



**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE  
COMPOSTELA**

**Facultad de Farmacia**

**Departamento de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica**



**Poliesteramidas hiperramificadas como portadores en  
sistemas microparticulares matriciales de liberación  
de fármacos elaborados mediante extrusión por fusión**

**Elena Raviña Eirín**

**Santiago de Compostela, 2014**

Dicen que en la vida hay que, al menos, plantar un árbol, escribir un libro y tener un hijo. Lo de árbol está más que cumplido, lo del hijo espero que ocurra en el futuro y lo del libro es ahora realidad. Para casi todas estas cosas hace falta ayuda, y en estas líneas me gustaría dar las gracias a todo aquel que ha contribuido a que este libro viera la luz.

En primer lugar, quiero dar las gracias a los directores de esta tesis: los profesores Ramón Martínez Pacheco y José Luis Gómez Amoza. En especial, a Ramón por su seguimiento, paciencia e implicación diaria. Además de poseer una capacidad intelectual espectacular y una cultura abrumadora, ha sido un maestro cercano y generoso. Muchas gracias.

Me gustaría agradecer también, el trato tan cercano recibido durante todos estos años por el Profesor Ángel Concheiro, siempre dispuesto a dedicar unas palabras amables y afectuosas. Admiro su capacidad de trabajo y de responsabilidad en nuestro Departamento.

Igualmente querría dar las gracias a los Profesores Carmen Álvarez Lorenzo y Francisco Otero Espinar, por su continua, cercana y amable disposición en la interpretación de resultados, facilidad para el uso de equipos y participación en actividades lúdicas *extradepartamentales*.

También me gustaría dar las gracias al profesor José Sordo, por su brillante interpretación de espectros; a los responsables de la unidad de rayos X por su cercanía y buen trabajo; a Aida y Ezequiel de la unidad de análisis de IR-Raman, por su actitud diligente y buena disposición, y a Merche y Raquel de la unidad de microscopía por su paciencia infinita y su altísima capacidad resolutive. Muchas gracias a todos ellos.

Gracias también al Profesor Eddy Sotelo, del Departamento de Química Orgánica, a su colaborador Jhonny Azuaje, por ayudarnos a

descubrir todo un mundo de reacciones apasionantes donde nosotros sólo veíamos un problema. Admiro la implicación con la que ha trabajado y la paciencia que ha tenido con nosotros los tecnólogos. Igualmente agradezco la ayuda de Xosé en la realización de los análisis.

Querría dar las gracias también a los compañeros con los que tanto he compartido durante el desarrollo de este trabajo. Han sido muchas las ocasiones en las que, estando en tan buena compañía, no hemos sido capaces de distinguir trabajo y ocio. De todos ellos he aprendido algo, bueno la mayoría de las ocasiones. Muchos de ellos ya no son compañeros, sin embargo seguirán siendo amigos toda la vida. Entre esos compañeros quiero agradecer especialmente a Lidia el trabajo increíblemente brillante que realiza. Su actitud, profesionalidad y diligencia ha hecho que nuestro trabajo sea muchísimo más sencillo.

No solamente quiero dar las gracias a todas esas personas que han colaborado directamente en la realización del trabajo, sino también a todos aquellos que de un modo u otro han compartido conmigo estos años. Gracias a mi familia y amigos y a todos los que me quieren y nada les relaciona profesionalmente con este proyecto. Ellos, que ahora comparten mi alegría, siempre me han apoyado, animado y mimado en los momentos más complicados. Muchas gracias a todos.

**RAMÓN MARTÍNEZ PACHECO Y JOSÉ LUIS GÓMEZ AMOZA,  
CATEDRÁTICOS DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE  
COMPOSTELA.**

**CERTIFICAMOS:** Que la presente memoria titulada **"Poliesteramidas hiperramificadas como portadores en sistemas microparticulares matriciales de liberación de fármacos elaborados mediante extrusión por fusión"** elaborada por la Licenciada en Farmacia **Dña. Elena Raviña Eirín** 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 20 de febrero de dos mil catorce.

