L. Powder Testing Guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders. Elsevier Applied Science, London (1987).

## **CAPITULO 4.**

**Co-processed MCC-Eudragit® E excipients for Extrusion-Spheronization**





**Abstract**

This study investigates the extrusion-spheronization performance of some mixtures of co-processed microcrystalline cellulose and Eudragit<sup>®</sup> E (as excipients) and sorbitol (as soluble filler-disintegrant). Attention is focused on the dissolution rate of low water solubility drugs (hydrochlorothiazide is used as a model drug) from pellets prepared with these mixtures. All pellet formulations studied presented adequate morphological, flow and mechanical properties. The pellets prepared with co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E and sorbitol show a drug dissolution rate dependent on the content of Eudragit<sup>®</sup> E in the co-processed excipient and on the proportion of sorbitol incorporated. Furthermore, the pellets made with co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E incorporating the higher proportion of sorbitol (50%) show a very high dissolution rate of hydrochlorothiazide (HCT) and undergo rapid disintegration in the dissolution medium.

**Keywords:** microcrystalline cellulose, Eudragit<sup>®</sup> E, hydrochlorothiazide, co-processed excipient, extrusion-spheronization, pellet

## **Introduction**

Microcrystalline cellulose (MCC) is the most widely used excipient for the production of pellets by extrusion-spheronization, due to unique characteristics of plasticity and cohesiveness of their wet masses (Fielden et al., 1992; Shah et al., 1995), making it an excellent base excipient for extrusion-spheronization. However, it does have certain limitations, among which include the slow release rate of low water solubility drugs (Pinto et al., 1992) owing to the non-disintegration of the MCC pellets (O'Connor and Schwartz, 1993; Zimm et al., 1996).

With this limitation in mind, various technological alternatives have been proposed and evaluated, among which include wetting the mass with water-alcohol mixtures instead of water alone (Millili and Schwartz, 1990; Souto et al., 2005) or the addition to the pellets of different excipients as disintegrant (Souto et al., 2005; Goyanes et al., 2011), tensoactive agents (Vervaet et al., 1994) or water-soluble diluents (Sinha et al., 2005; Goyanes et al., 2010). Another alternative that has been used is the replacement, completely or partially, of microcrystalline cellulose by other diluents (Dukic-Ott et al., 2009), such as microfine cellulose (Lindner and Kleinebudde, 1994; Schroder and Kleinebudde, 1995; Alvarez et al., 2003); pectinic acid (Tho et al., 2003), carrageenan (Thommes and Kleinebudde, 2006), modified starch (Dukic-Ott et al., 2007), crospovidone (Verheyen et al., 2009) and mixture of polyethylene oxides and methoxypolyethyleneglycol (Howard et al., 2006). Although these substitutes may have resolved certain disadvantages of using microcrystalline cellulose, none has the unique characteristics of microcrystalline cellulose in extrusion-spheronization (Dukic-Ott et al., 2009).

The co-processed cellulose based excipients are multifunctional products that, in theory, maintain the advantages of microcrystalline cellulose combined

with functional qualities that provide the additional components to the cellulose. Several co-processed cellulose excipients have allowed the number of stages and the number of excipients needed in the process of developing different formulations to be reduced and, thus, have simplified the production processes, reduced costs and improved the dosage form properties. Therefore, the high functionality can be in terms of the improved processability, such as flow properties, compressibility, content uniformity, dilution potential, and lubricant sensitivity, or improved performance such as the disintegration and dissolution profile (Gupta et al., 2006).

Among co-processed cellulose based excipients are as follows: the co-processed excipient with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide (Prosolv<sup>®</sup> SMCC), which improves flow properties and compaction; the one composed of microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, mannitol, fructose and crospovidone (Prosolv<sup>®</sup> ODT), which is an orally disintegrating excipient matrix that enhances tablet disintegration; another which contains microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate and sodium stearyl fumarate (Prosolv<sup>®</sup> Easy Tab) for rapid tablet manufacture; and one more that contains MCC and sodium carboxymethylcellulose (Avicel<sup>®</sup> RC and CL) used for the incorporation of high doses of active ingredient in pellets (Funck et al., 1991; Hileman et al., 1993; Gupta et al., 2006; Rowe et al., 2006; JRS, 2011b; a).

The aim of this work is to evaluate co-processed excipients of MCC and Eudragit<sup>®</sup> E obtained by wet massing, with suitable properties for accelerating the dissolution of low solubility drugs in pellets produced by extrusion-spheronization. Eudragit<sup>®</sup> E is a cationic copolymer based on dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate and methyl methacrylate, which is used as an active sensitive protector and for taste and odor masking. It is soluble in acidic medium up to pH 5, therefore soluble in gastric fluid (Rowe et al., 2006). For this

study, we have selected hydrochlorothiazide (HCT) as the low water solubility model drug (HCT water solubility (Deppeler, 1981):  $60.9 \times 10^{-3}$  g/100mL). In addition, we have incorporated sorbitol into the formulations as a diluent of marked water solubility, in order to assess the presence of any possible synergistic effects, between co-process excipient and sorbitol, which could affect the drug dissolution process. Additionally, a formulation that incorporates the commercial co-processed excipient Prosolv<sup>®</sup> ODT was included in the study as a reference formulation because of its claimed tablet disintegrating capacity. Morphological, mechanical, microstructural and drug-release properties of all pellet formulations under study were also determined.

## Materials and methods

### *Materials*

*Excipients.* Microcrystalline cellulose (Avicel<sup>®</sup> PH 101, lot 912050001); sorbitol (Neosorb<sup>®</sup> P60, lot E834A, supplied by Roquette Laisa España S.A.); Aminoalkyl methacrylate copolymer (Eudragit<sup>®</sup> E 12.5, organic solution 12.5%, lot A090621050, supplied by Evonik Industries), Prosolv<sup>®</sup> ODT (lot Q1X090623, supplied by JRS Pharma, Germany).

*Active principle:*

Hydrochlorothiazide (from Guinama, Spain, lot 939190004).

### *Methods*

#### **Preparation of co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E excipients**

The method used for the preparation of the co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E was a kind of solvent evaporation technique by wet massing. MCC was blended with the acetone and isopropanol commercial solution of Eudragit<sup>®</sup> E 12.5, and the wet mass was mixed until the solvent evaporation in a Kenwood planetary mixer (44 rpm, approximately 1 h at room temperature). The resulting mass was

additionally dried in an oven (24h, 45°C) and passed through a sieve with 0.5 mm meshes. Three co-processed excipients were prepared, at proportions of Eudragit<sup>®</sup> E of 5%, 10% and 15% (dried w/w).

### **Characterization of co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E excipients**

Samples of the co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E excipients were characterized by the following assays.

*X-ray powder diffraction.* The X-ray powder diffractograms were obtained in a Philips PW1710 diffractometer (Eindhoven, Holland) in Bragg-Brentano geometry, using glass tubing with a Cu anode and graphite monochromator. The intensity and voltage applied were 30 mA and 40 kV. Samples, all being a particle size of less than 250 µm, were randomly placed on a glass slide. The angular range of data acquisition was 5-65° 2θ, with a stepwise size of 0.02° every 3 s.

*IR spectroscopy.* The IR spectra for the samples were registered in a BRUKER IFS-66V spectrometer (Ettlingen, Germany) using disks made with the sample and KBr (1% w/w). The data acquisition range was 4000-400 cm<sup>-1</sup>, with a 4 cm<sup>-1</sup> resolution.

*Scanning electron microscopy.* Morphology of the co-processed excipients and of the MCC was evaluated by taking photomicrographs of samples coated with gold-palladium with a scanning electron microscope (Zeiss EVO LS 15, Germany).

### **Preparation of pellets**

Excipients and the drug were dry mixed in a Turbula T2C mixer (15 min, 30 rpm). The mixture was moistened with water in a Kenwood planetary mixer (10 min, 44 rpm), and the wet mass was extruded through 1 mm meshes in a Caleva 25 extruder (60 rpm) and then spheronized in a Caleva 120 apparatus

using a friction plate 12 cm in diameter with grooves 1 mm deep (10 min, 1200 rpm). The resulting pellets were dried for 24 h in a forced air oven at 40°C.

### **Formulations**

The evaluated formulations in this study contain invariably 10% Hydrochlorothiazide (HCT) (w/w). Non co-processed MCC, co-processed MCC-5% Eudragit<sup>®</sup> E, co-processed MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E or co-processed MCC-15% Eudragit<sup>®</sup> E was employed as the base excipient, and sorbitol (S) was added as a high soluble excipient (see Table 1). In addition, a formulation was prepared using a mixture of HCT (10%), Prosolv<sup>®</sup> ODT (70%) and MCC (20%) under the conditions described in the previous section.

### **Characterization of pellets**

The pellets of the various formulations (Table 1) were characterized as follows.

*Morphology.* The pellet size and shape were evaluated using an Olympus SZ-CTV optical stereomicroscope connected to a JVC TK-S350 video camera. At least 600 pellets of each formulation were sized in terms of the mean of four Feret diameters measured in different directions, and their circularity was calculated as  $4\pi A/p^2$ , where A is the area of the projection of the pellet on the horizontal plane and p is the length of the perimeter of this area (Exner and Linck, 1977). For each formulation, the size distribution was Gaussian. Photomicrographs of the pellets coated with gold-palladium were taken using a scanning electron microscope (Zeiss EVO LS 15, Germany).

*Porosity.* Mercury intrusion porosimetry was performed over the pressure range 0.01–14.00 MPa using an Autopore IV 9500 apparatus (Micromeritics, Norcross, Georgia). Micropore volume was calculated as the total volume of pores larger than 0.1  $\mu\text{m}$  in diameter. Two replicate determinations were carried out.

**Table 1.** Characteristics of co-processed MCC-Eudragit® E based pellets with various percentages of sorbitol and 10% hydrochlorothiazide.

Excipients	Excipient (%)	Sorbitol (%)	Wetting agent volume (mL/g)	Pellet size <sup>a</sup> (µm)	Circularity	Compressibility (%)	Micropore volume (cm <sup>3</sup> /g)	DE <sub>30</sub> <sup>b</sup>
MCC	90	0	1	782 ± 112	0.969 (2.2 x 10 <sup>-2</sup> )	3.01 (1.42)	0.0629 (6.3 x 10 <sup>-3</sup> )	15.6
	70	20	0.6	796 ± 132	0.954 (2.7 x 10 <sup>-2</sup> )	3.50 (0.78)	0.0621 (3.1 x 10 <sup>-3</sup> )	25.7
	40	50	0.15	945 ± 276	0.949 (3.7 x 10 <sup>-2</sup> )	5.37 (0.39)	0.1936 (2.7 x 10 <sup>-2</sup> )	45.7
Co-processed MCC- 5% Eudragit® E	90	0	0.95	656 ± 104	0.981 (2.2 x 10 <sup>-2</sup> )	4.82 (1.89)	0.1093 (1.7 x 10 <sup>-3</sup> )	22.1
	70	20	0.55	745 ± 187	0.979 (2.2 x 10 <sup>-2</sup> )	4.24 (0.43)	0.1060 (2.7 x 10 <sup>-4</sup> )	29.9
Co-processed MCC- 10% Eudragit® E	40	50	0.14	1129 ± 320	0.935 (4.4 x 10 <sup>-2</sup> )	3.42 (0.20)	0.2324 (3.1 x 10 <sup>-4</sup> )	72.5
	90	0	0.95	652 ± 109	0.986 (2.2 x 10 <sup>-2</sup> )	3.98 (0.48)	0.0921 (3.1 x 10 <sup>-4</sup> )	28.0
Prosolv® ODT	70	20	0.52	724 ± 230	0.974 (3.8 x 10 <sup>-2</sup> )	5.37 (0.93)	0.1029 (1.1 x 10 <sup>-3</sup> )	31.1
	40	50	0.12	1150 ± 316	0.933 (4.8 x 10 <sup>-2</sup> )	4.96 (0.60)	0.2417 (2.4 x 10 <sup>-3</sup> )	80.0
Prosolv® ODT	70	<b>20% MCC</b>	0.18	1039 ± 268	0.940 (5.0 x 10 <sup>-2</sup> )	2.67 (0.68)	0.0482 (3.2 x 10 <sup>-3</sup> )	39.7

<sup>a</sup>Mean diameter ± estimated standard deviation of the fitted normal distribution; <sup>b</sup>0-30 min dissolution efficiency. Standard deviations are shown in parentheses.



*Compressibility.* Compressibility (C) was calculated from bulk densities measured before ( $d_i$ ) and after ( $d_f$ ) tapping in a PT-E powder tester (Hosokawa, Osaka, Japan) operated for 20 min at 50 taps/min and was expressed as a percentage of final density:  $C = (d_f - d_i) 100 / d_f$  (Fayed and Otten, 1984; Svarovsky, 1987). Two replicate determinations were carried out.

*Friability.* In each test, 20 g of pellets and 30 g of glass beads 4 mm in diameter were tumbled in a TAB apparatus (Erweka, Hensenstamm, Germany) operated for 30 min at 20 rpm. Friability was defined as the weight of pellet fragments sized less than 0.25 mm, expressed as a percentage of total pellet weight.

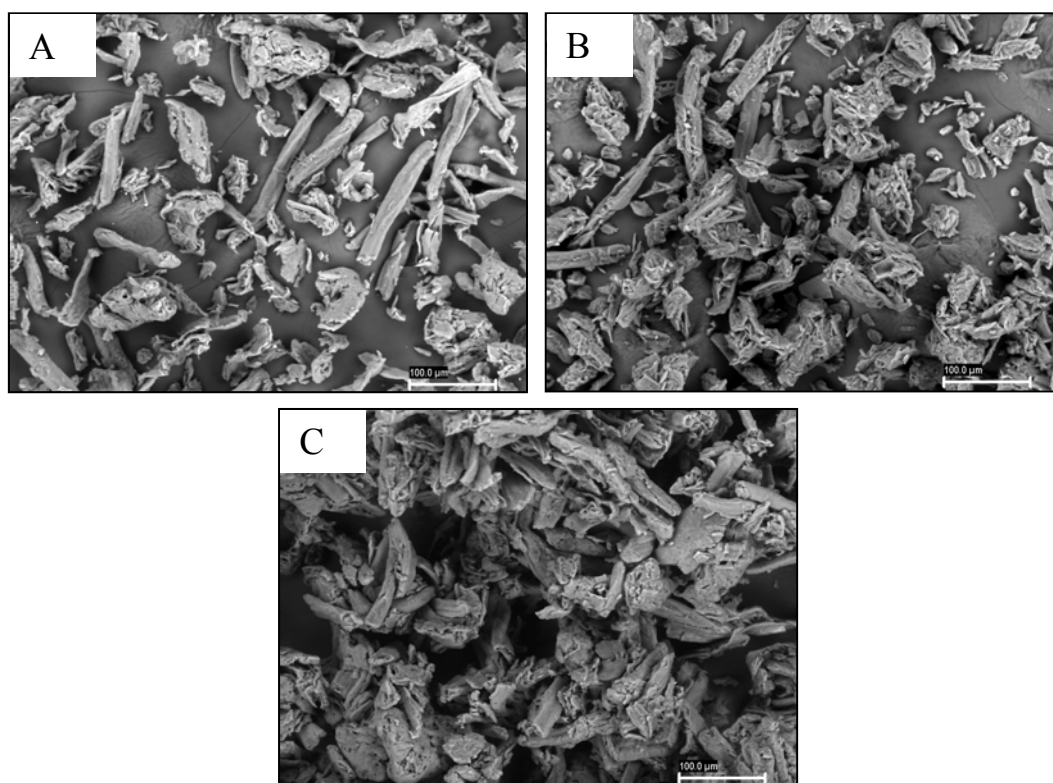
*Dissolution rate.* Dissolution profiles were constructed in accordance with the USP protocol using a DT-6 USP 29 type II apparatus (Turu Grau, Barcelona, Spain). In each assay, a 200 mg sample of pellets was stirred at a paddle speed of 50 rpm in 900 mL of 0.1 N HCl at 37°C, and the hydrochlorothiazide content of the medium was determined periodically by measuring absorbance at 272 nm in an Agilent 8453 UV spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of 0-30 min dissolution efficiency,  $DE_{30}$  (Khan and Rhodes, 1972).

*Statistical analysis.* The experimental assay was adapted to the structure of a two factorial experimental design-based on excipient and sorbitol content-with three levels each. A stepwise multiple regression was used to quantify the effects of all variables under study on the properties of the pellets and to construct the corresponding response surfaces (SPSS, v.14).

## Results and discussion

As a first stage of the study the preparation of the three co-processed excipients evaluated in this study was carried out (MCC-5% Eudragit<sup>®</sup> E, MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E and MCC-15% Eudragit<sup>®</sup> E), by wet massing of MCC with the acetone and isopropanol commercial solution of Eudragit<sup>®</sup> E 12.5.

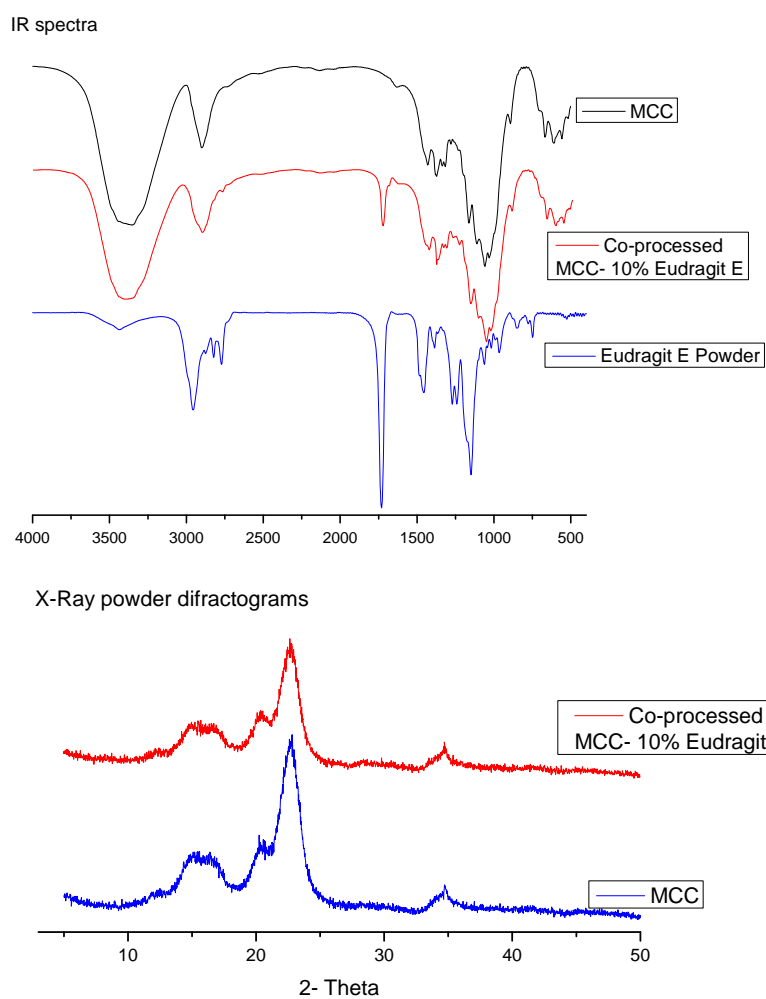
The photomicrographs of scanning electron microscopy (SEM) obtained for the three excipients (Fig. 1) allow observing the cellulose particles and the effects produced by the presence of copolymer Eudragit<sup>®</sup> E. In the first image, MCC fibers are free and unconnected. The cellulose fibers appear thicker as the percentage of Eudragit<sup>®</sup> E increases in the excipient, due to the presence of the copolymer on its surface, and partially agglomerated due to binding effect of Eudragit<sup>®</sup> E.



**Figure 1.** Scanning electron photomicrographs of the particles of MCC (A), co-processed MCC-5% Eudragit<sup>®</sup> E (B) and co-processed MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E (C).

To characterize the co-processed excipients, the IR spectroscopy and X-ray powder diffraction techniques were employed. The observation of the IR

spectra shows that the process of wet massing does not induce any kind of chemical reaction, since the IR spectra of those co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E are predictable on the basis of the IR spectra of MCC and Eudragit<sup>®</sup> E Powder, as an example co-processed MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E IR spectrum is shown (Fig. 2). Furthermore, the X-ray powder diffractograms reveals that the wet massing process remains unchanged the crystallinity characteristics of MCC (Fig. 2).



