Desarrollo de pellets de Telmisartán: influencia de su porcentaje y de la velocidad de esferonización sobre las propiedades finales

AUTORES

Dubluk Jonathan[1]; Almeira Agustina[1]

Basilio Mateo[1], Jones Alexis[1]

Yamago Rocío[1], Hoya Arturo[1]

INSTITUCIÓN / ES

Unidad de Producción de Medicamentos, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Los pellets son micropartículas esféricas de entre 500-1500 micrones, de esfericidad elevada, con distribuciones de tamaño de partículas (DTP) estrechas y flujo libre que usualmente vehiculizan un principio activo (IFA) y se dosifican en cápsulas rígidas.
La Extrusión-Esferonización (Ex - Esf) es el método más sencillo de obtenerlos y consta de 4 etapas: Malaxado, Extrusión, Esferonización y Secado.
Cuando las mezclas a malaxar contienen la MCC y el IFA en altas proporciones (mezcla binaria), la deformación plástica de la MCC humectada puede verse afectada, en parte por la presencia de los cristales de IFA sin disolver, lo que disminuye su plasticidad a la hora de extrusar y esferonizar. En este trabajo se investiga como afecta el porcentaje de telmisartán (TST) (un IFA de muy baja solubilidad y altamente cohesivo) a las propiedades reológicas del malaxado en una mezcla de IFA con MCC y otros excipientes. Además, una vez definida la fórmula cualicuantitativa de la mezcla, y % p/p de Agua óptimo para un adecuado malaxado, se investiga cuál es la velocidad de esferonización óptima (Vesfop) para esta fórmula.

DESARROLLO

Los pellets se elaboraron en lotes de 100g de polvos secos cada uno. Cada fórmula (F) posee un porcentaje añadido de agua óptimo y son aquellos que maximizaron por separado los rendimientos globales (g totales de pellets secos obtenidos) de cada fórmula, por lo tanto, resultan comparables entre sí. Para F1 y F3, los parámetros de todas las etapas son idénticos y para la F2, solo se modificó la velocidad de esferonización, con el objetivo de encontrar la Vesfop
Se utiliza una granuladora de alto corte (Diosna P1-6) con pico atomizador, extrusor de doble rodillo y esferonizador de plato cross-hatched. Los pellets obtenidos fueron secados en estufa a 50ºC por 24 horas.

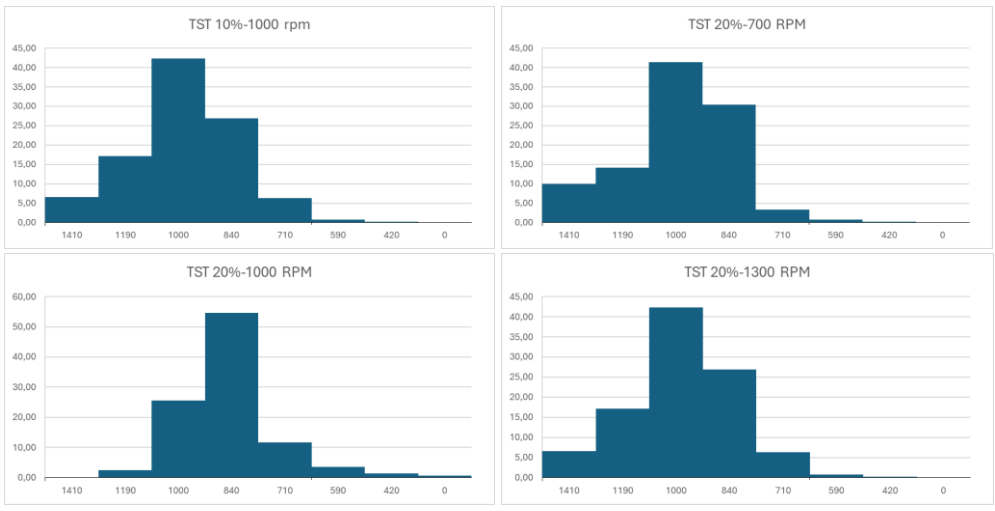
Los polvos incorporados al granulador se mezclaron durante 3 minutos a 100 rpm de impeller y 300 rpm de chopper, y luego en esta misma condición se humectaron con agua utilizando un caudal de 20 g /min y finalmente se malaxaron hasta consistencia adecuada. Para las tres F, las extrusiones se realizaron a 25 rpm utilizando malla de 1 mm de orifico y la esferonización a 1000 rpm. Además, F2 tambien se esferonizó a 700 y 1300 rpm. Luego del secado se realizó una observación macro y microscópica de los pellets y una DTP utilizando una torre de tamices con mallas (µm): 1440-1190-1000-840-710-540-420 y fondo ciego, ya que también se comparan los rendimientos globales con la fracción modal, es decir, aquella fracción que resulta mayoritaria en la DTP en cada lote.

RESULTADOS

La F1, TST al 40% presentó dificultades en el malaxado y no fue posible hacer la extrusión, posiblemente debido al elevado porcentaje de TST que impidió obtener una masa plástica extrusable. Con la F2, TST al 20% se logró obtener un malaxado con propiedades aptas para ser extrusado/esferonizado, rindió una gran mayoría de pellets esférico, una fracción menos de mancuernas y una DTP aceptable.

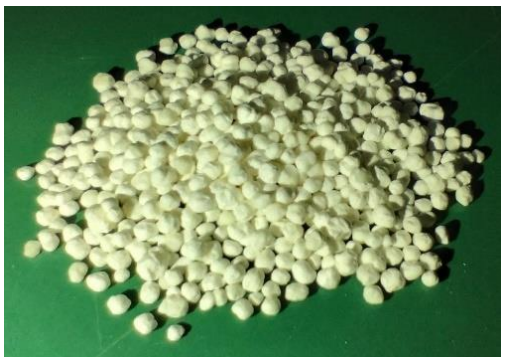
Con la F3, TST al 10%, el malaxado mostró una mejor plasticidad, que derivó en una muy buena extrusión y esferonización, obteniéndose pellets de alta esfericidad, sin presencia de mancuernas.

Con respecto a las DTP, se puede observar que F2 presenta valores altos en las fracciones superiores a 1000 um, esto se debe a la presencia de las mancuernas. En F3, sin mancuernas, la fracción modal obtenida y la DTP resulta mucho mejor.



CONCLUSIÓN

La Ex-Esf es una técnica robusta para obtener micropartículas esféricas. A pesar de las dificultades que presenta la combinación la MCC con IFAs de baja solubilidad, es posible obtener pellets con adecuada esfericidad y DTP, y el porcentaje de IFA máximo a incorporar en la fórmula, dependerá de las características de forma y tamaño de partícula del IFA, así como de la velocidad de esferonización. Es necesario seguir investigando en las respuestas obtenidas en este trabajo para dilucidar como interfieren los cristales de IFAs muy poco solubles en la masa malaxada de MCC.



Pellets Telmisartán 10%