R. Martínez Pacheco

J.L. Gómez Amoza



# ÍNDICE

1. Introducción.....	3
1.1 Extrusión por fusión.....	3
1.1.1 Equipos de extrusión por fusión.....	4
1.1.1.1 Extrusores de pistón.....	4
1.1.1.2 Extrusores de tornillo sin fin.....	5
1.1.1.3 Extrusores de doble tornillo sin fin.....	6
1.1.2 Ventajas y limitaciones de la extrusión por fusión.....	8
1.1.2.1 Ventajas.....	8
1.1.2.2 Limitaciones.....	9
1.1.3 Productos utilizados en extrusión por fusión.....	10
1.1.3.1 Agentes portadores.....	10
1.1.3.2 Plastificantes.....	12
1.1.3.3 Antioxidantes.....	13
1.1.3.4 Otros agentes auxiliares.....	14
1.1.4 Aplicaciones farmacéuticas de la extrusión por fusión.....	14
1.1.4.1 Pelets y gránulos.....	15
1.1.4.2 Comprimidos y cápsulas.....	17
1.1.4.3 "Films" transdérmicos y transmucosales.....	19
1.1.4.4 Implantes.....	19
1.1.5 Productos comercializados.....	20
1.2 Polímeros hiperramificados.....	22
1.2.1 Estructura. Características diferenciales respecto de los dendrímeros.....	22

1.2.2 Propiedades de los polímeros hiperramificados.....	31
1.2.3 Aplicaciones de los polímeros hiperramificados. ....	34
1.3 Bibliografía .....	41
2. Objetivos .....	55
3. Parte experimental.....	59
3.1.-Utility of the hyperbranched polymer Hybrane <sup>®</sup> S1200 for production of instant-release particles by hot melt extrusion .....	61
3.2.-Drug dispersion degree and drug dissolution rate in Hybrane <sup>®</sup> S1200-based instant-release matricial particles prepared by hot melt extrusion.....	81
3.3.- Characterization of a chemical interaction triggered by hot melt extrusion between an hyperbranched polyesteramide and drugs of acidic pKa .....	99
3.4.-Evaluation of the hyperbranched polymer Hybrane <sup>®</sup> H1500 for production of matricial controlled-release particles by hot-melt extrusion.....	123
4. Discusión general .....	153
4.1 Sistemas de liberación inmediata.....	155
4.1.1 Formulaciones con hidroclorotiazida (HCT). ....	158
4.1.2 Formulaciones con prednisolona (PRD). ....	160
4.1.3 Formulaciones con nifedipino (NIF) o con ketoconazol (KET). ....	162
4.2 Sistemas de liberación controlada.....	166
5. Conclusiones .....	177
6. Resumen .....	183
7. Publicaciones.....	199

# 1. Introducción

## 1.1 Extrusión por fusión.

La extrusión por fusión (EF) o, más explícitamente, extrusión por fusión en caliente, es una técnica ampliamente utilizada en el sector alimentario y en la industria de plásticos y gomas desde hace décadas (Breitenbach, 2002; Repka y col., 2007; Sarode y col., 2012). Su uso en el ámbito farmacéutico está recibiendo una atención creciente desde hace relativamente poco tiempo, habiéndose publicado alrededor de 600 artículos científicos sobre el tema en los últimos catorce años (Repka y col., 2007; Crowley y col., 2007; Mamidwar y col., 2012).

En términos generales, esta técnica consiste en extruir -del latín *extrudere*, que literalmente significa dar forma a una masa haciéndola salir por una abertura especialmente dispuesta (Diccionario RAE, vigésimo-segunda edición, 2001)- una mezcla de diversos materiales sólidos impulsada a una velocidad determinada en unas condiciones de presión y temperatura específicas, generalmente elevadas, que abandona el proceso como un producto homogéneo a través de un orificio de diámetro fijo. En términos

más precisos, en el ámbito farmacéutico, la mezcla de sólidos suele estar compuesta de un fármaco, un vehículo o agente portador (habitualmente una sustancia fusible) y, cuando es necesario, sustancias auxiliares que faciliten el proceso de extrusión, como agentes plastificantes o lubricantes. De esta forma, se consigue una mezcla íntima del fármaco con el agente portador y las sustancias auxiliares, que da lugar a un producto uniforme y homogéneo (Crowley y col., 2007).