**Figure 2.** IR spectra (A) and X-ray powder diffractograms (B) of MCC and co-processed MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E.

Therefore, one of the requirements of the co-processed excipients is fulfilled, such as the absence of chemical change (Gupta et al., 2006).

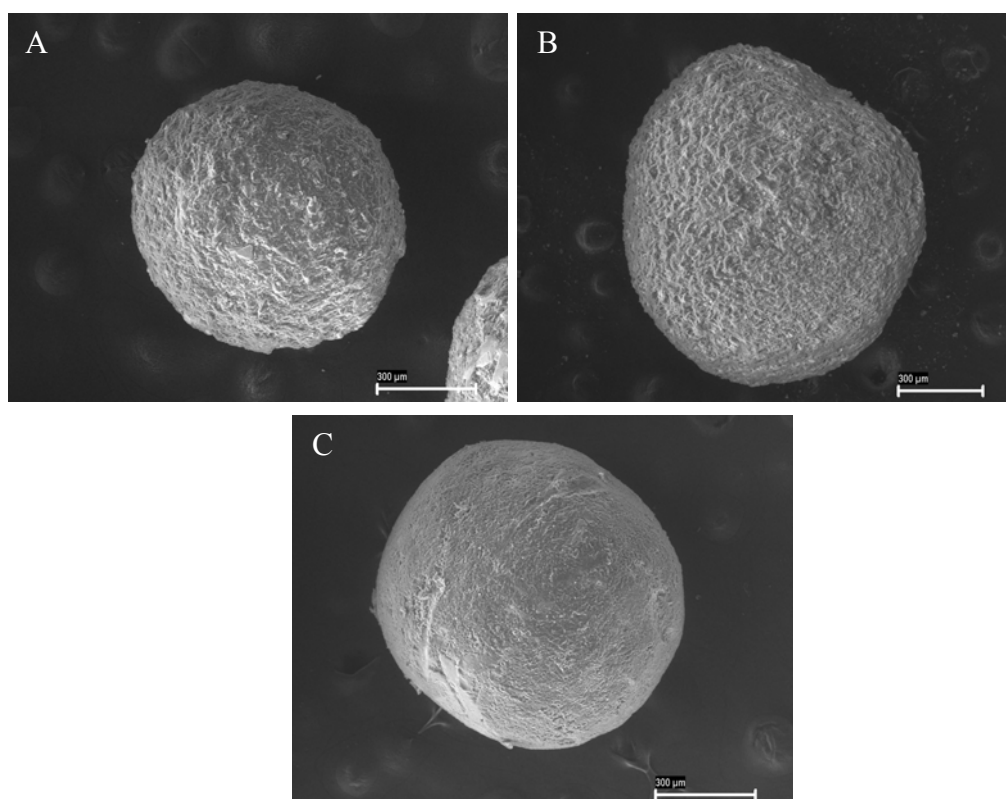
Table 1 presents the results obtained in the evaluation of different formulations of pellets under study. Although the elaboration of the pellets was possible with co-processed MCC-15% Eudragit® E, they were very small due to erosion experienced in the process of spheronization and had an excessively wide size distribution; thus, they were not considered suitable as a formulation.

The wetting agent volumes indicated in Table 1 are the optimum in order to obtain the most out of the pellet in the size range between 750 and 1250µm. As can be seen, a progressive reduction is produced on the wetting agent volume requirements as the proportion of water-soluble diluent (sorbitol) incorporated into the pellets increases (Goyanes et al., 2010). The use of co-processed excipients also changes the volume requirements of wetting agent slightly; thus, to avoid the agglomeration of the pellets in the spheronization stage, a small reduction in the water volume is required when the proportion of Eudragit® E increases in the co-processed excipient. This reduction suggests that Eudragit® E does not retain water during the wetting, since the water/MCC ratio remains constant ( $\approx 1.1$  ml/g) in all co-processed excipients.

Regarding Prosolv® ODT, it was not possible to produce pellets by extrusion-spheronization using only the commercial co-processed excipient and HCT, due to the strong agglomeration observed in the spheronization stage. It is necessary to incorporate at least 20% of MCC to the mixture to obtain pellets of suitable size.

All the formulations present satisfactory morphological, mechanical and flow characteristics (Tables 1). No process effects of agglomeration or of erosion were observed in the spheronization stage. In addition, the incorporation of increasing proportions of sorbitol produces slight increases in the average size of the pellets, a phenomenon already observed in previous studies (Goyanes et al.,

2010; 2011). In regard to the shape of pellets, the values for the circularity parameter allowed us to complete an acceptable sphericity of the pellets with whichever formulation. However, the use of higher sorbitol proportions led to less spherical pellets and increased surface roughness (Goyanes et al., 2010; 2011). The photomicrographs by scanning electron microscope obtained for pellets of several of the most representative formulations (Fig. 3) reaffirm these results. On the surface, no differences in size can be observed between the pellets prepared from different co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E with respect to those of MCC.



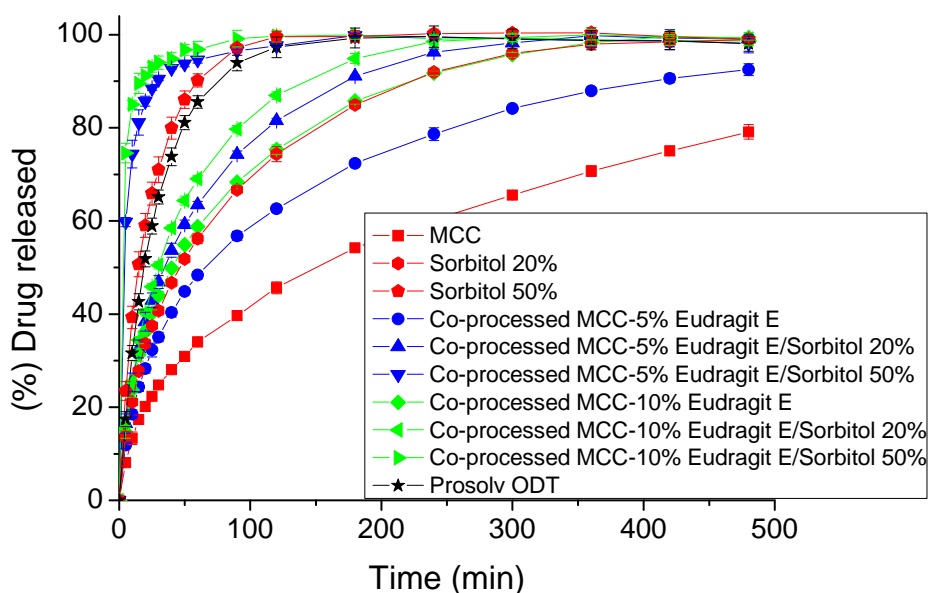
**Figure 3.** Scanning electron photomicrographs of formulations containing MCC/Sorbitol 50% (A), co-processed MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E/ Sorbitol 50% (B) and Prosolv<sup>®</sup> ODT (C).

Only the surface of the formulation that incorporates the commercial excipient Prosolv<sup>®</sup> ODT is noteworthy as remarkably smooth. On the other hand, it is

important to stress that, in view of the compressibility values (Table 1), every one of the formulations should be considered as free-flowing products (Carr, 1965).

From the standpoint of mechanical strength of the pellets, all formulations are suitable in view of the low values ( $\leq 0.25\%$ , values not shown) obtained for friability.

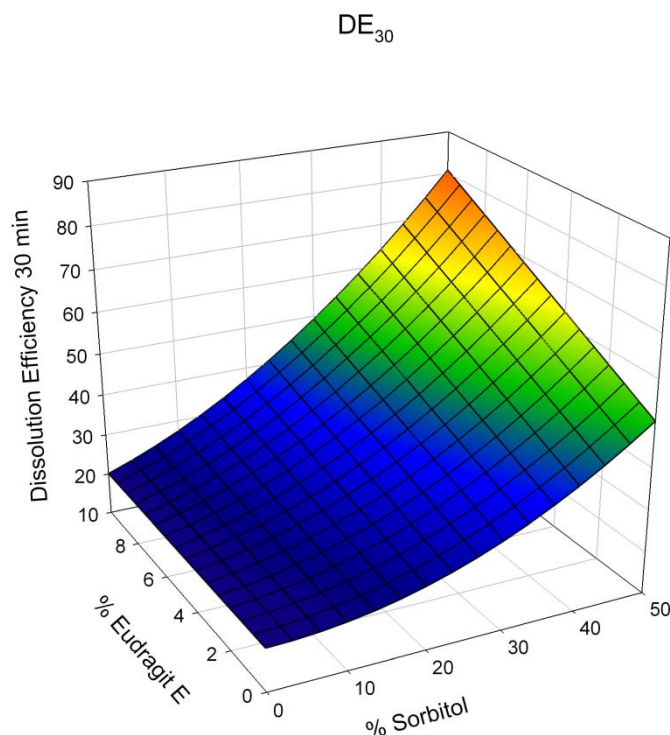
With regard to the dissolution rate of HCT, there are marked differences in the average cumulative curves of HCT dissolution for the evaluated formulations (Fig. 4), which are reflected in the values of 0-30 min dissolution efficiency ( $DE_{30}$ ) (Table 1).



**Figure 4.** Cumulative hydrochlorothiazide dissolution profiles from indicated formulations (means of six replicate experiments for each formulation; error bars indicate SDs).

The response surface (Fig. 5) reveals several important facts of the effects of the variables under study, the percentage of Eudragit<sup>®</sup> E (**E**) in the evaluated co-processed excipients and the percentage of sorbitol (**S**) on the  $DE_{30}$  parameter.

Thus, it should be noted, first, that sorbitol markedly increases the dissolution of HCT in every formulation of which it forms part. The equation obtained by stepwise multiple regression [ $DE_{30} = 20.11 + 1.12 \times 10^{-2} S^2 + 6.0 \times 10^{-2} S E$ ;  $R^2 = 0.953$ ] also indicates the existence of a synergistic effect between sorbitol and co-processed excipients which incorporate Eudragit<sup>®</sup> E, which significantly increased the value of  $DE_{30}$ .

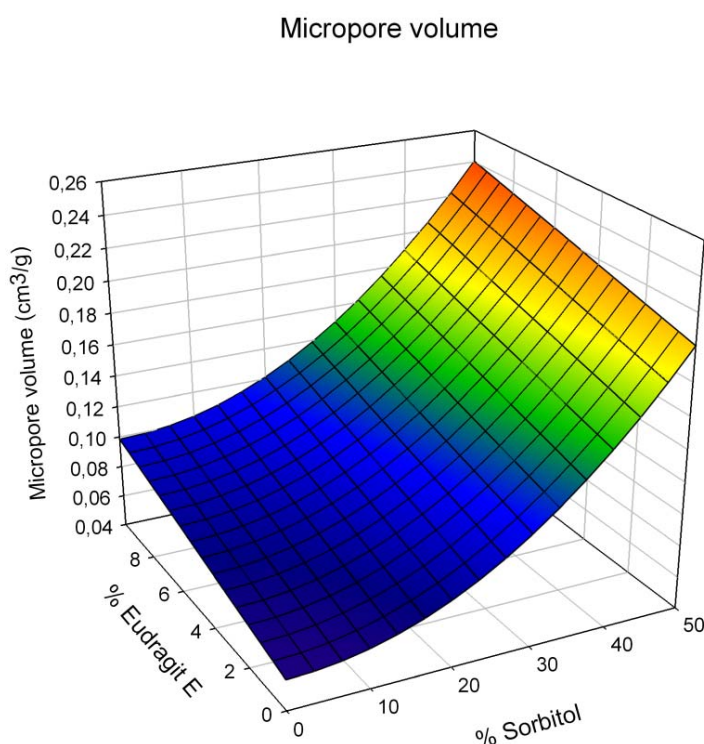


**Figure 5.** Response surface for  $D_{60}$  as a function of Eudragit<sup>®</sup> E content in co-processed excipient (0% for pure MCC) and of sorbitol content.

This effect is clearly dependant on the Eudragit<sup>®</sup> E content in the co-processed excipients. Furthermore, during the dissolution test, a rapid and complete disintegration (<5 min) of the pellets was observed in the formulations containing 50% of sorbitol, which may be the cause of the rapid dissolution of the drug

(faster than dissolution of HCT powder in the same conditions, for which  $DE_{30}=51.5$ ).

The formulation prepared with Prosolv® ODT provided a HCT dissolution rate higher than that obtained with MCC pellets. However, it was less effective in terms of accelerating the HCT dissolution than any of the formulations which incorporated 50% sorbitol in its composition.



**Figure 6.** Response surface for pellet micropore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) as a function of Eudragit® E content in co-processed excipient (0% for pure MCC) and of sorbitol content.

Furthermore, it may be noted that the use of any the co-processed MCC-Eudragit® E provides formulations with faster HCT dissolution rate than those



that incorporate 5% of the superdisintegrant sodium starch glycolate and even those containing the new disintegrant chitosan-silica (Goyanes et al., 2011).

Observing the response surface corresponding to the parameter micropore volume ( $MV$ ) of the pellets (Fig. 6) allowed us to conclude that the increases in the HCT dissolution rate, observed by increasing the sorbitol content, can be attributed both to high solubility of the diluent and the increase in porosity produced by its presence in the formulations. This increase in the micropore volume has also been described in an earlier work (Goyanes et al., 2010). The consideration of the equation of  $MV$  for the formulations [ $MV(\text{cm}^3/\text{g}) = 0.06 + 5.7 \times 10^{-5} S^2 + 3.9 \times 10^{-3} E$ ;  $R^2 = 0.951$ ] indicates that the presence of the co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E led to slight increases in  $MV$ , which is accompanied by increases in the HCT dissolution rate, the more pronounced the higher sorbitol content of the pellets. To justify the efficiency of the co-processed excipients, their possible action mechanism should be referred to. During the elaboration of the extrusion-spheronization of the pellets, the microcrystalline cellulose particles bond together to form pellets, and after drying, these bonds are difficult to break during the dissolution process. The co-processed excipients prepared by massing MCC with Eudragit<sup>®</sup> E show deposits of acrylic polymer on the surface of the MCC particles. These deposits hinder the cellulose particles from establishing bonds over its entire surface, making joints of lower intensity. Between the MCC particles, there are portions of polymer Eudragit<sup>®</sup> E, soluble up to pH 5.0 that is rapidly dissolved in the acidic dissolution medium. During the dissolution process, the co-processed excipients favor the entry of water into the structure of the pellets and the dissolution of sorbitol, which would result in the formation of new pores and a weakening of the pellet structure. This would justify both the increased HCT dissolution rate and the disintegration of the pellets when the sorbitol proportion is at its highest.

To conclude, the incorporation of co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E allows the production of pellets by extrusion-spheronization of a suitable size and shape, with high mechanical strength and very good flow properties. With respect to the microstructural properties, the incorporation of co-processed excipients is accompanied by slight increases in micropore volume of pellets. The pellets prepared with co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E present a high drug dissolution efficiency whose value is clearly dependent on the Eudragit<sup>®</sup> E content in the co-processed excipient and on the incorporated sorbitol content. The hydrochlorothiazide release from the pellets is always accelerated by the addition of 20-50% of sorbitol; however, only pellets that incorporated a co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E and 50% of sorbitol content experience a fast and complete disintegration process.

### **Acknowledgements**

This work was supported by grant 07CSA006203PR from the CII (Xunta de Galicia). We also thank Roquette Laisa España, S.A. (Spain) and JRS Pharma for the generous gift of samples of sorbitol and Prosolv<sup>®</sup> ODT.

## References

- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. and Martinez-Pacheco, R. "Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **55**(3) (2003) 291-295.
- Carr, R. Chemical Engineering. McGraw-Hill, New York (1965)
- Deppeler, H. P. Hydrochlorothiazide. In: Florey, K. Ed., Analytical profiles of drug substances. Academic Press, New York.(1981) **10**:405-441.
- Dukic-Ott, A., Remon, J. P., Foreman, P. and Vervaet, C. "Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **67**(3) (2007) 715-724.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon, J. P., Kleinebudde, P. and Vervaet, C. "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **71**(1) (2009) 38-46.
- Exner, H. E. and Linck, E. "Image analysis for characterization of size-distribution and shape-distribution of lead powders." Powder Metallurgy International **9**(3) (1977) 131-133.
- Fayed, F. M. and Otten, L. Handbook of Powder Science and Technology. Van Nostrand Reinhold, New York (1984)
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "A comparison of the extrusion and spheronization behavior of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992) 225-233.

- Funck, J. A. B., Schwartz, J. B., Reilly, W. J. and Ghali, E. S. "Binder Effectiveness for Beads with High Drug Levels." Drug Development and Industrial Pharmacy **17**(9) (1991) 1143-1156.
- Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based pellets prepared by extrusion-spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **15**(6) (2010) 626-635.
- Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "A comparison of chitosan-silica and sodium starch glycolate as disintegrants for spheronized extruded microcrystalline cellulose pellets." Drug Dev. Ind. Pharm. **37**(7) (2011) 825-831.
- Gupta, P., Nachaegari, S. K. and Bansal, A. K. Improved excipient functionality by coprocessing. In: Katdare, A. and Chaubal, M. V. Ed., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. Informa Healthcare, New York.(2006):109-126.
- Hileman, G. A., Goskonda, S. R., Spalitto, A. J. and Upadrashta, S. M. "A factorial approach to high-dose product development by an extrusion spheronization process." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(4) (1993) 483-491.
- Howard, M. A., Neau, S. H. and Sack, M. J. "PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC." International Journal of Pharmaceutics **307**(1) (2006) 66-76.
- JRS PHARMA, Prosolv EASYtab.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_easytab.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo_prosolv_easytab.shtml)>, 2011a (accessed Jul-2011)
- JRS PHARMA, Prosolv ODT.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_odt.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo_prosolv_odt.shtml)>, 2011b (accessed Jul-2011)

- Khan, K. A. and Rhodes, C. T. "Effect of compaction pressure on dissolution efficiency of some direct compression systems." Pharmaceutica Acta Helvetiae **47**(10) (1972) 594-607.
- Lindner, H. and Kleinebudde, P. "Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion spheronization." Journal of Pharmacy and Pharmacology **46**(1) (1994) 2-7.
- Millili, G. P. and Schwartz, J. B. "The strength of microcrystalline cellulose pellets - the effect of granulating with water ethanol mixtures." Drug Development and Industrial Pharmacy **16**(8) (1990) 1411-1426.
- O'Connor, R. E. and Schwartz, J. B. "Drug release mechanism from a microcrystalline cellulose pellet system." Pharmaceutical Research **10**(3) (1993) 356-361.
- Pinto, J. F., Buckton, G. and Newton, J. M. "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **83**(1-3) (1992) 187-196.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen, S. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London (2006)
- Schroder, M. and Kleinebudde, P. "Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **41**(6) (1995) 382-387.
- Shah, R. D., Kabadi, M., Pope, D. G. and Augsburg, L. L. "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process .2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **12**(4) (1995) 496-507.

- Sinha, V. R., Kumria, R. and Agrawal, M. K. "Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization." Current Drug Delivery **2**(1) (2005) 1-8.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. and Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Svarovsky, L. Powder Testing Guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders. Elsevier Applied Science, London (1987)
- Tho, I., Sande, S. A. and Kleinebudde, P. "Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **56**(3) (2003) 371-380.
- Thommes, M. and Kleinebudde, P. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63**(1) (2006) 59-67.
- Verheyen, P., Steffens, K. J. and Kleinebudde, P. "Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties." Drug Development and Industrial Pharmacy **35**(11) (2009) 1325-1332.
- Vervaet, C., Baert, L. and Remon, J. P. "Enhancement of in-vitro drug-release by using polyethylene-glycol-400 and peg-40 hydrogenated castor-oil in pellets made by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **108**(3) (1994) 207-212.
- Zimm, K. R., Schwartz, J. B. and O'Connor, R. E. "Drug release from a multiparticulate pellet system." Pharmaceutical Development and Technology **1**(1) (1996) 37-42.