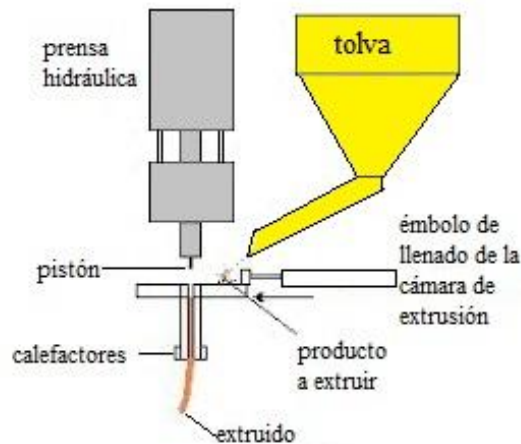
### **1.1.1 Equipos de extrusión por fusión.**

La extrusión por fusión, como se ha indicado previamente, es una técnica que proviene de la industria de los plásticos. Por ello, los equipos empleados en la industria farmacéutica actualmente tienen una estructura similar a los empleados clásicamente en la extrusión de plásticos. El proceso de extrusión por fusión es un proceso continuo y, para su aplicación, hay disponibles diferentes tipos de extrusores; fundamentalmente, los denominados de pistón, de tornillo sin fin y de doble tornillo sin fin.

#### 1.1.1.1 Extrusores de pistón.

Están equipados con una cámara cilíndrica que se calienta a una determinada temperatura, en la cual se introduce el material a extruir. Disponen de un pistón que se desplaza durante el proceso de extrusión dentro de la cámara cilíndrica, lo que genera una presión considerable, y obliga al material a pasar a través de un orificio de diámetro definido (Figura 1.1). Este tipo de equipos se emplea cuando se requiere un proceso de extrusión muy preciso; en especial, para materiales de elevado coste. La principal limitación que presenta, si se compara con los equipos de tornillo o de doble tornillo sin fin, es que la temperatura en la cámara cilíndrica no es homogénea, por lo

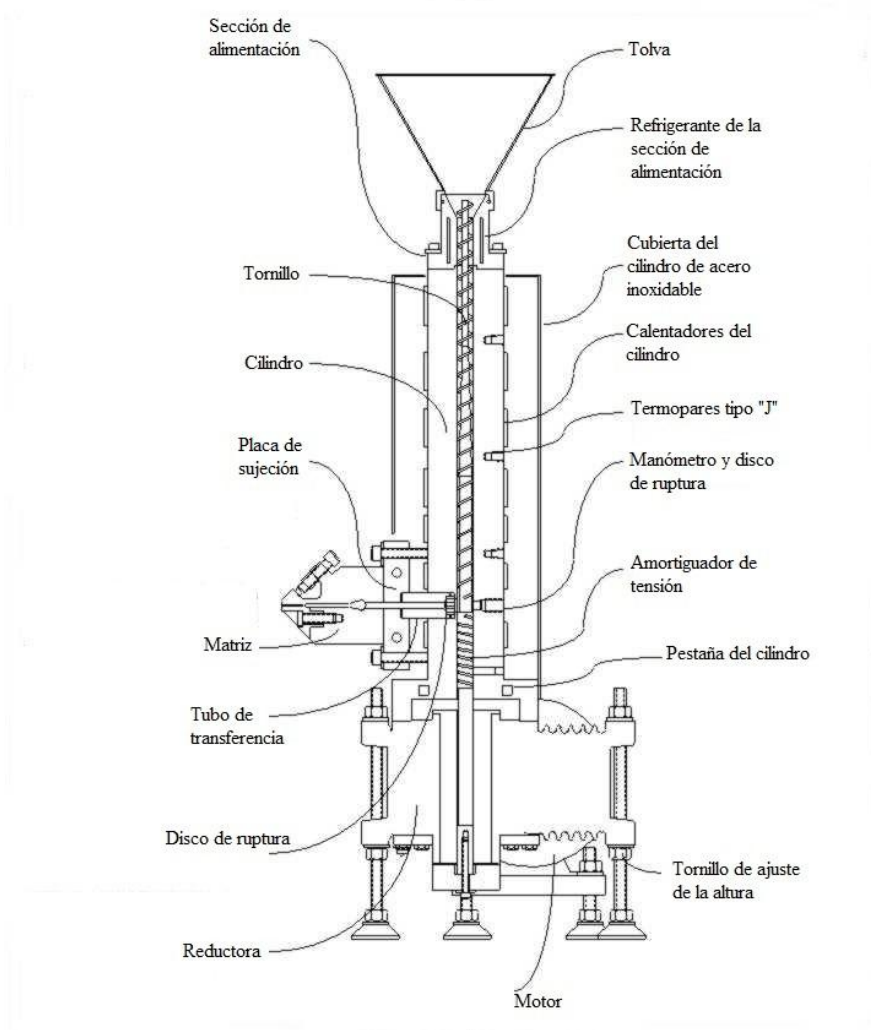
que el extruido obtenido no resulta especialmente uniforme (Crowley y col., 2007).