## DISCUSIÓN





#### **4- Discusión**

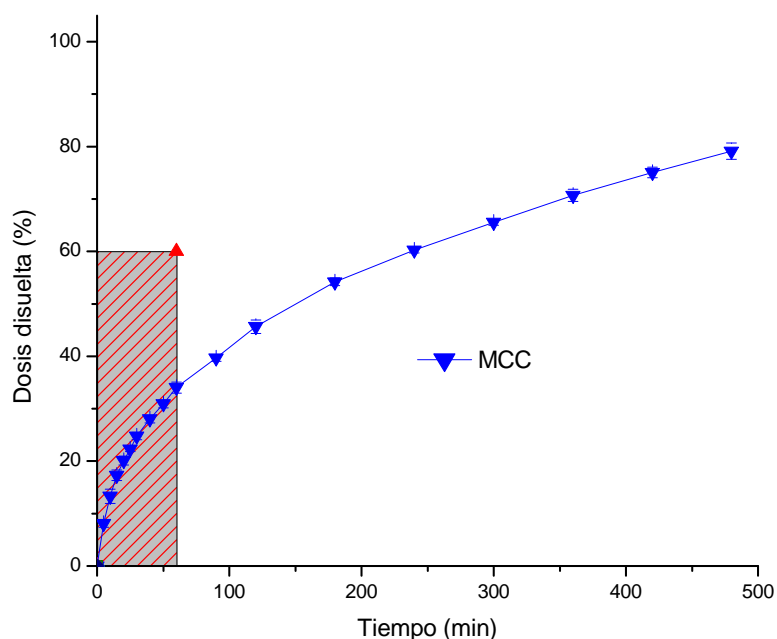
Como se ha declarado en el apartado de objetivos de esta memoria (pág. 61) el presente trabajo se ha centrado en la evaluación de algunas aproximaciones tecnológicas encaminadas a acelerar el proceso de disolución de fármacos poco hidrosolubles (se ha seleccionado la hidroclorotiazida como fármaco modelo) a partir de pelets, elaborados por extrusión-esferonización, que incorporan celulosa microcristalina (MCC) como excipiente base.

De manera específica, se han evaluado tres tipos de alternativas con las que se pretende afrontar el problema buscando la actuación, de forma aislada o combinada, de tres mecanismos bien diferenciados:

- Obtención de pelets de elevada porosidad como consecuencia de la rápida disolución de un diluyente hidrosoluble -que sustituye parcialmente a la celulosa microcristalina en su composición- al entrar éstos en contacto con un medio acuoso.

- Rotura de las uniones celulósicas, al entrar los pelets en contacto con un medio acuoso, derivada de la incorporación a los pelets de nuevos agentes disgregantes obtenidos por coprecipitación.
- Impedimento de la formación de una parte de las uniones celulósicas, durante la extrusión-esferonización, por recubrimiento parcial de las partículas de celulosa microcristalina con un polímero gastrosoluble.

El interés de un estudio de estas características se evidencia en la figura 4.1 en la que se muestra el perfil de disolución de la hidroclorotiazida (HCT) a partir de pelets de celulosa microcristalina, que incumple claramente el requisito establecido en la USP 29 para formulaciones de hidroclorotiazida en comprimidos convencionales (60% de la dosis de hidroclorotiazida disuelta en 60 minutos, en condiciones idénticas a las utilizadas en nuestro estudio).



**Figura 4.1.** Curva media acumulada de disolución de HCT a partir de pelets 90% MCC-10% HCT, con indicación del requisito USP 29 para comprimidos convencionales de HCT.

### Diluyentes hidrosolubles

La primera etapa del estudio se ha centrado en la evaluación de los efectos producidos sobre las propiedades de los pelets por la sustitución parcial de la celulosa microcristalina con diluyentes hidrosolubles. La lectura del epígrafe 1.3.2 (pág. 15) de la introducción de esta memoria, pone de manifiesto que los datos disponibles acerca de la utilidad de esta alternativa no permiten extraer conclusiones claras y, en algunos casos, incluso resultan contradictorios.

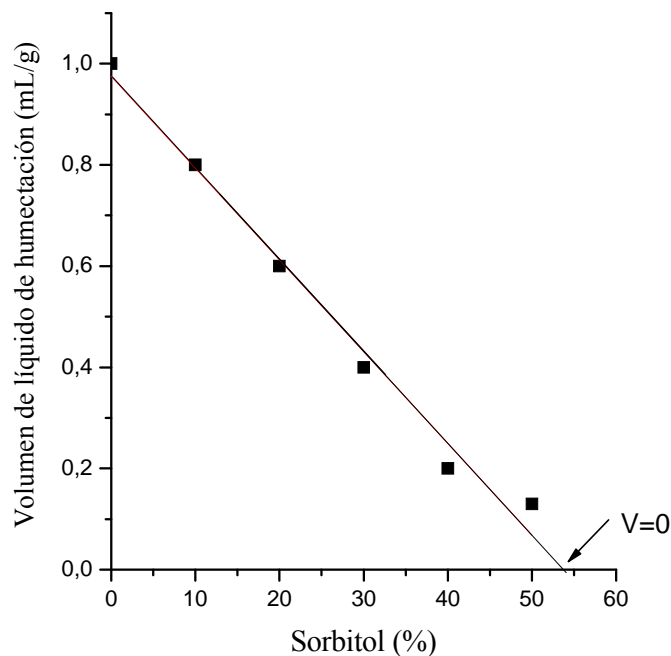
Se han seleccionado como diluyentes dos polioles isoméricos –sorbitol y manitol- con valores bien diferentes de solubilidad en agua (830 y 180 g/L, respectivamente (Yalkowsky y He, 2003)) y, cada uno de ellos, con tres tamaños medios de partícula (que corresponden a variedades disponibles comercialmente). Ello permite la estructuración del estudio como un diseño factorial para dos variables (proporción y tamaño de partícula de cada poliol) y posibilita la cuantificación de sus efectos sobre las propiedades de los pelets. En el estudio se ha prestado una atención especial a la caracterización reológica de las masas MCC/poliole humectadas con agua, para lo que se ha acudido a la reometría de torsión, así como a las características microporosas de los pelets, con el fin de aportar datos complementarios a los manejados habitualmente a la hora de interpretar los efectos derivados de la incorporación de cada uno de los polioles a las formulaciones en pelets.

En lo que se refiere a los resultados de la aplicación de la reometría de torsión, cabe resaltar tres aspectos:

La incorporación de proporciones crecientes de sorbitol a las mezclas de MCC-sorbitol-HCT, no sólo no reduce sino que incrementa la consistencia de las masas humectadas (Figura 1; pág. 76) respecto de la correspondiente a la celulosa microcristalina, en tanto que con el manitol (Figura 2; pág. 77) se observa el efecto contrario. Esta diferencia debe atribuirse a la mayor “capacidad de unión”

del sorbitol (Sandri y col., 2006; Dukic-Ott y col., 2007) y debería incidir sobre la resistencia mecánica de los pelets elaborados a partir de las distintas masas humectadas.

En segundo lugar, la mayor hidrosolubilidad del sorbitol es responsable de la imposibilidad de obtener pelets a partir de mezclas que incorporan proporciones de este poliol superiores al 50%, en tanto que con el manitol, de menor solubilidad, es posible incorporar proporciones de hasta el 80%. En este sentido, resulta interesante la observación de que, de forma aproximada, se predice por extrapolación un volumen de líquido de humectación igual a cero para la proporción límite de sorbitol indicada (Figura 4.2).



**Figura 4.2.** Relación lineal ( $r^2=0.983$ ) entre requerimiento de líquido de humectación y porcentaje de sorbitol en masas humectadas de mezclas de MCC-sorbitol-HCT.

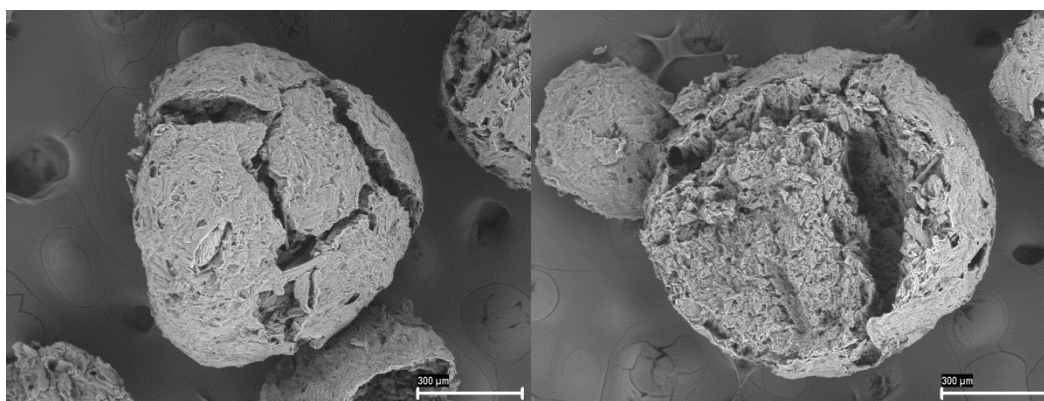
Por último, con ambos polioles, las masas humectadas de máxima consistencia experimentan fuertes procesos de aglomeración en la etapa de esferonización; es decir, resultan claramente sobrehumectadas. La incapacidad de

la reometría de torsión para predecir el volumen óptimo de líquido de humectación cuando la proporción de celulosa microcristalina en las mezclas es reducida, se ha observado en estudios previos (Alvarez, 2001).

En lo que respecta a la caracterización microestructural de los pelets, en términos generales, se puede afirmar que los elaborados con sorbitol presentan una mayor porosidad que sus equivalentes de manitol. La figura 5 (pág. 81) resulta muy elocuente al respecto. Esta importante diferencia en el comportamiento de los polioles permite justificar el hecho de que, a pesar de la reducida consistencia de las masas humectadas que incorporan proporciones elevadas de manitol, la friabilidad de estas formulaciones (Tabla 2; pág. 73) se mantiene en valores aceptables, aunque no puede calificarse de óptima.

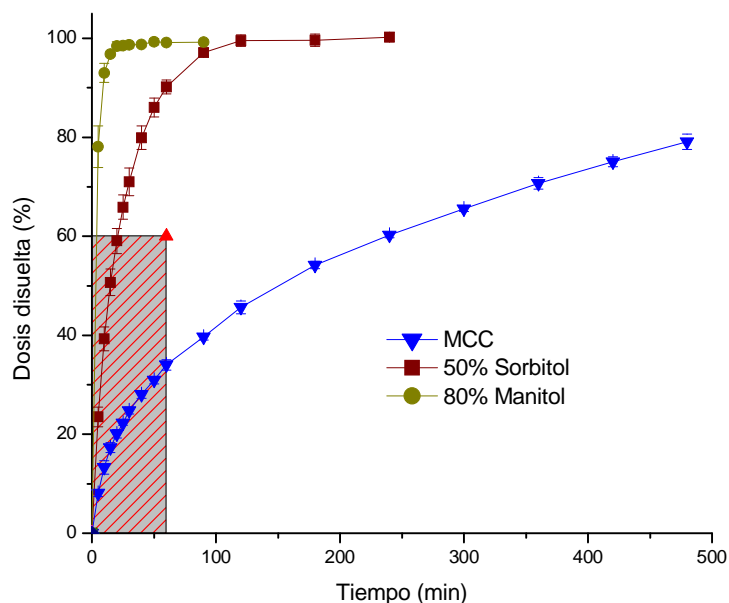
Al análisis de los perfiles de disolución de hidroclorotiazida, a partir de las distintas formulaciones objeto de estudio, se ha dedicado una especial atención. Así, en una primera aproximación, puede destacarse que un simple ajuste de la proporción de cualquiera de los polioles ofrece una amplia variedad de velocidades de disolución de hidroclorotiazida (Figura 6 y 7; págs. 82 y 83). Además, para cada proporción de poliol, las formulaciones que contienen sorbitol ceden más rápidamente el fármaco que las de manitol. La mayor hidrosolubilidad del sorbitol y la mayor porosidad de los pelets a que da lugar, aportan una interpretación adecuada de esta diferencia. Desde un punto de vista cinético, se observa una clara evolución ascendente de los valores del parámetro de forma “b” de la ecuación de Weibull a medida que se incrementa la proporción de cualquiera de los polioles en la composición de los pelets. Esta evolución es indicativa de una transición desde procesos limitados por la difusión de la hidroclorotiazida a través de la estructura microporosa de los pelets, hacia una disolución libre del fármaco (Dokoumetzidis y col., 2006). Es importante destacar que este incremento en los valores de b resulta más rápido pero menos completo

(0.68→0.86) para las formulaciones que contienen sorbitol que para las de manitol (0.69→0.97). Para la interpretación de estos resultados es necesario acudir, de nuevo, a la consideración de la hidrosolubilidad de los dos polioles y a la porosidad de los pelets a que dan lugar, pero también a un dato adicional: la disgregación de los pelets. Únicamente las formulaciones que contienen un 80% de manitol experimentan una completa disgregación en el medio de disolución, disgregación que no tiene lugar para aquéllas con la mayor proporción de sorbitol (50%). Para estas últimas, las estructuras de los pelets, remanentes después de la cesión completa de fármaco (Figura 4.3), aunque presentan un elevado volumen microporoso ( $>0.50 \text{ cm}^3/\text{g}$ ), deben ofrecer cierta resistencia a la disolución de hidroclorotiazida (valor de  $b$ , 0.86), que no se observaría tras su completa disgregación.



**Figura 4.3.** Fotomicrografías SEM de pelets agotados de 40%MCC-50%sorbitol-10%HCT.

Aunque, en términos absolutos (Figura 4.4), la mayor velocidad de disolución de hidroclorotiazida se consigue con la incorporación de la proporción más elevada de manitol (80%), desde un punto de vista tecnológico, esta aproximación resulta “finalista” en el sentido de que, por razones obvias, no posibilita una combinación con otras alternativas.



**Figura 4.4.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets indicadas.

Finalmente, y en relación con uno de los aspectos más controvertidos sobre los efectos producidos por la incorporación de diluyentes hidrosolubles a pelets de celulosa microcristalina, como es el relativo al tamaño de partícula del diluyente, los resultados obtenidos en este estudio indican claramente que, para cualquiera de los polioles, no se han observado efectos significativos del tamaño de partícula sobre el comportamiento reológico de las masas humectadas, ni sobre la estructura microporosa de los pelets, ni tampoco sobre el proceso de disolución de hidroclorotiazida.

#### Agentes disgregantes

La segunda etapa de este estudio se ha centrado en el análisis de los efectos derivados de la incorporación de agentes disgregantes a la composición de los pelets. En este sentido, cabe resaltar que la lectura del epígrafe 1.3.3 de la introducción de esta memoria (pág. 20) permite inferir que la incorporación a

pelets de celulosa microcristalina de cualquiera de los agentes superdisgregantes disponibles comercialmente no permite incrementar, de manera notable, la velocidad de disolución de fármacos poco hidrosolubles (Schroder y Kleinebudde, 1995; Kristensen y col., 2002; Zhao y Augsburger, 2006). Incluso, estos “pobres” efectos (en especial si se comparan con los obtenidos con este tipo de disgregantes en comprimidos) se han correlacionado con pequeños aumentos en la porosidad de los pelets que se derivan de la incorporación de algunos de estos agentes (Kleinebudde, 1993; Souto y col., 2005).

Partiendo de estos hechos, la segunda etapa de este trabajo se ha centrado en la evaluación de la eficacia de un nuevo agente disgregante de comprimidos – un coprecipitado de quitosano y sílice (El-Barghouthi y col., 2008)- para acelerar la disolución de hidroclorotiazida en pelets de celulosa microcristalina.

La elección de este producto insoluble, hidrofílico y altamente absorbente, se ha llevado a cabo tomando en consideración tres propiedades que lo diferencian claramente de los superdisgregantes disponibles comercialmente (Augsburger y col., 2007; El-Barghouthi y col., 2008):

- Su funcionalidad como disgregante no se ve afectada al ser sometido a procesos de granulación vía húmeda.
- Requiere la adición de volúmenes de agua considerables para experimentar gelificación (la formación de una capa con estructura tipo gel en la superficie de la forma de dosificación puede dificultar notablemente la penetración de agua a zonas más internas).
- La velocidad de penetración de agua, en mezclas coprecipitado-celulosa microcristalina, resulta especialmente elevada y prácticamente independiente de la proporción de disgregante en las mezclas.

El trabajo se ha planteado como un estudio comparativo en el que intervienen el nuevo disgregante, el carboximetilalmidón sódico reticulado (que, en estudios

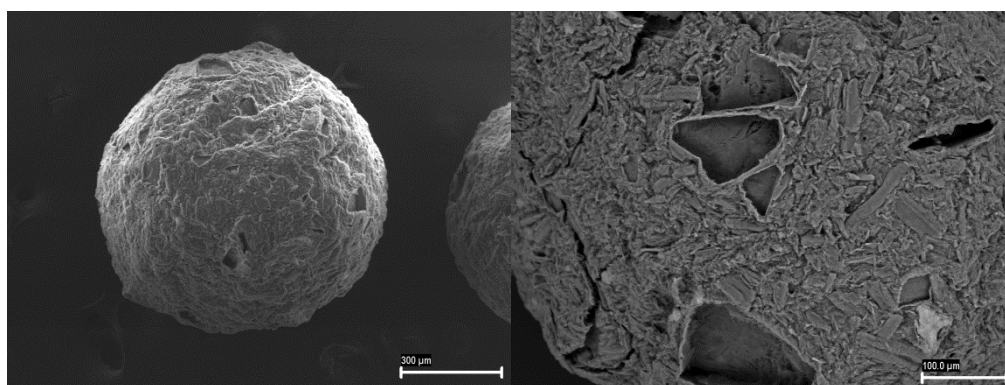


previos, se ha revelado como el de mayor eficacia en pelets de este tipo (Souto y col., 2005)) y la mezcla física de quitosano y sílice en idénticas proporciones que en el coprecipitado, con el fin de delimitar la incidencia del proceso de coprecipitación sobre la eficacia disgregante. Además, a la variable proporción de agente disgregante (0-5%), se ha añadido la de proporción de sorbitol (0-50%) para detectar un posible efecto sinérgico disgregante-poliol sobre las propiedades de los pelets y, en especial, sobre la velocidad de disolución de hidrocortiazida. Para ello, como en la etapa anterior, se ha dotado al estudio experimental, llevado a cabo con cada uno de los productos comparados, de una estructura de diseño factorial (en concreto,  $3^2$ ), que posibilita no sólo la cuantificación de los efectos de las dos variables bajo estudio, sino también, y no menos importante, su posible interacción.

La inclusión de estos productos en la composición de los pelets no introduce cambios de importancia en sus propiedades morfológicas y mecánicas (Tablas 1-3; págs. 96-97); es decir, su presencia en las formulaciones no plantea problemas en las etapas de extrusión-esferonización.

Sin embargo, los datos de porosimetría de intrusión de mercurio y los de disolución de hidrocortiazida, han revelado algunos hechos importantes. Así, al margen del notable efecto derivado de la incorporación de sorbitol –ya observado en la primera etapa de este trabajo– únicamente el disgregante a base de almidón produce incrementos significativos en el valor del volumen microporoso de los pelets, que crece linealmente con la proporción de este disgregante (Figura 2; pág. 101). Este hecho se ha relacionado con la eficacia de los superdisgregantes en pelets y debe tener su origen en que el volumen de agua utilizado en la fase de humectación es suficiente para que las partículas del disgregante experimenten un hinchamiento apreciable. La posterior desecación de los pelets dejará, por contracción de estas partículas, una estructura microporosa más abierta.

En lo que se refiere al proceso de cesión de hidroclorotiazida, los resultados obtenidos, que se muestran de forma condensada en las superficies de respuesta de la figura 4 (pág. 103), indican claramente que la inclusión del almidón modificado produce un efecto negativo sobre el valor del parámetro  $D_{60}$  en aquellas formulaciones que contienen sorbitol. Este comportamiento, en principio sorprendente, no sólo por las propiedades disgregantes del derivado de almidón, sino por la mayor porosidad que comunica a los pelets, podría atribuirse a un efecto antagónico disgregante-sorbitol, como consecuencia de una competición por el agua que captan los pelets (Lovgren y Bogentoft, 1981; Johnson y col., 1991; Augsburg y col., 2007). Además, la formación de una capa superficial de estructura tipo gel de disgregante hidratado, podría dificultar la penetración del agua a zonas más internas de la estructura de los pelets y la disolución de las partículas de sorbitol. En la figura 4.5, que corresponde a la fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido de un pelet agotado de la formulación indicada, se pueden observar las huellas correspondientes a la disolución superficial de las partículas de los componentes solubles de la formulación.