**Figura 1.1.-** Esquema de un extrusor de pistón.

#### 1.1.1.2 Extrusores de tornillo sin fin.

En este tipo de extrusores cabe distinguir tres elementos básicos: un cilindro termostatzado de transporte y mezclado del material, que incorpora en su interior el tornillo sin fin, un orificio de salida que da forma al extruido y un sistema de enfriamiento, corte y colección del producto extruido (Figura 1.2). Adicionalmente pueden incorporar, acoplados al equipo principal, un sistema que regula el proceso de alimentación y un sistema láser o infrarrojo que permite caracterizar en línea la evolución de las propiedades del extruido. En este tipo de extrusores, el material se introduce a través de la tolva de alimentación en el cilindro termostatzado de transporte, en el que el giro del tornillo sin fin facilita el calentamiento y el mezclado de componentes y desplaza la mezcla hacia el orificio de salida, donde tomará forma y se reducirá su temperatura (Crowley y col., 2007).



**Figura 1.2.-** Estructura de un extrusor de tornillo sin fin.

### 1.1.1.3 Extrusores de doble tornillo sin fin.

En este tipo de extrusores son dos los tornillos que giran en el interior del cilindro calefactor (en el mismo sentido o en sentido opuesto) (Figura 1.3) y cuentan con algunas ventajas con respecto a los de tornillo simple. Así, disponen de una mayor capacidad de alimentación y de dispersión de la

mezcla, una menor tendencia a que el material experimente un sobrecalentamiento en zonas localizadas del cilindro y una mayor velocidad de tránsito. Estos aspectos diferenciales permiten un mayor grado de modulación del proceso y son los equipos de elección en la industria farmacéutica. No obstante, los extrusores de tornillo simple cuentan con una menor complejidad mecánica y con un menor coste de producción (Crowley y col., 2007).



**Figura 1.3.-** Imagen de los tornillos de un extrusor de doble tornillo sin fin.

En los extrusores de tornillo sin fin, con independencia de que sean de tornillo simple o doble, es básico que éstos giren a una velocidad que permita superar las fuerzas de torsión y de cizalla que generan los materiales al ser extruidos. Además, el tamaño de los tornillos, o más concretamente, la relación longitud/diámetro de los tornillos constituye también un aspecto importante. Habitualmente este cociente varía entre 20-40:1 (mm), aunque en extrusores para experimentación a nivel planta piloto, la sección del tornillo aumenta considerablemente (Maniruzzaman y col., 2012).

### **1.1.2 Ventajas y limitaciones de la extrusión por fusión.**

#### 1.1.2.1 Ventajas

Esta modalidad de extrusión cuenta con algunas ventajas, que resultan de especial importancia para su aplicación en el campo farmacéutico. Entre ellas, cabe destacar las siguientes:

- Permite llevar a cabo el proceso en ausencia de agua y de disolventes orgánicos.
- Permite obtener sistemas de estructura matricial sin necesidad de recurrir a aproximaciones clásicas, como la compresión.
- Resulta más económica, ya que se trata de un proceso continuo, en el que es necesario cubrir un menor número de etapas que en la extrusión clásica y, por tanto, requiere un menor tiempo. Además, a escala industrial, resulta un proceso altamente eficiente, pudiéndose alcanzar velocidades de producción de hasta 500kg/hora (Mamidwar y col., 2012).
- Permite obtener formas de dosificación de diferentes tamaños y de estructura más homogénea que los gránulos.
- Posibilita una fácil selección del grado de dispersión del fármaco en el vehículo, aspecto muy importante para fármacos poco hidrosolubles (Repka y col., 2007).
- Permite incrementar la biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles como consecuencia de su dispersión a nivel molecular en el seno del portador (Breitenbach y Magelein, 2003; Maniruzzaman y col., 2012).

- Permite enmascarar el sabor desagradable de los fármacos, en especial en formulaciones destinadas a pacientes pediátricos (Mamidwar y col., 2012).
- Permite diseñar sistemas "depot" parenterales y sistemas transdérmicos (Mamidwar y col., 2012).

#### 1.1.2.2 Limitaciones

De manera similar, esta técnica cuenta con una serie de desventajas o limitaciones:

- Su principal limitación está relacionada con las temperaturas empleadas en el proceso. Obviamente no es posible superar las temperaturas a las que el fármaco o las sustancias auxiliares dejan de ser estables, aunque este problema debe relativizarse como consecuencia de que los tiempos de extrusión, normalmente, son reducidos. Las temperaturas de extrusión deben ser superiores a la temperatura de fusión del portador o, en el caso, muy frecuente, de portadores de naturaleza polimérica, de su temperatura de transición vítrea. Aunque el uso de portadores con temperaturas de fusión o de transición vítrea reducida amplía el número de fármacos que pueden procesarse por extrusión por fusión, no debe menospreciarse el riesgo de que los extruidos experimenten procesos de "ablandamiento" durante su posterior manipulación y almacenaje (Forster y col., 2001; Breitenbach y Magelein, 2003; Repka y col., 2007; Jagtap y col., 2012; Mamidwar y col., 2012).
- Para que el proceso de extrusión resulte eficaz, el polímero portador o vehículo debe tener unas adecuadas propiedades de flujo.
- El número de portadores disponibles hasta la fecha es bastante reducido (ver sección 1.1.3.1).

### **1.1.3 Productos utilizados en extrusión por fusión.**

Cualquier sustancia susceptible de ser extruida por extrusión por fusión, además de reunir las características de seguridad de cualquier producto farmacéutico, debe cumplir unos requisitos básicos adicionales, necesarios para que el proceso resulte satisfactorio y se garantice unos niveles adecuados de estabilidad física y química de los sistemas. Como se ha comentado previamente, el producto a extruir debe fundirse o "ablandarse" dentro del extrusor a las temperaturas establecidas al tiempo que debe ser termorresistente a las temperaturas del proceso. Este último requisito debe cumplirse teniendo en cuenta la duración del proceso, por lo que no debe descartarse *a priori* la extrusión por fusión de productos termolábiles.

La mayor parte de los productos utilizados actualmente en extrusión por fusión han sido empleados anteriormente en el ámbito farmacéutico para la elaboración de formas de dosificación clásicas como comprimidos, pelets, gránulos y sistemas transdérmicos y transmucosales.

El componente básico de una formulación que se va a someter a un proceso de extrusión es el agente portador, sin perjuicio de que sea necesario incorporar a la formulación sustancias auxiliares como plastificantes, antioxidantes (Crowley y col., 2002), viscosizantes (Crowley y col., 2007), lubricantes térmicos (Crowley y col., 2002) o promotores de la absorción (Repka y col., 2000).

#### **1.1.3.1 Agentes portadores**

El agente portador o vehículo, es el excipiente principal de la mezcla a extruir, por lo que su correcta elección debe garantizar el adecuado desarrollo del proceso. En el seno de este agente -que habitualmente es un

polímero, una cera o una sustancia lipídica de bajo punto de fusión- el fármaco va a ser embebido, es decir, se va a dispersar para dar lugar a un nuevo sistema. Por ello, sus características van a ser determinantes de las condiciones de extrusión y de las propiedades del extruido. Como se ha indicado previamente, una de las más importantes es la temperatura de fusión, o la de transición vítrea para portadores de tipo polimérico. De manera similar, el grado de miscibilidad entre el fármaco y el polímero, la propia estabilidad del polímero y la forma farmacéutica que se pretende obtener, son otros aspectos clave en la elección del portador (Mamidwar y col., 2012).

En la actualidad existe un reducido número de agentes portadores para uso específico en extrusión por fusión. Repka y col. (2007) llevaron a cabo una amplia revisión de los agentes portadores disponibles, que se recogen extractados en la Tabla 1.1. Como puede comprobarse, buena parte de ellos son excipientes clásicamente utilizados para el desarrollo de otras formas de dosificación.

**Tabla 1.1.-** Principales agentes portadores empleados en extrusión por fusión. Tm: temperatura de fusión. Tg: temperatura de transición vítrea.