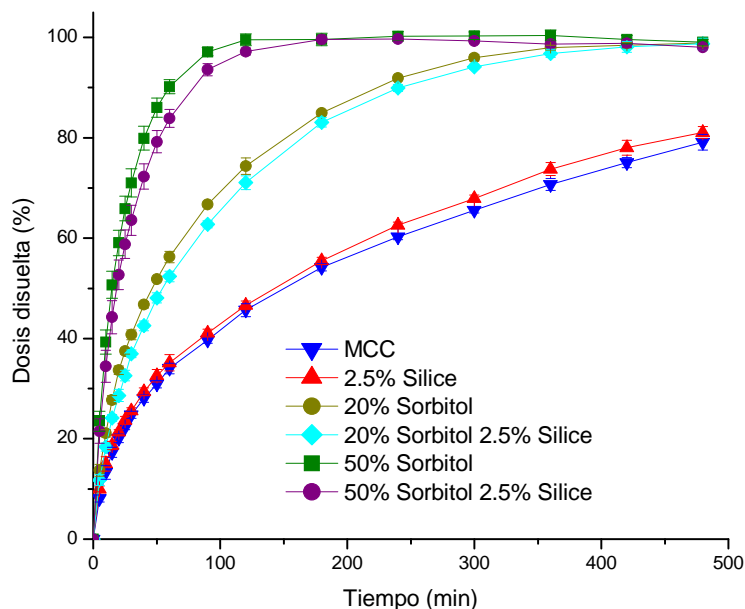


**Figura 4.5.** Fotomicrografías SEM de un pelet agotado de 85%MCC-5%quitosano-sílice-10%HCT; y detalle de su superficie.

En cambio, el coprecipitado quitosano-sílice produce un efecto positivo sobre la disolución de hidroclorotiazida, proporcional a la concentración de disgregante e independiente del porcentaje de sorbitol presente en las formulaciones. La mayor resistencia del coprecipitado a formar capas superficiales tipo gel, favorecería la penetración de agua en la estructura interna de los pelets, facilitando la disolución de sorbitol y de la hidroclorotiazida y contribuyendo a su debilitamiento. Como consecuencia de ello, sólo las formulaciones que contienen coprecipitado y la proporción más elevada de sorbitol (50%) experimentan una rápida y completa disgregación.

El comportamiento de la mezcla física quitosano-sílice, cuya incorporación a los pelets no afecta significativamente a la velocidad de disolución de hidroclorotiazida, pone de manifiesto la importancia del proceso de coprecipitación sobre la eficacia de este tipo de disgregantes. Es decir, cuando el quitosano y la sílice se encuentra en los pelets como partículas independientes, la sílice, de gran capacidad absorbente, podría competir con el quitosano por el agua que accede a los pelets y dificultar o contrarrestar su acción disgregante, que se debe a su proceso de captación de agua-disolución (Ritthidej y col., 1994). Para ratificar este extremo y delimitar los efectos derivados de la incorporación de sílice a los pelets sobre la disolución de hidroclorotiazida, se elaboraron tres nuevas formulaciones conteniendo un 2.5% de sílice (recuérdese que el contenido en sílice del coprecipitado es del 50%) y un 0, 20 y 50% de sorbitol. En la figura 4.6 puede observarse que la presencia de sílice produce un efecto negativo sobre la velocidad de disolución de hidroclorotiazida, tanto más acusado cuanto mayor es el contenido del poliol. La existencia de esta interacción sílice-sorbitol sugiere un “secuestro”, por parte de la sílice, del agua que llega a las capas superficiales de los pelets, dificultando la formación de estructuras de elevada porosidad generadas por la disolución de éste. El hecho de que los pelets de la formulación

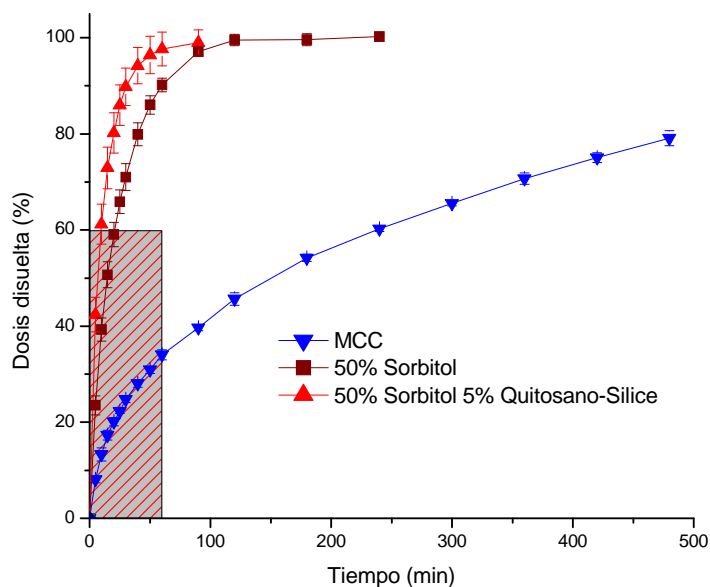
que contiene un 50% de sorbitol y sílice no se disgreguen en el medio de disolución, apoya esta hipótesis.



**Figura 4.6.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets indicadas.

Así pues, la eficacia disgregante en pelets de celulosa microcristalina con diluyentes solubles (sorbitol) parece exigir el empleo de disgregantes que no formen con facilidad películas superficiales tipo gel y que faciliten, de esta manera, el acceso del agua a las zonas más internas de la estructura de los pelets.

En la figura 4.7 se puede observar la magnitud de los efectos, aditivos, de la incorporación de un 50% de sorbitol y de un 50% de sorbitol y un 5% de coprecipitado quitosano-sílice sobre los perfiles de disolución de la hidroclorotiazida.



**Figura 4.7.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets indicadas.

Tomando como punto de partida la notable eficacia disgregante mostrada por el coprecipitado quitosano-sílice, se abordó a continuación un nuevo estudio con otro coprecipitado, de características similares al quitosano-sílice, en el que se sustituyó la sílice por un silicato, el caolín. La elección del caolín, excipiente ampliamente utilizado en tecnología farmacéutica clásica (Harwood y col., 1989; Rowe y col., 2006), se basó en su ligera capacidad de hinchamiento y en el hecho de que la captación de agua se limita a la superficie de sus partículas. Ambas propiedades deberían facilitar la penetración de agua en la estructura interna de los pelets.

Este estudio se planteó, de nuevo, como un estudio comparativo en el que, junto con el coprecipitado, se incluyeron sus dos componentes, ya que ambos han mostrado cierta capacidad disgregante en diversas formas de dosificación sólidas (Ritthidej y col., 1994; Law y Deasy, 1997; Illum, 1998; Giunchedi y col., 2002; Kristensen y col., 2002; Newton, 2007).

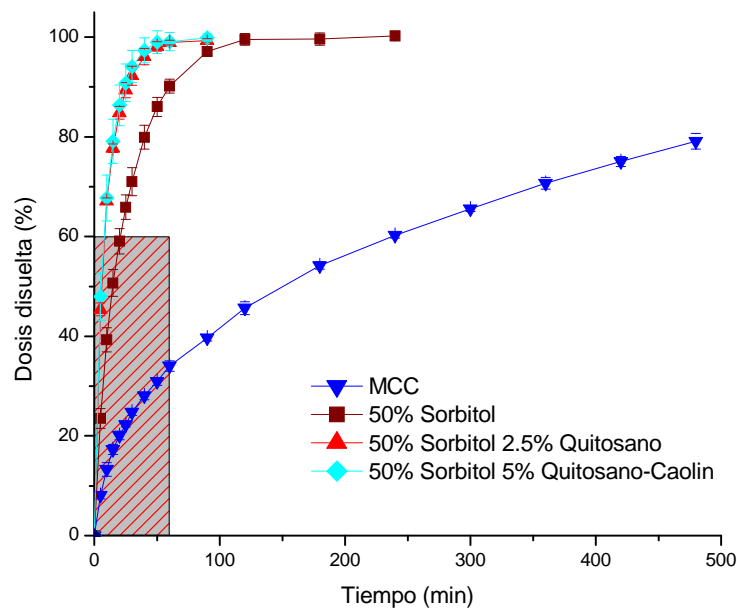
Dado que la incorporación a la composición de los pelets del coprecipitado quitosano-caolín y de sus dos componentes no plantea problemas de importancia en la aplicación de la extrusión-esferonización, los siguientes comentarios se centran en los efectos observados sobre el proceso de disolución de hidroclorotiazida y sobre la microestructura de los pelets.

La observación de la Fig. 4 de la (pág. 126), que incluye las superficies de respuesta correspondientes al parámetro  $D_{60}$  para los productos comparados, permite afirmar que, junto con el marcado y ya conocido efecto del sorbitol, la incorporación de caolín tiene un efecto nulo sobre la velocidad de disolución de hidroclorotiazida, en tanto que el coprecipitado provoca incrementos en el valor de  $D_{60}$  de magnitud similar a los observados con el coprecipitado quitosano-sílice. Los efectos del quitosano requieren un comentario más amplio ya que se observa una “saturación” del efecto acelerador del quitosano sobre la disolución de hidroclorotiazida para proporciones superiores al 2.5%, hecho que predice el término cuadrático de la ecuación ajustada por regresión múltiple para  $D_{60}$  (pág. 127). Sin embargo, en el intervalo 0-2.5% muestra un comportamiento prácticamente lineal y de magnitud muy similar a la obtenida para el coprecipitado para proporciones 0-5%. Si se tiene en cuenta que el contenido en quitosano del coprecipitado es del 50%, que el valor del coeficiente lineal de la ecuación para el  $D_{60}$  es doble (4.96) para el quitosano que para el coprecipitado (2.51) y que sólo los pelets que contienen la proporción más elevada de sorbitol (50%) y cualquier proporción de coprecipitado o de quitosano se disgregan completamente, se puede afirmar que los efectos comentados del coprecipitado son atribuibles a su contenido en quitosano.

Además, la Fig. 5 (pág. 128) pone de manifiesto una marcada similitud en los efectos del coprecipitado quitosano-caolín y del quitosano sobre el volumen microporoso de los pelets, que no hace sino ratificar la afirmación anterior.

El mecanismo implicado en la aceleración del proceso de disolución de hidroclorotiazida y, en su caso, en la disgregación de los pelets hay que buscarlo en la lentitud/dificultad del quitosano en las proporciones utilizadas en los pelets para formar estructuras tipo gel, que posibilita y facilita (dada su higroscopicidad) la penetración de agua en la estructura interna de los pelets. Por otra parte, la comentada “saturación” del efecto del quitosano cuando se incorporan proporciones superiores al 2.5%, podría atribuirse a que las disoluciones más concentradas de quitosano, lógicamente de mayor viscosidad, contrarrestan el efecto facilitador de la penetración de líquidos acuosos en la estructura de los pelets.

En la figura 4.8 se puede observar la marcada similitud de los efectos de la incorporación del coprecipitado quitosano-caolín (5%) y del quitosano (2.5%) sobre los perfiles de disolución de hidroclorotiazida para las formulaciones que incorporan la proporción de sorbitol más elevada (50%).



**Figura 4.8.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets indicadas.

### Coprocesados de MCC- Eudragit<sup>®</sup> E

En la tercera y última fase de este trabajo, la atención se ha centrado en la evaluación de los efectos producidos por la sustitución de la celulosa microcristalina por coprocesados de celulosa microcristalina con un excipiente polimérico gastrosoluble (Eudragit<sup>®</sup> E). En el epígrafe 1.3.5 (pág. 26) de la introducción de esta memoria se han revisado las características de los denominados excipientes coprocesados de base celulósica junto con sus propiedades específicas de funcionalidad. Ninguno de ellos se ha diseñado para actuar como excipiente base para extrusión-esferonización.

En esta situación, la idea básica a desarrollar en la tercera etapa de este estudio es la puesta a punto de un excipiente coprocesado que posibilite una rápida disolución de fármaco en pelets de celulosa microcristalina, a través de la creación de un impedimento para la formación de uniones entre las partículas de la celulosa a lo largo del proceso de extrusión-esferonización.

Para ello se procedió a un recubrimiento parcial de las partículas de celulosa microcristalina, por simple malaxado, con un polímero acrílico (Eudragit<sup>®</sup> E). La elección de esta variedad polimérica se llevó a cabo tomando en consideración dos de sus propiedades: solubilidad en medio gástrico y capacidad aglutinante (Rowe y col., 2006).

Los estudios preliminares permitieron fijar en un 10%, la proporción máxima de Eudragit<sup>®</sup> E en el coprocesado. El empleo de proporciones superiores da lugar a un producto que experimenta una fuerte erosión en la etapa de esferonización y que, como consecuencia de ello, presenta una distribución de tamaños excesivamente amplia. Además, los resultados de la aplicación de las técnicas de espectroscopía IR y de difracción de rayos x permiten afirmar que el coprocesado celulosa microcristalina-Eudragit<sup>®</sup> E no da lugar a reacciones químicas ni altera la cristalinidad de las materias primas (Fig. 2, pág. 146).



Una vez más, el trabajo experimental se planificó con estructura de diseño factorial en el que, además de la variable proporción de Eudragit® E en el coprocesado (0→10%), se incluyó la proporción de sorbitol (0→50%) como diluyente hidrosoluble; es decir, de nuevo un diseño factorial 3<sup>2</sup>.

Asimismo, pareció oportuno incluir en el estudio una formulación a base de un coprocesado celulósico comercial (Prosolv® ODT), para el que se reclama una importante efectividad como disgregante de comprimidos (JRS Pharma, 2011). Ante la imposibilidad de someter a extrusión-esferonización la mezcla de este compuesto con hidroclorotiazida, se optó por incorporar la proporción de celulosa microcristalina mínima (20%) que posibilita la elaboración de pelets de tamaño y forma adecuados.

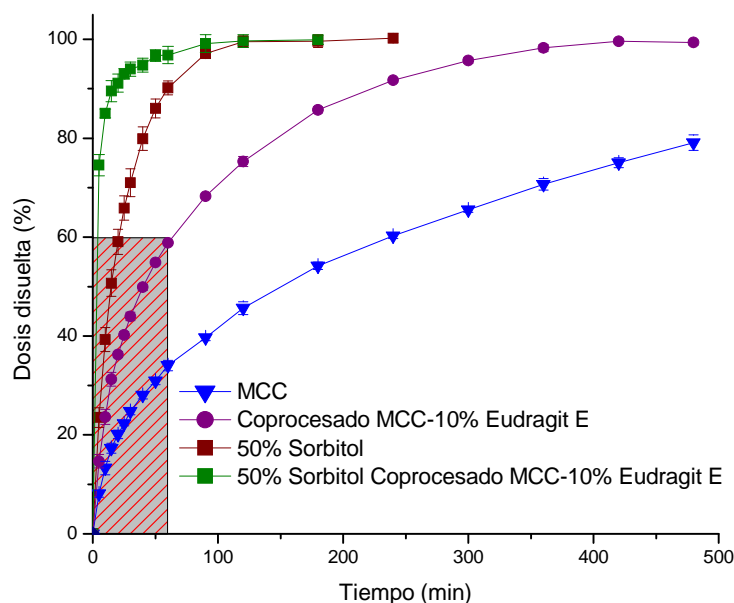
Un dato de relevancia, en lo que respecta a los requerimientos de líquido de humectación, es que en los coprocesados se mantiene constante la relación agua/celulosa microcristalina, aproximadamente 1.1mL/g, lo que es indicativo de que el polímero acrílico prácticamente no retiene agua. Con este volumen de agua de humectación se obtienen pelets de características adecuadas en cuanto a forma, tamaño y resistencia mecánica; es decir, en las proporciones utilizadas, el Eudragit® E no dificulta la extrusión-esferonización.

La estructura microporosa de los pelets, como en etapas anteriores de este estudio, es mayoritariamente dependiente del contenido en sorbitol (Figura 6; pág. 151), si bien se observa un pequeño efecto atribuible a la presencia de Eudragit® E en el coprocesado que podría tener su origen en el recubrimiento parcial de las partículas celulósicas, que experimentarían una contracción ligeramente menor en la fase de desecación.

Los datos de velocidad de disolución de hidroclorotiazida son concluyentes (Figura 5; pág. 150) y ponen de manifiesto la existencia de un efecto sinérgico importante Eudragit® E-sorbitol que, para las proporciones más elevadas

de estos componentes, da lugar a una disolución muy rápida de hidroclorotiazida. Este comportamiento podría tener su origen en una rápida disolución del Eudragit® E en el medio ácido, que favorecería la penetración de agua en la estructura de los pelets y la disolución del sorbitol, con la creación de nuevos poros y el debilitamiento de la estructura de los pelets. El hecho de que los pelets que incorporan la proporción más elevada de sorbitol experimenten una rápida y completa disgregación, apoya esta hipótesis. Finalmente, también cabe destacar la pobre aceleración del proceso de disolución que se consigue con el coprocesado comercial Prosolv® ODT.

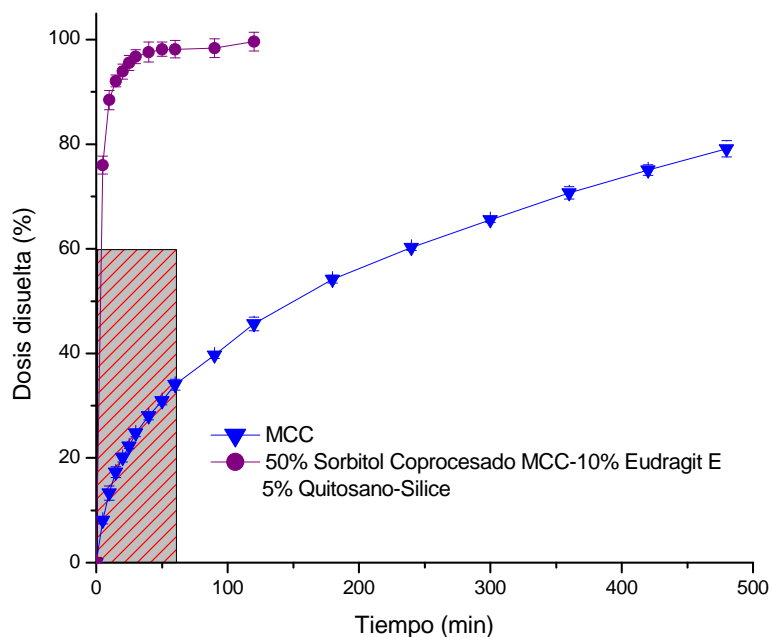
En la figura 4.9, es posible observar la magnitud de los efectos del coprocesado de celulosa microcristalina, de la incorporación de sorbitol y del efecto sinérgico coprocesado-sorbitol sobre los perfiles de disolución de hidroclorotiazida.



**Figura 4.9.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets indicadas.

### Comentario general

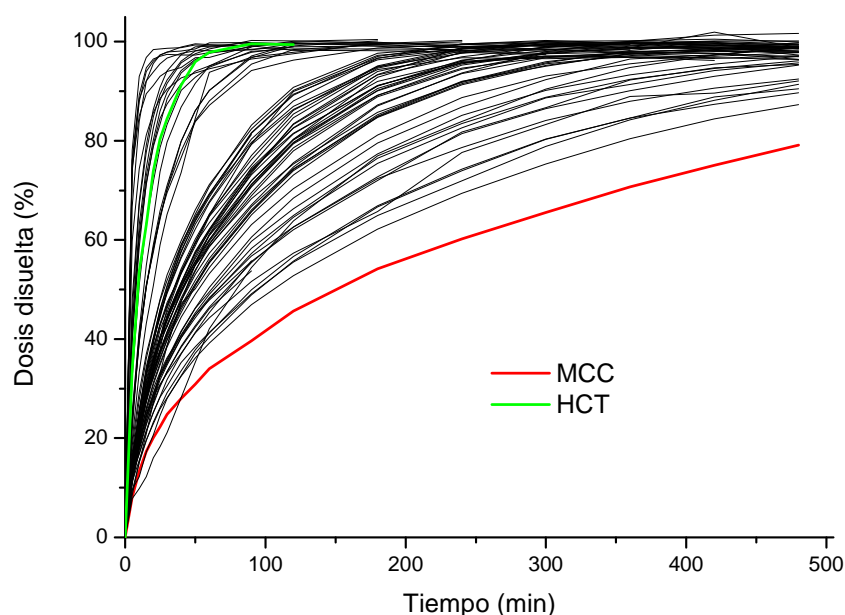
A la vista de los efectos obtenidos para las variables analizadas en las tres etapas de este estudio, sobre la velocidad de disolución, pareció oportuno evaluar las características de una formulación a la que se incorporaron las proporciones más elevadas de sorbitol (50%) y del coprecipitado quitosano-sílice (5%) y en la que se sustituyó la celulosa microcristalina por el coprocesado MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E. Como era de esperar (Fig. 4.10), los efectos adicionales a los comentados para las combinaciones sorbitol-coprecipitado y sorbitol-coprocesado son muy débiles y muestran, como se comentará en los siguientes párrafos, una clara proximidad a la máxima velocidad de disolución de hidroclorotiazida que puede alcanzarse con este tipo de formulaciones.



**Figura 4.10.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets indicadas.

Por último, cabe destacar que esta formulación presenta unas propiedades morfológicas (tamaño medio  $1079\mu\text{m} \pm 288$ ), mecánicas (friabilidad 0.14) y de flujo (compresibilidad 2.33) muy adecuadas.

Los perfiles de disolución de hidroclorotiazida obtenidos para las formulaciones evaluadas en este estudio cubre la práctica totalidad de la zona delimitada entre los correspondientes a una formulación elaborada exclusivamente con celulosa microcristalina y la libre disolución de fármaco (Fig. 4.11) Este último, en principio, fija el límite que puede alcanzarse sin modificar el tamaño de partícula o, en términos más generales, el grado de dispersión de hidroclorotiazida.



**Figura 4.11.** Curvas medias acumuladas de disolución de HCT a partir de las formulaciones de pelets objeto de estudio.

La consecución de perfiles de disolución de hidroclorotiazida equiparables al de la libre disolución de fármaco exige una disgregación completa de los pelets en el medio de disolución. En la tabla 4.1, se han agrupado algunas características de

interés de las formulaciones que experimentan disgregación a lo largo del proceso de cesión de hidroclorotiazida.

**Tabla 4.1.** Datos de disolución de hidroclorotiazida de las formulaciones que experimentan disgregación durante el proceso de disolución

Formulación	D <sub>30</sub> (sd)	D <sub>60</sub> (sd)	K (min <sup>-1</sup> )	r
Hidroclorotiazida pura	84.48 (3.29)	97.86 (2.64)	0.06047	0.9991
80% manitol	97.81 (0.80)	98.93 (0.94)	0.13839	0.9525
50% sorbitol 2.5% quitosano-sílice	88.49 (2.16)	97.74 (2.31)	0.06806	0.9917
50% sorbitol 5% quitosano-sílice	89.83 (3.89)	97.69 (3.49)	0.06878	0.9991
50% sorbitol 2.5% quitosano-caolín	91.61 (2.22)	98.54 (0.50)	0.0669	0.9964
50% sorbitol 5% quitosano-caolín	94.11 (3.26)	99.11 (1.81)	0.06993	0.9893
50% sorbitol 10% coprocesado MCC-10% Eudragit <sup>®</sup> E	94.00 (1.45)	96.84 (1.75)	0.05535	0.9650
50% sorbitol 10% coprocesado MCC-10% Eudragit <sup>®</sup> E 5% quitosano-sílice	96.73 (1.35)	98.17 (1.70)	0.05382	0.9550

Así, resulta fácil comprobar que en todas ellas -a excepción de la que contiene un 80% de manitol, con una resistencia mecánica menor- concurren al menos dos de las aproximaciones evaluadas en este estudio. Invariablemente, una de ellas es la proporción máxima (50%) de sorbitol. Además, se observa una coincidencia prácticamente total en los valores obtenidos para el parámetro D<sub>60</sub> y, en su mayor parte, muestran un ajuste más que aceptable a cinéticas de orden uno, lo que sugiere que tiene lugar la libre disolución de hidroclorotiazida. También cabe destacar que algunas de las formulaciones exhiben valores D<sub>30</sub> claramente superiores al correspondiente a la disolución de hidroclorotiazida pura, hecho que podría atribuirse al entorno marcadamente hidrofílico en que se encuentran las

partículas del fármaco en los pelets, que facilitaría su humectación en las etapas iniciales del proceso de cesión.

En resumen, la incorporación a las formulaciones de un 50% de sorbitol y al menos un 2.5% de cualquiera de los coprecipitados (quitosano-sílice ó quitosano-caolín) o de quitosano, o bien la incorporación de un 50% de sorbitol y la sustitución de celulosa microcristalina por coprocesado MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E, o bien la incorporación conjunta de los tres elementos (sorbitol, coprecipitado y coprocesado) en las proporciones indicadas, determinan que los pelets no ejerzan una retención significativa de hidroclorotiazida, que se disuelve a velocidad equiparable, e incluso superior en las primeras etapas del proceso, a la libre disolución del fármaco.

## Bibliografía

- Alvarez, L. Tesis Doctoral. Utilidad de la reometría de torsión para la caracterización de sistemas celulósicos de interés en extrusión-esferonización. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela (2001).
- Augsburger, L. L., Brzecko, A. W., Shah, U. S. y Hahn, H. A. Super Disintegrants: Characterization and Function. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, New York. (2007) **3**:3553-3567.
- Dokoumetzidis, A., Papadopoulou, V. y Macheras, P. "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function." Pharmaceutical Research **23**(2) (2006) 256-261.
- Dukic-Ott, A., Mens, R. y col. "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **66**(1) (2007) 83-94.
- El-Barghouthi, M., Eftaiha, A., Rashid, I., Al-Remawi, M. y Badwan, A. "A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicon dioxide." Drug Development and Industrial Pharmacy **34**(4) (2008) 373-383.
- Giunchedi, P., Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M. y Sorrenti, M. "Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **53**(2002) 233-239.
- Harwood, R. J., Lubber, J. R. y Sunbery, E. W. Antacids and Clay Products. En: Liebermann, H. A., Rieger, M. M. y Banker, G. S. Ed., Pharmaceutical

- Dosage Forms- Disperse Systems. Marcel Dekker, New York. (1989):205-229.
- Illum, L. "Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient." Pharmaceutical Research **15**(1998) 1326-1331.
- Johnson, J. R., Wang, L. H., Gordon, M. S. y Chowhan, Z. T. "Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution." Journal of Pharmaceutical Sciences **80**(5) (1991) 469-471.
- JRS PHARMA, Prosolv ODT.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_odt.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo_prosolv_odt.shtml)>, 2011 (accesed Jul-2011)
- Kleinebudde, P. "Application of Low Substituted Hydroxypropylcellulose (L-Hpc) in the Production of Pellets Using Extrusion Spheronization." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 119-128.
- Kristensen, J., Schaefer, T. y Kleinebudde, P. "Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(10) (2002) 1201-1212.
- Law, M. F. L. y Deasy, P. B. "Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization." Journal of Microencapsulation **14**(5) (1997) 647-657.
- Lovgren, K. y Bogentoft, C. "Influence of different disintegrants on dissolution rate and hardness of furosemide granules prepared by spheronization technique." Acta Pharmaceutica Suecica **18**(2) (1981) 108-109.
- Newton, J. M. Extrusion and extruders. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc, New York. (2007) **3**:1712-1728.



- Ritthidej, G. C., Chomto, P., Pummangura, S. y Menasveta, P. "Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(1994) 2109-2134.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. y Owen, S. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London (2006).
- Sandri, G., Maria, C. B., Ferrari, F., Rossi, S. y Caramella, C. "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies." American Journal of Drug Delivery **4**(2006) 249-262.
- Schroder, M. y Kleinebudde, P. "Development of disintegrating pellets obtained from extrusion/spheronization." Pharmaceutical Sciences **1**(9) (1995) 415-418.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. y Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Yalkowsky, S. H. y He, Y. Handbook of aqueous solubility data. CRC Press, Boca Raton (2003).
- Zhao, N. y Augsburger, L. L. "The influence of granulation on super disintegrant performance." Pharmaceutical Development and Technology **11**(1) (2006) 47-53.

CONCLUSIONES/CONCLUSIONS



## **5- Conclusiones**

El análisis de los resultados obtenidos en la evaluación de las aproximaciones tecnológicas seleccionadas para incrementar la velocidad de disolución de fármacos poco hidrosolubles en pelets de celulosa microcristalina (MCC) elaborados por extrusión-esferonización, ha permitido extraer las siguientes conclusiones referidas a propiedades morfológicas, mecánicas, microestructurales y de cesión de fármaco (hidroclorotiazida) de los pelets:

1<sup>a</sup>- La sustitución de hasta un 50% de celulosa microcristalina por sorbitol o de hasta un 80% por manitol, permite la obtención de pelets de adecuadas propiedades morfológicas (tamaño y esfericidad) y, en el caso del sorbitol, de adecuada resistencia mecánica. Además, estas sustituciones se acompañan de fuertes incrementos en la velocidad de disolución de hidroclorotiazida, atribuibles a la marcada hidrosolubilidad de los polioles y, en el caso del sorbitol, a la mayor porosidad de los pelets.

2<sup>a</sup>- La incorporación a los pelets de un coprecipitado de quitosano-sílice (50%-50% p/p) o de un coprecipitado quitosano-caolín (50%-50% p/p) en

proporciones de hasta un 5%, produce incrementos en la velocidad de disolución de hidrocortiazida similares en magnitud y claramente superiores a los obtenidos para el superdisgregante carboximetilalmidón sódico reticulado. Además, se observa un efecto aditivo, sin sinergias, derivado de la incorporación conjunta coprecipitado-sorbitol sobre la velocidad de disolución del fármaco. Por otra parte, únicamente los pelets que incorporan la proporción más elevada de sorbitol (50%) y cualquiera de las proporciones de coprecipitado ensayadas (2.5 y 5%), experimentan una completa disgregación en el medio de disolución.

3ª- El efecto acelerador de la disolución de hidrocortiazida de los coprecipitados puede atribuirse a su contenido en quitosano, que experimenta, en las proporciones evaluadas, un escaso/lento proceso de formación de estructuras tipo gel y favorece así la penetración del medio de disolución en la estructura interna de los pelets.

4ª- La sustitución de la celulosa microcristalina por coprocesados de celulosa microcristalina y Eudragit® E (variedad polimérica gastrosoluble), obtenidos por simple malaxado y con proporciones de hasta un 10% de la variedad de Eudragit® permiten la obtención de pelets de propiedades morfológicas y mecánicas similares a los de celulosa microcristalina. Además, se observa un efecto sinérgico sobre la velocidad de disolución de hidrocortiazida derivado de la incorporación simultánea de coprocesado y sorbitol. Los pelets elaborados con la proporción más elevada de sorbitol (50%) y con el coprocesado que contiene la proporción más elevada de Eudragit® E (10%) experimentan una completa disgregación en el medio de disolución.

5ª- Las formulaciones que experimentan una completa disgregación en el medio de disolución, muestran perfiles de disolución de hidrocortiazida equiparables, e incluso superiores en las primeras etapas del proceso, al de la libre disolución de fármaco. Para que tenga lugar la disgregación es necesaria la

incorporación a la composición de los pelets de alguna de las siguientes combinaciones: 50% de sorbitol y 2.5-5% de cualquiera de los disgregantes coprecipitados (o 2.5% quitosano), 50% de sorbitol y uso de coprocesado MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E en lugar de celulosa microcristalina, o bien incorporación conjunta de sorbitol-coprecipitado en las proporciones indicadas y uso del coprocesado MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E.



## **5.1- Conclusions**

The analysis of the results obtained in the evaluation of the selected technological approaches to increase the dissolution rate of poorly water-soluble drugs from microcrystalline cellulose (MCC)-based pellets prepared by extrusion-spheronization, enables us to draw the following conclusions relating to morphological, mechanical and microstructural properties of and drug (hydrochlorothiazide) dissolution from pellets:

1<sup>st</sup>- The replacement of up to 50% of cellulose microcrystalline by sorbitol or up to 80% by mannitol allows obtaining pellets of appropriate morphological properties (size and circularity) and, in the case of sorbitol, of adequate mechanical resistance. In addition, these substitutions are accompanied by pronounced increases in the hydrochlorothiazide dissolution rate, attributable to the marked solubility of the polyols and, in the case of sorbitol, to the increased porosity of the pellets.

2<sup>nd</sup>- The incorporation into the pellets of chitosan-silica coprecipitate (50% - 50% w/w) or of chitosan-kaolin coprecipitate (50% - 50% w/w) in proportions



of up to 5%, causes increases of similar magnitude in the hydrochlorothiazide dissolution rate, and clearly greater than those obtained for the superdisintegrants sodium starch glycolate. Furthermore, an additive effect, without synergies, derived from the joint incorporation of coprecipitate excipient and sorbitol on the drug dissolution rate is observed. On the other hand, only the pellets that incorporate the highest sorbitol content (50%) and any of the two evaluated contents of coprecipitate (2.5 and 5%), undergo a complete disintegration in the dissolution medium.

3<sup>rd</sup>- The accelerating effect of both coprecipitates on the hydrochlorothiazide dissolution can be attributed to its chitosan content, which undergoes, in the tested proportions, a low/slow process of gel-like structure formation, and promotes the penetration of the dissolution medium in the internal structure of the pellets.

4<sup>th</sup>- The replacement of the microcrystalline cellulose by co-processed excipients of microcrystalline cellulose and Eudragit<sup>®</sup> E (gastro-soluble polymer), obtained by simple wet massing and with proportions of up to 10% of the Eudragit<sup>®</sup> variety allows obtaining pellets of morphological and mechanical properties similar to those of microcrystalline cellulose. In addition, a synergistic effect on the hydrochlorothiazide dissolution rate is observed resulting from the simultaneous incorporation of co-processed excipient and sorbitol. Pellets produced with the highest sorbitol content (50%) and co-processed excipient containing the highest proportion of Eudragit<sup>®</sup> E (10%) undergo a complete disintegration in the dissolution medium.

5<sup>th</sup>- Formulations which undergo a complete disintegration in the dissolution medium show hydrochlorothiazide dissolution profiles comparable, and even higher in the early stages of the process, to the free drug dissolution. In order for the pellet disintegration to take place, the incorporation into their

composition of any of the following combinations is necessary: 50% of sorbitol and 2.5-5% of any of the coprecipitates (or 2.5% Chitosan), 50% of sorbitol and co-processed MCC- 10% Eudragit<sup>®</sup> E instead of microcrystalline cellulose, or, joint incorporation of sorbitol and co-processed excipient in the proportions indicated above and co-processed MCC- 10% Eudragit<sup>®</sup> E.

ANEXO



## RESUMEN



## **1- Introducción**

La celulosa microcristalina (MCC) es el excipiente base más utilizado para la elaboración de pelets por extrusión-esferonización. Las características de plasticidad y de adhesividad de sus masas humectadas le confieren unas propiedades únicas para esta finalidad (Fielden y col., 1992; Shah y col., 1995). Sin embargo, los pelets que contienen celulosa microcristalina no experimentan un proceso de disgregación en medio acuoso y, como consecuencia de ello, exhiben una lenta velocidad de cesión de principio activo, en especial si su hidrosolubilidad es reducida (Pinto y col., 1992).

Con el fin de obviar la limitación indicada, se han propuesto y evaluado diversas alternativas tecnológicas como la sustitución del agua por mezclas hidroalcohólicas como líquido de humectación (Millili y Schwartz, 1990; Souto y col., 2005), la incorporación de agentes tensoactivos (Vervaet y col., 1994) o de agentes superdisgregantes (Souto y col., 2005) y la sustitución, total o parcial, de la celulosa microcristalina por otros diluyentes como celulosa microfina (Lindner y Kleinebudde, 1994; Schroder y Kleinebudde, 1995; Alvarez y col., 2003), ácido

pectínico (Tho y col., 2003), carragenano (Thommes y Kleinebudde, 2006), metoxipolietilenglicol (Howard y col., 2006), o lactosa, el diluyente hidrosoluble utilizado más frecuentemente (Fielden y col., 1989; Baert y col., 1992; Fielden y col., 1992; 1993; Ku y col., 1993; Wan y col., 1993; Dyer y col., 1994; Iyer y col., 1996; Hasznos, 1998; Sousa y col., 2002).

De los numerosos excipientes que se han evaluado, aunque han permitido solventar ciertas desventajas asociadas al empleo de la celulosa microcristalina, ninguno de ellos reúne las características únicas de ésta como excipiente base para extrusión-esferonización (Dukic-Ott y col., 2009).

Manitol y sorbitol son excipientes solubles ampliamente utilizados en formulaciones orales de rápida disolución (Sandri y col., 2006). Ambos difieren en su solubilidad en agua (Yalkowsky y He, 2003), y en su “fuerza de unión”, el sorbitol presenta mayor fuerza de unión que el manitol (Sandri y col., 2006). En un estudio de pelets elaborados con almidón modificado como excipiente base, la inclusión de sorbitol incrementó la consistencia de la masa humectada en mayor medida que el manitol, sin afectar a la esfericidad de los pelets (Dukic-Ott y col., 2007a).

Otra posible solución al problema, que hasta el momento ha recibido poca atención, es la incorporación de disgregantes a los pelets (Lovgren y Bogentoft, 1981; Schroder y Kleinebudde, 1995; Neumerkel y col., 1999; Kristensen y col., 2002; Souto y col., 2005). En la actualidad los agentes disgregantes más utilizados, en especial en comprimidos, son los denominados superdisgregantes - carboximetilalmidón sódico reticulado, carboximetilcelulosa sódica reticulada y polivinilpirrolidona reticulada- que actúan a concentraciones relativamente bajas (Augsburger y col., 2007). Los superdisgregantes han sido ampliamente utilizados también en formulaciones tipo flash (ej. comprimidos bucodispersables) consiguiendo que la disgregación de estas formulaciones tenga lugar, incluso, en



volúmenes de líquido muy reducidos (Sandri y col., 2006). A pesar del importante papel que puede desempeñar el uso de agentes disgregantes en el proceso de liberación del principio activo a partir de formas de dosificación sólidas, la información disponible acerca de su utilización en formas mutiparticulares es escasa y, a veces, contradictoria (Lovgren y Bogentoft, 1981; Neumerkel y col., 1999; Kristensen y col., 2002). La incorporación de estos superdisgregantes clásicos a pelets de celulosa microcristalina elaborados por extrusión-esferonización, no consigue que tenga lugar su disgregación (Schroder y Kleinebudde, 1995; Souto y col., 2005). Esta limitada utilidad de los superdisgregantes en pelets se debe, al menos en parte, a que estos agentes inducen una absorción de agua menos eficaz en las formulaciones elaboradas por granulación vía húmeda (Zhao y Augsburger, 2006).

El caolín, aluminosilicato hidratado insoluble y con pequeña capacidad de hinchamiento en agua, se ha utilizado ampliamente como diluyente, como adsorbente y como agente suspensor (Harwood y col., 1989; Rowe y col., 2006). En el campo de la peletización, el caolín ha mostrado propiedades muy interesantes como su efecto plastificante sobre las masas humectadas para la obtención de pelets esféricos (Law y Deasy, 1997; Newton, 2007) y su utilidad para la elaboración de pelets de rápida disgregación empleando un aparato de lecho fluido con base giratoria (Kristensen y col., 2002).

El quitosano es un polisacárido, compuesto por copolímeros de glucosamina y N-acetilglucosamina, obtenido por la desacetilación parcial de la quitina (Rowe y col., 2006), que ha sido estudiado como disgregante de comprimidos y como agente útil para incrementar la velocidad de disolución de fármacos (Illum, 1998; Giunchedi y col., 2002). Los fármacos formulados en comprimidos que contienen quitosano muestran la misma velocidad de disolución que los que incluyen carboximetilalmidón sódico reticulado o

carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ritthidej y col., 1994). En el campo de la extrusión-esferonización, las propiedades físicas y la velocidad de liberación de fármaco de los pelets que contienen quitosano, se han mostrado dependientes del peso molecular y del grado de desacetilación del polisacárido (Charoenthai y col., 2007; Jess y Steckel, 2007), así como, de la naturaleza de los diluyentes/aglutinantes con los que se formulan (Santos y col., 2002; Chatchawalsaisin y col., 2004).