Nombre químico	Nombre comercial	Tg(°C)	Tm (°C)	Referencias
Etilcelulosa	Ethocel®	133	-	Crowley y col. (2004) Chandrikapure y col. (2011)
Hidroxipropilcelulosa	Klucel®	130	-	Repka y col. (2000)
Celulosa microcristalina	Avicel®	-	-	Liu y col. (2001)
Poliácido metacrílico-co-metilmetacrilato (1:2)	Eudragit® S	160	-	Follonier y col. (1994)
Polimetilacrilato-co-metilmetacrilato-co-ácido metacrílico (7:3:1)	Eudragit® 4135F	48	-	Young y col. (2002)
Óxido de polietileno	Polyox® WSR	-67	65-80	Crowley y col. (2002)
Polietilenglicoles	Carbowax®	-20	37-63	Cuff y col. (1998)
Polivinilpirrolidona	Kollidon®	168	-	Follonier y col. (1995)
Polivinilacetato	Sentry® plus	35-40	-	Zhang y col. (2000)

### 1.1.3.2 Plastificantes

Los agentes plastificantes son sustancias de peso molecular reducido que facilitan el "ablandamiento" y la "flexibilidad" de las estructuras poliméricas de los agentes portadores. Generalmente, se incorporan a las formulaciones para mejorar las condiciones generales del proceso de extrusión, si bien en ciertos casos su incorporación pretende una mejora de las características del producto final. Tienen la capacidad de formar enlaces con los polímeros portadores y de "rellenar" los espacios existentes entre las

cadenas poliméricas, de manera que permiten reducir la temperatura de transición vítrea del portador y conseguir que el proceso se pueda llevar a cabo a una temperatura menor y con la aplicación de fuerzas de torsión también menores (Aharoni y col., 1998). Los plastificantes más utilizados en extrusión por fusión (Tabla 1.2) son ésteres del ácido cítrico y de ácidos grasos, polietilenglicoles, aceites vegetales y minerales y parabenos (Crowley y col., 2002, 2004). Recientemente se han evaluado algunos agentes tensoactivos que actúan, además, como agentes solubilizantes (Ghebremeskel y col., 2006). Un aspecto de especial relevancia, al que no siempre se ha prestado la suficiente atención, es la incidencia potencial del agente plastificante sobre las propiedades de los extruidos. En este sentido, Arwidsson (1991) detectó un cambio en la velocidad de liberación de fármaco en comprimidos recubiertos, como consecuencia de la evaporación del agente plastificante de la formulación durante su almacenamiento.

**Tabla 1.2.-** Principales agentes plastificantes empleados en extrusión por fusión.

Tipo de plastificante	Ejemplos
Ésteres del ácido cítrico	Trietilcitrato, tributilcittrato, acetiltriethylcittrato, acetiltributilcittrato
Ésteres de ácidos grasos	Butil-estearato, glicerol-monoestearato
Ésteres del ácido ftálico	Dietil-ftalato, dibutil-ftalato
Derivados del glicol	Polietilenglicol, propilenglicol
Otros	Aceites vegetales y minerales

### 1.1.3.3 Antioxidantes

La incorporación agentes antioxidantes a las mezclas sometidas a extrusión por fusión, no sólo está justificada como sistema de protección del

fármaco, sino para prevenir procesos de oxidación de otros componentes de la formulación. El óxido de polietileno, incorporado a las formulaciones, también ofrece protección frente a los radicales libres y a la degradación oxidativa (Crowley y col., 2002). Los antioxidantes, como tales, se clasifican en dos grandes grupos: antioxidantes preventivos, que evitan la formación de radicales libres protegiendo a los componentes de la formulación frente al ataque del oxígeno molecular (ácido ascórbico, EDTA, ácido cítrico) y los agentes de ruptura de cadena, que inhiben las reacciones de oxidación de radicales libres (fenoles y aminas aromáticas como el butilhidroxitolueno o la vitamina E).

#### 1.1.3.4 Otros agentes auxiliares

En algunos estudios se han incorporado a las formulaciones agentes viscosizantes (Repka y col., 2007), lubricantes térmicos como el gliceril monoestearato (Crowley y col., 2002) o promotores de la absorción (Repka y col., 2000).