Los excipientes coprocesados de base celulósica son productos multifuncionales que, en teoría, mantienen las ventajas propias de la celulosa microcristalina combinadas con las propiedades funcionales que suministran los componentes adicionales a la celulosa. Algunos coprocesados celulósicos han permitido reducir el número de etapas y el número de excipientes necesarios en el proceso de elaboración de diversas formulaciones y, de esta manera, simplificar el proceso de producción, reducir costes y mejorar las propiedades de la forma de dosificación. Por lo tanto, esta funcionalidad puede hacer referencia a la optimización de las características que afectan al proceso, tales como propiedades de flujo, compresibilidad, uniformidad de contenido, capacidad de dilución y efecto lubricante, o a la mejora de la actividad disgregante y de los perfiles de disolución (Gupta y col., 2006).

Entre los coprocesados de base celulósica, cabe destacar: el coprocesado de celulosa microcristalina y sílice coloidal (Prosolv<sup>®</sup> SMCC) que permite mejorar las propiedades de flujo y de compactación; el compuesto por celulosa microcristalina, sílice coloidal, manitol, fructosa y polivinilpirrolidona reticulada (Prosolv<sup>®</sup> ODT), excipiente para comprimidos bucodispersables que favorece la disgregación; otro que contiene celulosa microcristalina, sílice coloidal, carboximetilalmidón sódico reticulado y estearilfumarato sódico (Prosolv<sup>®</sup> Easy Tab) útil para una rápida elaboración de comprimidos; y áquel que incorpora

celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (Avicel<sup>®</sup> RC y CL) empleado para la incorporación de dosis elevadas de principio activo en pelets (Funck y col., 1991; Hileman y col., 1993; Gupta y col., 2006; Rowe y col., 2006; JRS, 2011b; a).

El Eudragit<sup>®</sup> E es un copolímero catiónico formado por dimetilaminoetilmetacrilato, butilmetacrilato y metilmetacrilato, que se utiliza como protector de principios activos sensibles y como enmascarador organoléptico. Es soluble en medio ácido hasta pH 5 y, por lo tanto, soluble en fluido gástrico (Rowe y col., 2006).

### **Objetivos**

Como se ha descrito anteriormente, la principal limitación de la celulosa microcristalina como excipiente base para la elaboración de pelets por extrusión esferonización, es la lentitud en el proceso de cesión de fármacos de reducida hidrosolubilidad. Partiendo de este hecho, el objetivo genérico de este trabajo es la evaluación de algunas alternativas tecnológicas que permitan obviar esta limitación de la celulosa microcristalina. En esta evaluación se prestará una especial atención a la incidencia de la estructura microporosa de los pelets sobre el proceso de cesión de fármaco. De forma específica, se evaluarán, tanto de forma aislada como combinada, las siguientes alternativas:

- Sustitución parcial de la celulosa microcristalina por sorbitol o manitol, polioles isoméricos de diferente hidrosolubilidad.
- Incorporación a los pelets de nuevos agentes disgregantes obtenidos a través de procesos de coprecipitación (sílice o caolín sobre quitosano).
- Sustitución de la celulosa microcristalina por coprocesados de celulosa microcristalina y Eudragit<sup>®</sup> E (variedad polimérica gastrosoluble).

## 2- Materiales y métodos

En el estudio, que se ha estructurado en cuatro partes, se han elaborado y evaluado las siguientes formulaciones.

- En primer lugar, se compararon mezclas de celulosa microcristalina con sorbitol (hasta un 50%) o manitol (hasta un 80%) como excipientes base para acelerar o controlar la velocidad de liberación de un fármaco modelo de reducida hidrosolubilidad (hidroclorotiazida). Se investigó la influencia del tamaño de partícula de cada uno de los polioles sobre la porosidad de los pelets (Hasznos, 1998) usando tres variedades de diferente tamaño. Se identificaron los volúmenes óptimos de líquido de humectación estudiando, por reometría de torsión, su influencia sobre la consistencia de las masas humectadas y se determinaron las propiedades morfológicas, mecánicas, microestructurales y de cesión de principio activo de los pelets elaborados.

- En la segunda parte del trabajo, se evaluó, de forma comparativa, la eficacia de dos agentes disgregantes, quitosano-sílice y carboximetilalmidón sódico reticulado, en pelets de celulosa microcristalina como excipiente base. En el estudio también se ha incluido la mezcla física de quitosano y sílice, en idénticas proporciones a las del coprocesado, con la finalidad de delimitar el efecto del proceso de coprocesado sobre su eficacia disgregante. Además, se estudió la existencia de un posible efecto sinérgico asociado a la incorporación simultánea de sorbitol a los pelets, como excipiente de marcada hidrosolubilidad (Johnson y col., 1991). Se prestó una especial atención a los efectos producidos por la incorporación de los disgregantes objeto de estudio y/o del sorbitol sobre las propiedades morfológicas, mecánicas, microestructurales y de cesión de hidroclorotiazida.

- El objetivo de la tercera parte se ha centrado en la evaluación de la eficacia de un nuevo coprecipitado de características similares a las del quitosano-sílice,

en el que la sílice se ha sustituido por caolín, como agente disgregante en pelets de celulosa microcristalina. El trabajo se ha estructurado como un estudio comparativo de la eficacia disgregante del coprocesado quitosano-caolín, frente al caolín y al quitosano. Asimismo, se ha evaluado la incidencia de un posible efecto sinérgico en la eficacia disgregante derivado de la incorporación simultánea a los pelets de sorbitol como excipiente de marcada hidrosolubilidad (Johnson y col., 1991). También se han evaluado los efectos producidos por la incorporación de los disgregantes y/o del sorbitol sobre el tamaño y la forma de los pelets, sobre su resistencia mecánica, sus propiedades de flujo y, especialmente, sobre sus características microestructurales y de disolución de fármaco.

- El objetivo de la última parte del estudio se ha dirigido a la evaluación de coprocesados compuestos de celulosa microcristalina y Eudragit<sup>®</sup> E, obtenidos por malaxado, como excipientes base útiles para acelerar la disolución de principios activos de reducida hidrosolubilidad en pelets elaborados por extrusión-esferonización. También se han evaluado los efectos derivados de la incorporación de sorbitol a estas formulaciones, como excipiente marcadamente hidrosoluble, con el fin de delimitar la aparición de posibles efectos sinérgicos coprocesado-sorbitol, que afecten al proceso de disolución del fármaco. Adicionalmente, se ha incluido en el estudio una formulación que incorpora el coprocesado comercial Prosolv<sup>®</sup> ODT como referencia, debido a su reclamada capacidad disgregante en comprimidos. Igualmente, se han determinado las propiedades morfológicas, mecánicas, microestructurales y de liberación de principio activo de todas las formulaciones de pelets bajo estudio.

En todas las formulaciones evaluadas en este trabajo, se ha incluido un 10% de hidroclorotiazida (HCT).

### **Caracterización reológica de las masa humectadas**

La consistencia de las mezclas poliol/MCC/HCT humectadas con distintos volúmenes de agua durante 10 minutos en una mezcladora Kenwood® a 44 rpm se determinó en un reómetro de torsión Caleva (Dorset, Reino Unido) a 52 rpm. Para cada mezcla, se utilizaron muestras por triplicado de 35 g de masa humectada.

### **Preparación de los disgregantes quitosano-sílice y quitosano-caolín**

Para la preparación de los disgregantes se siguió la metodología descrita por El-Barghouthi y col. (2008): 500g de quitosano se dispersan en 1L de disolución de HCl 2M y 500g de sílice coloidal o caolín en 1L de disolución de NaOH 2M a la que, posteriormente, se adiciona 1L de agua destilada bajo agitación. La suspensión de quitosano se añade lentamente a la suspensión de sílice o de caolín bajo agitación continua durante 1 hora. El pH de la mezcla se controla por adición de HCl concentrado para que no supere el valor de 6.5. El coprecipitado formado se lava con agua destilada, se filtra, se seca en horno a 90°C y finalmente se pasa a través de un tamiz de 500µm de luz.

### **Preparación de los coprocesados MCC-Eudragit® E**

El método utilizado para la preparación del coprocesado MCC Eudragit® E ha sido una variante de la técnica de evaporación de solvente por malaxado: La celulosa microcristalina se mezcló con la solución comercial de acetona y isopropanol de Eudragit® E 12,5, y se malaxó hasta la evaporación del disolvente en una mezcladora planetaria Kenwood (44 rpm, aproximadamente 1 h a temperatura ambiente). La masa resultante se secó en estufa (24 h, 45°C) y se pasó a través de un tamiz de 500µm. Se prepararon tres coprocesados, con proporciones de Eudragit® E de 5%, 10% y 15% (p/p seco).

### **Elaboración de los pelets.**

Los excipientes y el principio activo (lote de tamaño 100 g) se mezclaron en Turbula<sup>®</sup> T2C (15 min, 30 rpm), se humectaron con agua en una mezcladora Kenwood<sup>®</sup> (10 min, 44 rpm), se extruyeron a través de una malla de 1 mm en un aparato Caleva<sup>®</sup> 25 (60 rpm), se esferonizaron en un equipo Caleva<sup>®</sup> 120 con un plato de fricción de 12 cm de diámetro y hendiduras de 1 mm profundidad (10 min, 1200 rpm) y se desecaron en un estufa con circulación forzada de aire (24 h, 40°C).

### **Caracterización de los pelets**

*Tamaño y forma.* El tamaño y la forma de los pelets se caracterizaron por microscopía óptica (estereomicroscopio Olympus SZ-CTV conectado a una cámara de video TK-S350). Para la medida del tamaño de los pelets se utilizó el diámetro medio de Feret obtenido con cuatro orientaciones diferentes para un total de no menos 600 pelets por formulación. En todos los casos, los datos tamaño de los pelets se ajustaron a una distribución normal, para la que se obtuvieran los mejores resultados en el ajuste, obteniéndose, para cada formulación, los correspondientes diámetro medio y desviación estándar. La forma de los pelets se caracterizó a través del parámetro circularidad, calculado como  $4\pi A/p^2$ , donde A es el área proyectada y p el perímetro proyectado (Exner y Linck, 1977).

Adicionalmente, se obtuvieron fotomicrografías de los pelets utilizando un microscopio electrónico de barrido (Leo-435VP, Cambridge, Reino Unido)

*Porosidad.* La porosidad de los pelets se determinó por porosimetría de intrusión de mercurio utilizando un equipo Micromeritics Autopore II 9215 (Norcross, Georgia, EE.UU.) trabajando en un intervalo de presiones comprendido entre 0.01-14 MPa. El volumen microporoso se calculó como el volumen total de los poros con diámetro mayor de 0.1  $\mu\text{m}$ .

*Propiedades de flujo.* Para su evaluación se utilizaron medidas de densidad aparente. Las determinaciones se llevaron a cabo en un equipo Hosokawa PT-E Powder Tester (Osaka, Japón) funcionando a 50 golpes  $\text{min}^{-1}$  durante 20 min. La compresibilidad de las muestras *C* se calculó empleando la expresión,  $C = 100(d_f - d_i)/d_f$  en la que  $d_i$  representa la densidad aparente inicial y  $d_f$  la densidad aparente final de los pelets (Fayed y Otten, 1984; Svarovsky, 1987).

*Friabilidad.* El ensayo se llevó a cabo en un aparato Erweka TAB (Hensenstamm, Alemania) funcionando a 20 rpm durante 30 min. Para cada ensayo se mezclaron 20 g de pelets con 30 g de perlas de vidrio de 4 mm de diámetro. Los valores de friabilidad corresponden al porcentaje de peso de pelets o fragmentos de pelets de tamaño inferior a 250  $\mu\text{m}$ .

*Velocidad de disolución.* Los perfiles de disolución de HCT a partir de 200 mg de pelets se obtuvieron en aparato tipo II (Turu Grau DT-6, Barcelona, España) descrito en la USP 29. Los ensayos se llevaron a cabo en 900 ml de HCl 0.1 N, a 37°C y con las paletas girando a 50 rpm. La cantidad de HCT disuelta a cada tiempo de muestreo se determinó por espectrofotometría UV (Agilent 8453) a una longitud de onda de 272 nm. Para la caracterización de la velocidad de disolución de HCT a partir de las distintas formulaciones se utilizaron los parámetros eficacia de disolución 0-30 min (Khan y Rhodes, 1972), porcentaje de dosis de HCT disuelta en 30 (D30) o en 60 (D60) minutos y el ajuste a la ecuación de Weibull modificada  $D = (1 - e^{-at^b})$ , donde D representa el porcentaje de la dosis de principio activo liberado a tiempo  $t$ ,  $a$  es el parámetro de escala y  $b$  el parámetro de forma, respectivamente. Los perfiles de liberación de principio activo se ajustaron a la ecuación de Weibull por regresión no lineal utilizando el programa Graphprism (versión 3.0) (Dokoumetzidis y col., 2006).

*Diseño experimental y análisis estadístico de los resultados.* En la primera parte del trabajo, las formulaciones de MCC/sorbitol caracterizadas corresponden



a las de un diseño factorial para dos variables (tres tamaños de partícula y cinco porcentajes de sorbitol). Para las formulaciones de MCC/manitol, se han utilizado tres tamaños de partícula y ocho porcentajes de manitol.

En la segunda y tercera partes del estudio, para cada uno de los disgregantes, el trabajo experimental se ha adaptado a la estructura de un diseño factorial para dos variables –porcentaje de disgregante y de sorbitol- con tres niveles cada una.

En la última parte, el desarrollo experimental se ha planificado siguiendo la estrategia marcada por un diseño factorial para dos variables -tipo de excipiente y porcentaje de sorbitol- con tres niveles cada una.

En la totalidad del trabajo, para la cuantificación de los efectos de las variables bajo estudio sobre las propiedades de los pelets y para la construcción de las correspondientes superficies de respuesta, se acudió a la regresión múltiple secuencial (SPSS, v.14).

### **3- Resultados y discusión**

#### Control de la liberación de principio activo por incorporación de sorbitol o manitol

Aunque el volumen de líquido de humectación óptimo para la extrusión de masas humectadas de celulosa microcristalina coincide normalmente con el volumen para el que se obtiene la máxima torsión (Alvarez y col., 2002), las mezclas sorbitol/MCC y manitol/MCC de máxima consistencia se muestran claramente sobrehumectada, de manera que los intentos de esferonizar masa extruidas humectadas con este volumen de líquido, conducen a una agregación masiva de los pelets.

Todas las formulaciones evaluadas presentaron valores de circularidad, friabilidad y compresibilidad adecuados; el incremento de la proporción de

cualquiera de los polioles, tiende a aumentar el tamaño medio de los pelets, en especial para las proporciones más elevadas.

El tamaño de partícula del poliol no ejerce una influencia significativa sobre el volumen microporoso de los pelets de manitol/MCC ni de sorbitol/MCC. El volumen microporoso tampoco se ve afectado por el porcentaje de manitol presente en los pelets, pero sí por el porcentaje de sorbitol incorporado.

En lo que respecta a la velocidad de liberación de principio activo, se observa una cesión más rápida en las formulaciones que incluyen poliol en su composición respecto de la de celulosa microcristalina pura, probablemente debido a que la disolución del poliol origina una estructura de poro más abierta. También puede destacarse que un simple ajuste de la proporción de cualquiera de los polioles ofrece una amplia variedad de perfiles de disolución de hidroclorotiazida. Además, para cada proporción de poliol, las formulaciones que contienen sorbitol ceden más rápidamente el fármaco que las de manitol. La mayor hidrosolubilidad del sorbitol y la mayor porosidad de los pelets a los que da lugar, aportan una interpretación adecuada de esta diferencia. Las formulaciones que contienen un 80% de manitol experimentan una completa disgregación en el medio de disolución y la mayor velocidad de liberación de principio activo.

#### Evaluación de la eficacia disgregante de los coprecipitados quitosano-sílice y quitosano caolín

La segunda etapa del estudio se ha dedicado a la evaluación comparativa de la eficacia disgregante del coprecipitado quitosano-sílice y del carboximetil almidón sódico reticulado, en pelets de celulosa microcristalina. En el estudio se ha incluido también la mezcla física de quitosano y sílice, en idénticas proporciones a las presentes en el coprecipitado, con la finalidad de delimitar el efecto del coprocesado sobre su eficacia disgregante. Además, se analizó la

existencia de un posible efecto sinérgico asociado a la incorporación simultánea de sorbitol a los pelets, como diluyente de marcada hidrosolubilidad.

Todas las formulaciones evaluadas presentaron unas características adecuadas desde el punto de vista morfológico, de su resistencia mecánica y de sus propiedades de flujo. La incorporación de cualquiera de los disgregantes a las formulaciones no deteriora apreciablemente esas propiedades.

Con respecto a las características microestructurales, únicamente la incorporación a los pelets de carboximetilalmidón sódico reticulado, conduce a aumentos en su volumen microporoso.

La liberación de hidroclorotiazida a partir de los pelets se ve acelerada por la inclusión de un 20-50% de sorbitol y, también, se incrementó ligeramente (de manera aditiva con respecto al sorbitol) por la inclusión de 2.5-5% del coprecipitado quitosano-sílice. Además, los pelets que incorporan un 50% de sorbitol y cualquier porcentaje de quitosano-sílice se disgregan. La incorporación de la mezcla física de quitosano y sílice tuvo un efecto nulo sobre la velocidad de disolución de fármaco. Finalmente, la incorporación de carboximetilalmidón sódico reticulado a pelets que incluyen sorbitol en su composición redujo la velocidad de disolución de principio activo.

Tomando como punto de partida la notable eficacia disgregante mostrada por el coprecipitado quitosano-sílice, en la tercera parte del estudio, se evaluó la eficacia otro coprecipitado de características similares al de quitosano-sílice, en el que se sustituyó la sílice por caolín, con la de sus dos componentes por separado (quitosano y caolín).

La incorporación de coprecipitado quitosano-caolín, de caolín o de quitosano permite la obtención de pelets de características adecuadas desde el punto de vista morfológico, de resistencia mecánica y de propiedades de flujo.

En términos de características microestructurales, la incorporación de quitosano-caolín, de caolín o de quitosano se acompaña de aumentos significativos, pero cuantitativamente de poca importancia, en el volumen de microporoso de los pelets.

El coprecipitado quitosano-caolín presenta una notable eficacia de disolución de principio activo, similar a la observada para el coprecipitado quitosano-sílice, que se mantiene en presencia de cantidades variables de sorbitol, y que se atribuye a su contenido en quitosano. Por el contrario, la incorporación de caolín no influye en la velocidad de disolución de principio activo. La incorporación de un 20-50% de sorbitol siempre acelera la cesión de hidroclorotiazida de los pelets; sin embargo, sólo los pelets que incorporan el coprecipitado quitosano-caolín o el quitosano y un 50% de sorbitol experimentan un rápido y completo proceso de disgregación.

#### Coprocesado celulosa microcristalina-Eudragit® E

En la última parte de este trabajo, la atención se ha centrado en la evaluación de los efectos producidos por la sustitución de la celulosa microcristalina por coprocesados de celulosa microcristalina con Eudragit® E. También se han evaluado los efectos de la incorporación a las formulaciones de sorbitol como excipiente marcadamente hidrosoluble con el fin de delimitar la aparición de posibles efectos sinérgicos coprocesado-sorbitol, que afecten al proceso de disolución del fármaco.

La incorporación de los coprocesado MCC- Eudragit E permite la obtención de pelets por extrusión-esferonización de tamaño y forma adecuados, con una alta resistencia mecánica y muy buenas propiedades de flujo.

En lo que respecta a las propiedades microestructurales, la incorporación de los coprocesado se acompaña de ligeros aumentos del volumen microporoso de los pelets.

Los pelets preparados con coprocesados de MCC-Eudragit<sup>®</sup> E presentan una alta eficacia de disolución de principio activo cuyo valor depende claramente del contenido de Eudragit<sup>®</sup> E en el coprocesado y del contenido de sorbitol incorporado. Además, se observa un efecto sinérgico entre el sorbitol y el coprocesado. Los coprocesados, preparados por malaxado de celulosa microcristalina con Eudragit<sup>®</sup> E, muestran depósitos de polímero acrílico sobre la superficie de las partículas de celulosa. Estos depósitos dificultan que las partículas de celulosa formen enlaces en toda su superficie, conduciendo a la obtención de uniones de menor intensidad. Entre las partículas de celulosa microcristalina se encuentran porciones de polímero Eudragit<sup>®</sup> E, soluble hasta pH 5.0, que rápidamente se disuelven en el medio ácido de disolución. Además, aunque la velocidad de liberación de hidroclorotiazida se incrementa por la adición de porcentajes de 20-50% de sorbitol, sólo los pelets que incorporan coprocesado MCC-Eudragit<sup>®</sup> E y un 50% de sorbitol experimentan una rápida disgregación.

La formulación preparada con Prosolv<sup>®</sup> ODT proporciona una velocidad de disolución de hidroclorotiazida superior a la obtenida con los pelets de celulosa microcristalina. Sin embargo, presenta una eficacia claramente menor, en términos de aceleración de la disolución, que cualquiera de las formulaciones que incorporan un 50% de sorbitol en su composición. Cabe señalar que el uso de cualquiera de los coprocesados MCC-Eudragit<sup>®</sup> E proporciona formulaciones con una velocidad de liberación de principio activo mayor que aquellas que incorporan un 5% de superdisgregante carboximetilalmidón sódico reticulado e

incluso que aquellas que contienen los nuevos disgregantes quitosano-sílice o quitosano-caolín.

En resumen, para que tenga lugar la disgregación de los pelets es necesaria la incorporación a su composición de alguna de las siguientes combinaciones: 50% de sorbitol y 2.5-5% de cualquiera de los disgregantes coprecipitados (o 2.5% quitosano), 50% de sorbitol y utilización de coprocesado MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E en lugar de celulosa microcristalina, o bien incorporación conjunta de sorbitol-coprecipitado en las proporciones indicadas y uso del coprocesado MCC-10% Eudragit<sup>®</sup> E. En este resumen se ha dejado al margen la formulación que contiene un 80% de manitol ya que sus propiedades mecánicas no resultan óptimas.

Las formulaciones que se disgregan en el medio de disolución, muestran perfiles de disolución de hidrocortizida equiparables al de la libre disolución de fármaco, e incluso superiores en las primeras etapas del proceso como consecuencia del entorno marcadamente hidrofílico en que se encuentran las partículas del fármaco.

## Bibliografía

- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. y Martinez-Pacheco, R. "Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(4) (2002) 451-456.
- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. y Martinez-Pacheco, R. "Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **55**(3) (2003) 291-295.
- Augsburger, L. L., Brzecko, A. W., Shah, U. S. y Hahn, H. A. Super Disintegrants: Characterization and Function. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Helthcare USA, New York. (2007) **3**:3553-3567.
- Baert, L., Fanara, D., Remon, J. P. y Massart, D. "Correlation of extrusion forces, raw-materials and sphere characteristics." Journal of Pharmacy and Pharmacology **44**(8) (1992) 676-678.
- Charoenthai, N., Kleinebudde, P. y Puttipipatkachorn, S. "Influence of chitosan type on the properties of extruded pellets with low amount of microcrystalline cellulose." Aaps Pharmscitech **8**(2007).
- Chatchawalsaisin, J., Podczeck, F. y Newton, J. M. "The influence of chitosan and sodium alginate and formulation variables on the formation and drug release from pellets prepared by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **275**(2004) 41-60.
- Dokoumetzidis, A., Papadopoulou, V. y Macheras, P. "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function." Pharmaceutical Research **23**(2) (2006) 256-261.

- Dukic-Ott, A., Mens, R. y col. "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **66**(1) (2007a) 83-94.
- Dukic-Ott, A., Remon, J. P., Foreman, P. y Vervaet, C. "Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **67**(3) (2007b) 715-724.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon, J. P., Kleinebudde, P. y Vervaet, C. "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **71**(1) (2009) 38-46.
- Dyer, A. M., Khan, K. A. y Aulton, M. E. "Effect of the drying method on the mechanical and drug-release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(20) (1994) 3045-3068.
- El-Barghouthi, M., Eftaiha, A., Rashid, I., Al-Remawi, M. y Badwan, A. "A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicon dioxide." Drug Development and Industrial Pharmacy **34**(4) (2008) 373-383.
- Exner, H. E. y Linck, E. "Image analysis for characterization of size-distribution and shape-distribution of lead powders." Powder Metallurgy International **9**(3) (1977) 131-133.
- Fayed, F. M. y Otten, L. Handbook of Powder Science and Technology. Van Nostrand Reinhold, New York (1984).
- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "The effect of lactose particle-size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixtures." Journal of Pharmacy and Pharmacology **41**(4) (1989) 217-221.



- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "The influence of lactose particle-size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992) 205-224.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. y Rowe, R. C. "The influence of moisture-content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **97**(1-3) (1993) 79-92.
- Funck, J. A. B., Schwartz, J. B., Reilly, W. J. y Ghali, E. S. "Binder Effectiveness for Beads with High Drug Levels." Drug Development and Industrial Pharmacy **17**(9) (1991) 1143-1156.
- Giunchedi, P., Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M. y Sorrenti, M. "Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **53**(2002) 233-239.
- Gupta, P., Nachaegari, S. K. y Bansal, A. K. Improved excipient functionality by coprocessing. En: Katdare, A. y Chaubal, M. V. Ed., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. Informa Healthcare, New York. (2006):109-126.
- Harwood, R. J., Lubber, J. R. y Sunbery, E. W. Antacids and Clay Products. En: Liebermann, H. A., Rieger, M. M. y Banker, G. S. Ed., Pharmaceutical Dosage Forms- Disperse Systems. Marcel Dekker, New York. (1989):205-229.
- Hasznos, L. "The effect of drug load, type of microcrystalline cellulose and lactose particle size on selected pellet characteristics." Pharmazie **53**(6) (1998) 423-423.
- Hileman, G. A., Goskonda, S. R., Spalitto, A. J. y Upadrashta, S. M. "A factorial approach to high-dose product development by an extrusion spheronization

- process." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(4) (1993) 483-491.
- Howard, M. A., Neau, S. H. y Sack, M. J. "PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC." International Journal of Pharmaceutics **307**(1) (2006) 66-76.
- Illum, L. "Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient." Pharmaceutical Research **15**(1998) 1326-1331.
- Iyer, R. M., Augsburger, L. L., Pope, D. G. y Shah, R. D. "Extrusion/spheronization-effect of moisture content and spheronization time on pellet characteristics." Pharmaceutical Development and Technology **1**(4) (1996) 325-331.
- Jess, K. y Steckel, H. "The extrusion and spheronization of chitosan." Pharmaceutical Technology Europe **19**(2007) 21-30.
- Johnson, J. R., Wang, L. H., Gordon, M. S. y Chowhan, Z. T. "Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution." Journal of Pharmaceutical Sciences **80**(5) (1991) 469-471.
- JRS PHARMA, Prosolv EASYtab.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_easytab.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo_prosolv_easytab.shtml)>, 2011a (accessed Jul-2011)
- JRS PHARMA, Prosolv ODT.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_odt.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo_prosolv_odt.shtml)>, 2011b (accessed Jul-2011)
- Khan, K. A. y Rhodes, C. T. "Effect of compaction pressure on dissolution efficiency of some direct compression systems." Pharmaceutica Acta Helvetiae **47**(10) (1972) 594-607.

- Kristensen, J., Schaefer, T. y Kleinebudde, P. "Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(10) (2002) 1201-1212.
- Ku, C. C., Joshi, Y. M., Bergum, J. S. y Jain, N. B. "Bead manufacture by extrusion spheronization - A statistical design for process optimization." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(13) (1993) 1505-1519.
- Law, M. F. L. y Deasy, P. B. "Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization." Journal of Microencapsulation **14**(5) (1997) 647-657.
- Lindner, H. y Kleinebudde, P. "Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion spheronization." Journal of Pharmacy and Pharmacology **46**(1) (1994) 2-7.
- Lovgren, K. y Bogentoft, C. "Influence of different disintegrants on dissolution rate and hardness of furosemide granules prepared by spheronization technique." Acta Pharmaceutica Suecica **18**(2) (1981) 108-109.
- Millili, G. P. y Schwartz, J. B. "The strength of microcrystalline cellulose pellets - the effect of granulating with water ethanol mixtures." Drug Development and Industrial Pharmacy **16**(8) (1990) 1411-1426.
- Neumerkel, O., Sakr, A. y Suss, W. "Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release." Pharmazie **54**(11) (1999) 837-839.
- Newton, J. M. Extrusion and extruders. En: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc, New York. (2007) **3**:1712-1728.
- Pinto, J. F., Buckton, G. y Newton, J. M. "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by

- extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **83**(1-3) (1992) 187-196.
- Ritthidej, G. C., Chomto, P., Pummangura, S. y Menasveta, P. "Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(1994) 2109-2134.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. y Owen, S. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London (2006).
- Sandri, G., Maria, C. B., Ferrari, F., Rossi, S. y Caramella, C. "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies." American Journal of Drug Delivery **4**(2006) 249-262.
- Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczek, F. y Sousa, J. "Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables." International Journal of Pharmaceutics **246**(1-2) (2002) 153-169.
- Schroder, M. y Kleinebudde, P. "Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **41**(6) (1995) 382-387.
- Shah, R. D., Kabadi, M., Pope, D. G. y Augsburg, L. L. "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process .2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **12**(4) (1995) 496-507.
- Sousa, J. J., Sousa, A., Podczek, F. y Newton, J. M. "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization." International Journal of Pharmaceutics **232**(1-2) (2002) 91-106.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. y Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose

- pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Svarovsky, L. Powder Testing Guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders. Elsevier Applied Science, London (1987).
- Tho, I., Sande, S. A. y Kleinebudde, P. "Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **56**(3) (2003) 371-380.
- Thommes, M. y Kleinebudde, P. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63**(1) (2006) 59-67.
- Vervaet, C., Baert, L. y Remon, J. P. "Enhancement of in-vitro drug-release by using polyethylene-glycol-400 and peg-40 hydrogenated castor-oil in pellets made by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **108**(3) (1994) 207-212.
- Wan, L. S. C., Heng, P. W. S. y Liew, C. V. "Spheronization conditions on spheroid shape and size." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 59-65.
- Yalkowsky, S. H. y He, Y. Handbook of aqueous solubility data. CRC Press, Boca Raton (2003).
- Zhao, N. y Augsburger, L. L. "The influence of granulation on super disintegrant performance." Pharmaceutical Development and Technology **11**(1) (2006) 47-53.

## SUMMARY



## 1- Introduction

Microcrystalline cellulose (MCC) is the most widely used diluent for the preparation of pellets by extrusion-spheronization, for which the plasticity and cohesiveness of wet MCC masses are highly suited (Fielden et al., 1992; Shah et al., 1995). However, MCC-based pellets fail to disintegrate in aqueous media, as a consequence of which they release their active principle only slowly in such media, especially if the active principle is itself poorly water-soluble (Pinto et al., 1992).

Proposed solutions to this problem have included wetting the mass with water-alcohol mixtures instead of water (Millili and Schwartz, 1990; Souto et al., 2005); the incorporation of surfactants (Vervaet et al., 1994) or superdisintegrants (Souto et al., 2005); and the partial or total replacement of MCC by other diluents, such as microfine cellulose (Lindner and Kleinebudde, 1994; Schroder and Kleinebudde, 1995; Alvarez et al., 2003), pectinic acid (Tho et al., 2003), carrageenan (Thommes and Kleinebudde, 2006), modified starch (Dukic-Ott et al., 2007b), a mixture of polyethylene oxide and methoxypolyethyleneglycol (Howard et al., 2006), or lactose, the most commonly used water-soluble filler



(Fielden et al., 1989; Baert et al., 1992; Fielden et al., 1992; 1993; Ku et al., 1993; Wan et al., 1993; Dyer et al., 1994; Iyer et al., 1996; Hasznos, 1998; Sousa et al., 2002). Although these substitutes may have resolved certain disadvantages of using microcrystalline cellulose, none has the unique characteristics of microcrystalline cellulose in extrusion-spheronization (Dukic-Ott et al., 2009).

Sorbitol and mannitol are widely used soluble excipients for fast-dissolving oral formulations (Sandri et al., 2006). They differ in both their solubility in water (Yalkowsky and He, 2003), and their binding strength, sorbitol binding more strongly than mannitol (Sandri et al., 2006). In a study of modified-starch-based pellets, the inclusion of sorbitol has been reported to increase wet mass consistency more than the inclusion of mannitol, without loss of pellet sphericity (Dukic-Ott et al., 2007a).

Another possible solution to the problem, which has so far received little attention, is the incorporation of disintegrants in MCC-based pellets (Lovgren and Bogentoft, 1981; Schroder and Kleinebudde, 1995; Neumerkel et al., 1999; Kristensen et al., 2002; Souto et al., 2005). Currently, the most widely used disintegrants, especially for tablets, are sodium starch glycolate, crosslinked sodium carboxymethylcellulose, and crosslinked polyvinylpyrrolidone. These agents are sometimes referred to as “superdisintegrants” due to the relatively low concentrations at which they are effective in solid dosage forms (Augsburger et al., 2007) and to their ability to bring about disintegration in very low volumes of liquid, thus they have commonly been used in so-called “flash-melt” orodispersible tablets (Sandri et al., 2006). In spite of these properties, they seem to be less effective in multi-particle dosage forms, although the available data are relatively scant and somewhat contradictory (Lovgren and Bogentoft, 1981; Neumerkel et al., 1999; Kristensen et al., 2002). In particular, they have been reported not to achieve the disintegration of spheronized extruded MCC pellets

(Schroder and Kleinebudde, 1995; Souto et al., 2005), apparently because they hinder the uptake of water in formulations produced by wet granulation (Zhao and Augsburger, 2006).

Kaolin, an insoluble hydrated aluminum silicate, with little capacity to swell in water, has been widely used as a diluent, adsorbent and suspending agent (Harwood et al., 1989; Rowe et al., 2006). In the field of pelletization, kaolin has shown several very interesting properties, such as its plasticizing effect on wet masses to obtain spherical pellets (Law and Deasy, 1997; Newton, 2007) and its usefulness in the elaboration of fast-disintegrating pellets using a rotary processor (Kristensen et al., 2002).

Chitosan is a polysaccharide, comprising copolymers of glucosamine and N-acetylglucosamine, obtained from partial deacetylation of chitin (Rowe et al., 2006) that has been investigated as a tablet disintegrant and for improvement of drug dissolution (Illum, 1998; Giunchedi et al., 2002). Tablets containing chitosan show the same dissolution as those containing sodium starch glycolate or croscarmellose sodium (Ritthidej et al., 1994). In the field of extrusion-spheronization, physical properties and drug release rate from pellets containing chitosan, have been shown dependent on molecular weight and degree of deacetylation of the polysaccharide (Charoenthai et al., 2007; Jess and Steckel, 2007), as well as, on the nature of the diluents/binders with which it is formulated (Santos et al., 2002; Chatchawalsaisin et al., 2004).

The co-processed cellulose based excipients are multifunctional products that, in theory, maintain the advantages of microcrystalline cellulose combined with functional qualities that provide the additional components to the cellulose. Several co-processed cellulose excipients have allowed the number of stages and the number of excipients needed in the process of developing different formulations to be reduced and, thus, have simplified the production processes,

reduced costs and improved the dosage form properties. Therefore, the high functionality can be in terms of the improved processability, such as flow properties, compressibility, content uniformity, dilution potential, and lubricant sensitivity, or improved performance such as the disintegration and dissolution profile (Gupta et al., 2006).

Among co-processed cellulose based excipients are as follows: the co-processed excipient with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide (Prosolv<sup>®</sup> SMCC), which improves flow properties and compaction; the one composed of microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, mannitol, fructose and crospovidone (Prosolv<sup>®</sup> ODT), which is an orally disintegrating excipient matrix that enhances tablet disintegration; another which contains microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate and sodium stearyl fumarate (Prosolv<sup>®</sup> Easy Tab) for rapid tablet manufacture; and one more that contains MCC and sodium carboxymethylcellulose (Avicel<sup>®</sup> RC and CL) used for the incorporation of high doses of active ingredient in pellets (Funck et al., 1991; Hileman et al., 1993; Gupta et al., 2006; Rowe et al., 2006; JRS, 2011b; a).

Eudragit<sup>®</sup> E is a cationic copolymer based on dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate and methyl methacrylate, which is used as an active sensitive protector and for taste and odor masking. It is soluble in acidic medium up to pH 5, therefore soluble in gastric fluid (Rowe et al., 2006).

### **Objectives**

As described above, the main limitation of microcrystalline cellulose as excipient base for the preparation of pellets by extrusion-spheronization is the slow release of poorly water-soluble drugs. Based on this fact, the general aim of this work is the evaluation of some alternative technologies that overcome this

limitation of microcrystalline cellulose. This evaluation will be given special attention to the impact of the micropore structure of the pellets on the process of drug dissolution. Specifically, the following alternatives, both alone and combined, will be evaluated:

- Partial replacement of the microcrystalline cellulose by sorbitol or mannitol, isomeric polyols with different water solubility.
- Incorporation into the pellets of new disintegrants obtained by coprecipitation (coprecipitated chitosan-silica and chitosan-kaolin).
- Replacement of the microcrystalline cellulose by co-processed excipients of microcrystalline cellulose and Eudragit<sup>®</sup> E (gastro-soluble polymer).

Hydrochlorothiazide as poor water-solubility drug model will be used in all cases.

## **2- Materials and methods**

In this work, which has been structured into four parts, different formulations have been developed and evaluated.

- Firstly, we compared mixtures of microcrystalline cellulose (MCC) with sorbitol (up to 50%) or mannitol (up to 80%) as major excipients for accelerated or controlled release of the model poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide from pellets prepared by extrusion/spheronization. The influence of polyol particle size on pore formation (Hasznos, 1998) was investigated using three differently sized varieties of each polyol. Optimal wetting volumes were identified following rheological investigation of the influence of wetting volume on wet mass consistency, and the morphological, mechanical, microstructural and drug-release properties of the pellet formulations were determined.

- In the work described in the second part, we compared chitosan-silica coprecipitate (C-S) with sodium starch glycolate (SSG) with regards to their behaviour in MCC-based pellets formed by extrusion-spheronization; We

evaluated the behaviour of coprecipitated chitosan-silica with that of a 1:1 (w/w) physical mixture of chitosan and silica (C/S); and we investigated the effect of adding the water-soluble excipient sorbitol (Johnson et al., 1991). Evaluation was in terms of the morphology, microstructure and mechanical properties of the pellets, and release of the poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide.

- The aim of the third part was to evaluate the efficiency of a new coprecipitate with similar characteristics, such as those of chitosan-silica, in which the silica is substituted by kaolin, as disintegrating agent in MCC pellets. The work has been structured as a comparative study of the disintegrating efficiency of the coprocessed chitosan-kaolin (C-K) versus the kaolin (K) and the chitosan (C). The influence of a possible synergistic effect on the disintegrating efficiency due to the simultaneous incorporation of sorbitol (as diluent of marked hydrosolubility) into the pellets is also evaluated (Johnson et al., 1991). The study analyzes the effects produced by the incorporation of the disintegrants and/or sorbitol on the size and shape of the pellets, on their mechanical resistance and flow properties and, especially, on their microstructural and drug dissolution characteristics.

- The aim of the last part is to evaluate co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E excipients obtained by wet massing, with suitable properties for accelerating the dissolution of low solubility drugs in pellets produced by extrusion-spheronization. In addition, we have incorporated sorbitol into the formulations as a diluent of marked water solubility, in order to assess the presence of any possible synergistic effects, between co-processed excipients and sorbitol, which could affect the drug dissolution process. Additionally, a formulation that incorporates the commercial co-processed excipient Prosolv<sup>®</sup> ODT was included in the study as a reference formulation because of its claimed tablet disintegrating

capacity. Morphological, mechanical, microstructural and drug-release properties of all pellet formulations under study were also determined.

All the formulations studied contain 10 % of hydrochlorothiazide (HCT).

### **Rheological characterization of wet masses**

The consistency of the polyol/MCC/HCT mixtures when wetted with various volumes of water for 10 min in a Kenwood<sup>®</sup> mixer at 44 rpm was determined in a mixer torque rheometer from Caleva<sup>®</sup> (Dorset, UK) at 52 rpm. For each mixture, triplicate 35 g samples of wet mass were used.

### **Preparation of chitosan-silica coprecipitate and chitosan-kaolin coprecipitate**

Following El-Barghouthi et al. (2008), 500 g of chitosan was suspended in 1 L of 2 M HCl, and 500 g of colloidal silica or kaolin in 1 L of 2 M NaOH. To the latter suspension were added, under stirring, 1 L of distilled water, followed, over 1 h, by the chitosan suspension and, simultaneously, concentrated HCl solution (to keep pH below 6.5). The resulting coprecipitate was filtered out, washed with distilled water, dried in an oven at 90°C, and passed through a sieve with 0.5 mm meshes.