### **1.1.4 Aplicaciones farmacéuticas de la extrusión por fusión.**

Esta técnica se ha mostrado de utilidad para la obtención de formas de dosificación tan diversas como pelets (Follonier y col., 1995), comprimidos de liberación modificada (Crowley y col., 2004) y, más recientemente, sistemas de administración transdérmica y transmucosal (Repka y col., 2005; Prodduturi y col., 2005), así como implantes de liberación controlada (Rothen-Weinhold y col., 2000). No obstante, hasta el momento, las aplicaciones más numerosas e importantes de la extrusión por fusión en el campo farmacéutico se han centrado en la preparación de gránulos, pelets,

cápsulas y comprimidos de administración oral, tanto de liberación inmediata como modificada.

#### 1.1.4.1 Pelets y gránulos.

Follonier y col., (1994) investigaron la posibilidad de acudir a la extrusión por fusión para elaborar pelets de cesión modificada. Para ello, emplearon diversos polímeros como etilcelulosa, Eudragit RS, acetobutirato de celulosa y copolímero etileno-acetato de vinilo con clorhidrato de diltiazem como principio activo. En una primera aproximación, se hizo necesario el uso de dos agentes plastificantes y se identificó el proceso de degradación térmica como el factor limitante para el éxito del proceso, junto con el tipo y la cantidad de agente plastificante incorporado y el tiempo de secado de los polímeros. En un estudio posterior, los mismos autores examinaron los efectos de diferentes variables sobre la velocidad de disolución del fármaco a partir de pelets incluidos en cápsulas de gelatina rígida (Follonier y col., 1995). Así, se observó que el proceso de disolución está fuertemente condicionado por el tipo de polímero portador utilizado, por la adición de polímeros hidrofílicos y por el tamaño de los pelets. Además, se puso de manifiesto la utilidad de incorporar a los pelets agentes disgregantes (carboximetilcelulosa sódica reticulada o carboximetilalmidón reticulado) para conseguir una modulación más precisa de los perfiles de disolución de diltiazem y para reducir la magnitud del amplio efecto "burst" observado en este tipo de formulaciones.

La extrusión por fusión también ha resultado útil para la elaboración de gránulos efervescentes. La principal limitación en la elaboración de este tipo de formulaciones es la necesidad de evitar el contacto de la mezcla efervescente con el agua, que desencadenaría la reacción de efervescencia,

por lo que el uso de la extrusión por fusión es un método claramente ventajoso para su elaboración. En 1988, Lindberg y col. mezclaron ácido cítrico y bicarbonato sódico en un extrusor de doble tornillo, añadiendo etanol a través de una boquilla para facilitar la formación de los gránulos (Repka y col., 2007).

Koleng y McGinity (1997), describieron la preparación de gránulos de cesión inmediata de paracetamol utilizando distintos polietilenglicoles sólidos de bajo peso molecular como agentes portadores. Estos gránulos fueron posteriormente mezclados con disgregantes y lubricantes para elaborar comprimidos, que superaron con éxito las especificaciones de liberación de este fármaco incluidas en la USP.

La extrusión por fusión (EF) se ha mostrado como una técnica especialmente útil para la obtención de dispersiones sólidas de fármacos poco solubles. Así, Hulsmann y col. (2000, 2001) observaron incrementos de hasta 30 veces en la velocidad de disolución de 17-estradiol cuando se incorporó a gránulos, elaborados por extrusión por fusión, conteniendo un 10% de fármaco, un 50% de polivinilpirrolidona y un 40% de Gelucire 44/14.

En esta misma línea, Perissutti y col. (2002), utilizando un extrusor de pistón, elaboraron gránulos de carbamazepina (fármaco anticonvulsivante y analgésico de reducida hidrosolubilidad) con polietilenglicol 4000 como portador y lactosa como diluyente hidrofílico. Todas las formulaciones ensayadas exhibieron velocidades de disolución del agente anticonvulsivante muy elevadas, que atribuyeron al notable incremento que la extrusión por fusión produce en la superficie del fármaco en contacto con el medio de disolución.

También resultan de indudable interés los resultados obtenidos por Miyagawa y col. (1996, 1999) con gránulos elaborados por extrusión por fusión con diclofenaco y con cera carnauba como portador. Estos autores evaluaron la incidencia de la incorporación a los gránulos de hidroxipropilcelulosa, Eudragit L-100 y NaCl, con los que se consigue una modulación más eficaz del proceso de cesión de diclofenaco.