### **Preparation of co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E excipients**

The method used for the preparation of the co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E was a kind of solvent evaporation technique by wet massing. MCC was blended with the acetone and isopropanol commercial solution of Eudragit<sup>®</sup> E 12.5, and the wet mass was mixed until the solvent evaporation in a Kenwood planetary mixer (44 rpm, approximately 1 h at room temperature). The resulting mass was additionally dried in an oven (24h, 45°C) and passed through a sieve with 0.5 mm meshes.

Three co-processed excipients were prepared, at proportions of Eudragit® E of 5%, 10% and 15% (dried w/w).

### **Pellet preparation**

The excipients and active principle (batch size 100g) were mixed in a Turbula® T2C mixer (15 min, 30 rpm), wetted with water in a Kenwood® mixer (10 min, 44 rpm), extruded through 1 mm meshes in a Caleva® 25 apparatus (60 rpm), spheronized in a Caleva® 120 on a 12 cm friction plate with 1 mm groove depth (10 min, 1200 rpm), and dried in a forced-air oven (24 h, 40°C).

### **Pellet characterization**

*Size and shape.* Pellet size and shape were evaluated using an Olympus SZ-CTV stereomicroscope connected to a JVC TK-S350 video camera. The size of each pellet examined was quantified as the mean of four Feret diameters measured in different directions, and its shape as circularity ( $4\pi A/p^2$ , where  $A$  is the projected area and  $p$  the corresponding circumference; see Exner (Exner and Linck, 1977)). At least 600 pellets of each formulation were examined. In all cases pellet sizes were best fitted by a normal distribution, for which the mean and standard deviation were calculated. Finally, photomicrographs were obtained using a 435VP scanning electron microscope from Leo Electron Microscopy Ltd. (Cambridge, UK).

*Porosity.* Porosity was determined by mercury intrusion in an Autopore II 9215 apparatus from Micromeritics (Norcross, Georgia, USA). Pressures ranged from 0.01 to 14.0 MPa. Micropore volume was calculated as the total volume of pores of diameter greater than 0.1  $\mu\text{m}$ .

*Compressibility.* As a measure of flow hindrance, compressibility  $C$  was calculated as  $100(d_f - d_i)/d_i$ , where  $d_i$  and  $d_f$  are bulk densities measured

respectively before and after tapping in a constant volume PT-E powder tester from Hosokawa (Osaka, Japan) (20 min, 50 taps/min) (Fayed and Otten, 1984; Svarovsky, 1987).

*Friability.* Pellet samples (20 g) mixed with 4-mm-diameter glass beads (30 g) were eroded in a TAB apparatus from Erweka (Hensenstamm, Germany) (30 min, 20 rpm). Friability was calculated as the percentage of total pellet weight contributed by fragments of size less than 250  $\mu\text{m}$ .

*Dissolution rate.* Drug release profiles were obtained at 37°C in a DT-6 USP 29 type II apparatus from Turu Grau (Barcelona, Spain) using 200 mg pellet samples, 900 mL of 0.1 M HCl, and a paddle speed of 50 rpm. The concentration of hydrochlorothiazide in samples withdrawn at regular intervals was determined by measurement of absorbance at 272 nm in an Agilent 8453 UV spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of 0-30 min dissolution efficiency  $DE_{0-30}$  (Khan and Rhodes, 1972), D30 or D60 and by fitting modified Weibull equations  $D = (1 - e^{-at^b})$  where D is the percentage of drug released after time  $t$ , and  $a$  is a scale parameter and  $b$  is a shape parameter respectively. Weibull equations were fitted to drug release profiles by nonlinear regression analysis using the program Graphprism (version 3.0) (Dokoumetzidis et al., 2006).

*Experimental design and statistical analysis.* In the first part of the work, the MCC/sorbitol formulations characterized corresponded to a two-factor experimental design with three particle sizes and five pellet sorbitol contents. For MCC/mannitol formulations, three particle sizes and eight mannitol contents were used.

In the second and third parts, for each disintegrant, the experimental assay was adapted to the structure of a two factorial experimental design -disintegrant content (D) and sorbitol content (S)- with three levels each.



In the last part, the experimental assay was adapted to the structure of a two factorial experimental design-based on excipient and sorbitol content-with three levels each.

In the whole study, a stepwise multiple regression was used to quantify the effects of all variables under study on the properties of the pellets and to construct the corresponding response surfaces (SPSS, v.14).

### **3- Results and discussion**

#### Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol

Although the optimal volume of wetting agent for extrusion of MCC-based wet masses is usually the volume affording maximum torque (Alvarez et al., 2002), both sorbitol/MCC and mannitol/MCC mixtures were clearly overwettted by volumes as large as  $W(T_{\max})$ ; attempts to spheronize extrudates of wet masses with these wetting volumes resulted in massive bead aggregation.

All these formulations had satisfactory circularities, friabilities and compressibilities; increasing the proportion of sorbitol or mannitol tended to increase mean pellet size, at least at higher substitute proportions.

Polyol particle size influenced the micropore volume of neither mannitol/MCC pellets nor sorbitol/MCC pellets, but whereas the micropore volume of mannitol/MCC pellets was not affected by mannitol content either, that of sorbitol/MCC pellets increased as the fourth power of sorbitol content.

Hydrochlorothiazide was released from all the mixed-excipient formulations more rapidly than from purely MCC-based pellets, probably because the dissolution of the polyol created a more open porous structure. Release profiles covered a wide range of HCT dissolution rates, so polyol content is thus a versatile parameter for manipulation of the time span of drug release. Pellets with a 50% sorbitol content release hydrochlorothiazide faster than pellets with a 50% mannitol content

because of their greater porosity and the greater solubility of sorbitol in water. Fastest release is from pellets with an 80% mannitol content, which rapidly undergo complete disintegration.

#### Disintegrant efficiency of chitosan-silica and chitosan-kaolin coprecipitates

In the second part of this study, we compared chitosan-silica coprecipitate (C-S) with sodium starch glycolate (SSG) and a 1:1 (*w/w*) physical mixture of chitosan and silica (C/S); and we investigated the effect of adding the water-soluble excipient sorbitol.

All the formulations had adequate values of size and shape as well as high mechanical resistance and very good flow properties. The incorporation of any of the evaluated disintegrants to the pellet composition did not appreciably deteriorate these properties.

In respect to the microstructural properties, only the addition of one of the disintegrants -SSG- is accompanied by significant increases on the pellets micropore volume.

The release of hydrochlorothiazide from MCC-based pellets was accelerated by inclusion of 20-50% of sorbitol and was also slightly increased (additively with respect to sorbitol) by inclusion of 2.5-5.0% of coprecipitated chitosan-silica (C-S). In addition, pellets with C-S and 50% of sorbitol did disintegrate. The incorporation of the physical mixture of chitosan and silica had null effects on the drug dissolution rate. Finally, incorporation of Sodium starch glycolate to pellets that include sorbitol in composition reduces the drug dissolution rate.

Taking into account the great effectiveness of the chitosan-silica coprecipitate (C-K) to increase the hydrochlorothiazide dissolution rate from

pellets, in the third part of this work, we evaluated the efficiency of a new coprecipitate with similar characteristics, in which the silica is substituted by kaolin, and its two components separately (chitosan and kaolin).

The incorporation of the coprecipitated C-K, of kaolin or of chitosan allows pellets of appropriate size and shape to be obtained, with high mechanical strength and very good flow properties.

In terms of microstructural properties, the incorporation of C-K, of kaolin or of chitosan is accompanied by significant increases, but quantitatively of little importance, in the micropore volume of the pellets.

The C-K coprecipitate show a remarkable efficacy of drug dissolution, similar to that observed with C-S coprecipitate, which is maintained in the presence of varying amounts of sorbitol, which is attributable to its content in chitosan. On the contrary, the incorporation of kaolin has no effect on the drug dissolution rate. The hydrochlorothiazide release from the pellets is always accelerated by the addition of 20-50% of sorbitol, however only pellets which incorporate C-K coprecipitate or chitosan and 50% sorbitol undergo a rapid and complete disintegration process.

#### Co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E

In the last part of this work we have paid attention to the replacement of the MCC by co-processed excipients of MCC and Eudragit<sup>®</sup> E. In addition, we have incorporated sorbitol into the formulations as a diluent of marked water solubility, in order to assess the presence of any possible synergistic effects, between co-process excipient and sorbitol, which could affect the drug dissolution process.

The incorporation of the co-processed excipients allows the production of pellets of a suitable size and shape, with high mechanical strength and very good flow properties.

With respect to the microstructural properties, the incorporation of co-processed excipients is accompanied by slight increases in micropore volume of pellets.

The pellets prepared with co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E present a high drug dissolution efficiency whose value is clearly dependent on the Eudragit<sup>®</sup> E content in the co-processed excipient and on the incorporated sorbitol content, and there is a synergistic effect between sorbitol and co-processed excipients. The co-processed excipients prepared by massing MCC with Eudragit<sup>®</sup> E show deposits of acrylic polymer on the surface of the MCC particles. These deposits hinder the cellulose particles from establishing bonds over its entire surface, making joints of lower intensity. Between the MCC particles, there are portions of polymer Eudragit<sup>®</sup> E, soluble up to pH 5.0 that is rapidly dissolved in the acidic dissolution medium. The hydrochlorothiazide release from the pellets is always accelerated by the addition of 20-50% of sorbitol; however, only pellets that incorporated a co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E and 50% of sorbitol content experience a fast and complete disintegration process.

The formulation prepared with Prosolv<sup>®</sup> ODT provided a HCT dissolution rate higher than that obtained with MCC pellets. However, it was less effective in terms of accelerating the HCT dissolution than any of the formulations which incorporated 50% sorbitol in its composition.

It may be noted that the use of any the co-processed MCC-Eudragit<sup>®</sup> E provides formulations with faster HCT dissolution rate than those that incorporate 5% of the superdisintegrant sodium starch glycolate and even those containing the new disintegrants chitosan-silica or chitosan-kaolin.

To conclude, in order for the pellet disintegration to take place, the incorporation into their composition of any of the following combinations is necessary: 50% of sorbitol and 2.5-5% of any of the coprecipitates (or 2.5% Chitosan), 50% of sorbitol and co-processed MCC- 10% Eudragit<sup>®</sup> E instead of microcrystalline cellulose, or, joint incorporation of sorbitol and co-processed excipient in the proportions indicated above and co-processed MCC- 10% Eudragit<sup>®</sup> E. The formulation containing 80% of mannitol has been left outside because their mechanical properties are not optimal.

Formulations which undergo a complete disintegration in the dissolution medium show hydrochlorothiazide dissolution profiles comparable to the free drug dissolution, and even higher in the early stages of the process. This fact could be attributed to the strongly hydrophilic environment in which drug particles are inside the pellets.

## References

- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. and Martinez-Pacheco, R. "Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(4) (2002) 451-456.
- Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J. L., Souto, C. and Martinez-Pacheco, R. "Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **55**(3) (2003) 291-295.
- Augsburger, L. L., Brzecko, A. W., Shah, U. S. and Hahn, H. A. Super Disintegrants: Characterization and Function. In: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Helthcare USA, New York.(2007) **3**:3553-3567.
- Baert, L., Fanara, D., Remon, J. P. and Massart, D. "Correlation of extrusion forces, raw-materials and sphere characteristics." Journal of Pharmacy and Pharmacology **44**(8) (1992) 676-678.
- Charoenthai, N., Kleinebudde, P. and Puttipipatkachorn, S. "Influence of chitosan type on the properties of extruded pellets with low amount of microcrystalline cellulose." Aaps Pharmscitech **8**(2007).
- Chatchawalsaisin, J., Podczek, F. and Newton, J. M. "The influence of chitosan and sodium alginate and formulation variables on the formation and drug release from pellets prepared by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **275**(2004) 41-60.
- Dokoumetzidis, A., Papadopoulou, V. and Macheras, P. "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function." Pharmaceutical Research **23**(2) (2006) 256-261.

- Dukic-Ott, A., Mens, R. et al. "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **66**(1) (2007a) 83-94.
- Dukic-Ott, A., Remon, J. P., Foreman, P. and Vervaet, C. "Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **67**(3) (2007b) 715-724.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon, J. P., Kleinebudde, P. and Vervaet, C. "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **71**(1) (2009) 38-46.
- Dyer, A. M., Khan, K. A. and Aulton, M. E. "Effect of the drying method on the mechanical and drug-release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(20) (1994) 3045-3068.
- El-Barghouthi, M., Eftaiha, A., Rashid, I., Al-Remawi, M. and Badwan, A. "A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicon dioxide." Drug Development and Industrial Pharmacy **34**(4) (2008) 373-383.
- Exner, H. E. and Linck, E. "Image analysis for characterization of size-distribution and shape-distribution of lead powders." Powder Metallurgy International **9**(3) (1977) 131-133.
- Fayed, F. M. and Otten, L. Handbook of Powder Science and Technology. Van Nostrand Reinhold, New York (1984).
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The effect of lactose particle-size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixtures." Journal of Pharmacy and Pharmacology **41**(4) (1989) 217-221.

- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The influence of lactose particle-size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **81**(2-3) (1992) 205-224.
- Fielden, K. E., Newton, J. M. and Rowe, R. C. "The influence of moisture-content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder." International Journal of Pharmaceutics **97**(1-3) (1993) 79-92.
- Funck, J. A. B., Schwartz, J. B., Reilly, W. J. and Ghali, E. S. "Binder Effectiveness for Beads with High Drug Levels." Drug Development and Industrial Pharmacy **17**(9) (1991) 1143-1156.
- Giunchedi, P., Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M. and Sorrenti, M. "Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **53**(2002) 233-239.
- Gupta, P., Nachaegari, S. K. and Bansal, A. K. Improved excipient functionality by coprocessing. In: Katdare, A. and Chaubal, M. V. Ed., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. Informa Healthcare, New York.(2006):109-126.
- Harwood, R. J., Lubber, J. R. and Sunbery, E. W. Antacids and Clay Products. In: Liebermann, H. A., Rieger, M. M. and Banker, G. S. Ed., Pharmaceutical Dosage Forms- Disperse Systems. Marcel Dekker, New York.(1989):205-229.
- Hasznos, L. "The effect of drug load, type of microcrystalline cellulose and lactose particle size on selected pellet characteristics." Pharmazie **53**(6) (1998) 423-423.
- Hileman, G. A., Goskonda, S. R., Spalitto, A. J. and Upadrashta, S. M. "A factorial approach to high-dose product development by an extrusion



- spheronization process." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(4) (1993) 483-491.
- Howard, M. A., Neau, S. H. and Sack, M. J. "PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC." International Journal of Pharmaceutics **307**(1) (2006) 66-76.
- Illum, L. "Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient." Pharmaceutical Research **15**(1998) 1326-1331.
- Iyer, R. M., Augsburger, L. L., Pope, D. G. and Shah, R. D. "Extrusion/spheronization-effect of moisture content and spheronization time on pellet characteristics." Pharmaceutical Development and Technology **1**(4) (1996) 325-331.
- Jess, K. and Steckel, H. "The extrusion and spheronization of chitosan." Pharmaceutical Technology Europe **19**(2007) 21-30.
- Johnson, J. R., Wang, L. H., Gordon, M. S. and Chowhan, Z. T. "Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution." Journal of Pharmaceutical Sciences **80**(5) (1991) 469-471.
- JRS PHARMA, Prosolv EASYtab.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_easytab.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo_prosolv_easytab.shtml)>, 2011a (accessed Jul-2011)
- JRS PHARMA, Prosolv ODT.  
<[http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo\\_prosolv\\_odt.shtml](http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/produktinfo/productinfo_prosolv_odt.shtml)>, 2011b (accessed Jul-2011)
- Khan, K. A. and Rhodes, C. T. "Effect of compaction pressure on dissolution efficiency of some direct compression systems." Pharmaceutica Acta Helvetiae **47**(10) (1972) 594-607.

- Kristensen, J., Schaefer, T. and Kleinebudde, P. "Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(10) (2002) 1201-1212.
- Ku, C. C., Joshi, Y. M., Bergum, J. S. and Jain, N. B. "Bead manufacture by extrusion spheronization - A statistical design for process optimization." Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(13) (1993) 1505-1519.
- Law, M. F. L. and Deasy, P. B. "Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization." Journal of Microencapsulation **14**(5) (1997) 647-657.
- Lindner, H. and Kleinebudde, P. "Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion spheronization." Journal of Pharmacy and Pharmacology **46**(1) (1994) 2-7.
- Lovgren, K. and Bogentoft, C. "Influence of different disintegrants on dissolution rate and hardness of furosemide granules prepared by spheronization technique." Acta Pharmaceutica Suecica **18**(2) (1981) 108-109.
- Millili, G. P. and Schwartz, J. B. "The strength of microcrystalline cellulose pellets - the effect of granulating with water ethanol mixtures." Drug Development and Industrial Pharmacy **16**(8) (1990) 1411-1426.
- Neumerkel, O., Sakr, A. and Suss, W. "Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release." Pharmazie **54**(11) (1999) 837-839.
- Newton, J. M. Extrusion and extruders. In: Swarbrick, J. Ed., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc, New York.(2007) **3**:1712-1728.
- Pinto, J. F., Buckton, G. and Newton, J. M. "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by

- extrusion and spheronization." International Journal of Pharmaceutics **83**(1-3) (1992) 187-196.
- Ritthidej, G. C., Chomto, P., Pummangura, S. and Menasveta, P. "Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets." Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(1994) 2109-2134.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen, S. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London (2006).
- Sandri, G., Maria, C. B., Ferrari, F., Rossi, S. and Caramella, C. "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies." American Journal of Drug Delivery **4**(2006) 249-262.
- Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczek, F. and Sousa, J. "Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables." International Journal of Pharmaceutics **246**(1-2) (2002) 153-169.
- Schroder, M. and Kleinebudde, P. "Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **41**(6) (1995) 382-387.
- Shah, R. D., Kabadi, M., Pope, D. G. and Augsburger, L. L. "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process .2. Rheological determinants for successful extrusion and spheronization." Pharmaceutical Research **12**(4) (1995) 496-507.
- Sousa, J. J., Sousa, A., Podczek, F. and Newton, J. M. "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization." International Journal of Pharmaceutics **232**(1-2) (2002) 91-106.
- Souto, C., Rodriguez, A., Parajes, S. and Martínez-Pacheco, R. "A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose

- pellets prepared by extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**(1-2) (2005) 94-99.
- Svarovsky, L. Powder Testing Guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders. Elsevier Applied Science, London (1987).
- Tho, I., Sande, S. A. and Kleinebudde, P. "Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **56**(3) (2003) 371-380.
- Thommes, M. and Kleinebudde, P. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **63**(1) (2006) 59-67.
- Vervaet, C., Baert, L. and Remon, J. P. "Enhancement of in-vitro drug-release by using polyethylene-glycol-400 and peg-40 hydrogenated castor-oil in pellets made by extrusion/spheronisation." International Journal of Pharmaceutics **108**(3) (1994) 207-212.
- Wan, L. S. C., Heng, P. W. S. and Liew, C. V. "Spheronization conditions on spheroid shape and size." International Journal of Pharmaceutics **96**(1-3) (1993) 59-65.
- Yalkowsky, S. H. and He, Y. Handbook of aqueous solubility data. CRC Press, Boca Raton (2003).
- Zhao, N. and Augsburger, L. L. "The influence of granulation on super disintegrant performance." Pharmaceutical Development and Technology **11**(1) (2006) 47-53.

## PUBLICACIONES



Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based pellets prepared by extrusion-spheronization." Pharmaceutical Development and Technology **15**(6) (2010) 626-635.

Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "Co-processed MCC-Eudragit® E excipients for extrusion-spheronization." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. **79**(3) (2011) 658-663.

Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "A comparison of chitosan-silica and sodium starch glycolate as disintegrants for spheronized extruded microcrystalline cellulose pellets." Drug Development and Industrial Pharmacy. **37**(7) (2011) 825-831.

Goyanes, A., Souto, C. and Martínez-Pacheco, R. "Chitosan-kaolin coprecipitate as disintegrant in microcrystalline cellulose based pellets elaborated by extrusion-spheronization " Pharmaceutical Development and Technology (2011, Accepted for publication).