Por último, Miller y col (2006) han mostrado la utilidad de la extrusión por fusión en la formulación de fármacos obtenidos por ingeniería de partículas. Así, partículas micronizadas de itraconazol amorfo, estabilizadas con hidroxipropilmetilcelulosa o con polivinilpirrolidona, se sometieron a EF con poloxamer 407 y óxido de polietileno, lo que produjo una desagregación más completa de las partículas del fármaco, que se acompaña de un notable incremento de su velocidad de disolución.

#### 1.1.4.2 Comprimidos y cápsulas.

En el año 2004, Crowley y col. realizaron un estudio comparativo entre comprimidos elaborados a partir de gránulos obtenidos por extrusión por fusión con etilcelulosa y otros obtenidos por compresión directa, incorporando el mucolítico guaifenesina como modelo de fármaco hidrosoluble. Los resultados del estudio pusieron de manifiesto que la velocidad de cesión del fármaco al medio de disolución depende fuertemente del método empleado en la elaboración de los gránulos y del tamaño de partícula de la etilcelulosa. El fármaco presenta una menor velocidad de disolución formulado en comprimidos elaborados a partir de gránulos preparados por extrusión por fusión y, dentro de los elaborados por compresión directa, aquellos elaborados con etilcelulosa de menor tamaño de

partícula. Paralelamente, observaron diferencias morfológicas notables en la superficie de aquellos comprimidos elaborados con gránulos obtenidos por extrusión por fusión, lo que atribuyeron a las diferentes temperaturas alcanzadas en el proceso de extrusión.

Zhang y McGinity (1999) elaboraron extruidos de óxido de polietileno incluyendo el antihistamínico maleato de clorfenamina como principio activo e incorporando PEG 3350 como agente plastificante. Estos autores determinaron que el tiempo de permanencia en el extrusor y la temperatura alcanzada durante el proceso afectan significativamente a la estabilidad del polímero y, por tanto, a la de los extruidos. También pudieron comprobar que la cantidad de plastificante incluida en la formulación afecta a la velocidad de disolución del fármaco, que aumenta a medida que se incrementa su proporción en las formulaciones, debido a que facilita el hinchamiento de los comprimidos en medio acuoso.

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva tendencia: la elaboración de minicomprimidos destinados a su incorporación a cápsulas de gelatina rígida. Esta aproximación ofrece una serie de ventajas frente a los sistemas de dosificación clásicos, como son una menor variabilidad inter e intraindividual y menores riesgos de "*dose dumping*" y de irritación gastrointestinal. Recientemente, De Brabander y col. (2000) acudieron a la extrusión por fusión para preparar minicomprimidos de liberación controlada con cera microcristalina y derivados de almidón, conteniendo ibuprofeno como principio activo modelo, como alternativa a pelets recubiertos, en los que la liberación del fármaco es ampliamente modulable en función de la composición de las formulaciones: a mayor porcentaje de cera, menor velocidad de liberación.

#### 1.1.4.3 "Films" transdérmicos y transmucosales.

Actualmente los "films" para cesión de fármacos a nivel transdérmico o transmucosal se siguen obteniendo por técnicas de evaporación de disolventes acuosos u orgánicos, aunque se han descrito problemas relacionados con la aplicación de esta técnica, debido a la posibilidad de permanencia de restos de los disolventes en la formulación final y a problemas de contaminación medioambiental derivados del uso de disolventes orgánicos. Por ello, Aitken-Nichol y col. (1996), investigaron la capacidad de la técnica de extrusión por fusión para la formación de películas flexibles de Eudragit E100 de aplicación tópica y comprobaron que los problemas descritos con la técnica de evaporación no se presentaron en la extrusión por fusión. Repka y col. (1999) también investigaron las limitaciones de la técnica de evaporación de disolvente en comparación con la extrusión por fusión, demostrando que, añadiendo diversos plastificantes para disminuir la fuerza de torsión, era factible la elaboración de films de hidroxipropilcelulosa estables química y mecánicamente. Igualmente es necesario destacar los trabajos de Repka y col. (2004) y Mididoddi y col. (2006), dirigidos al desarrollo de formulaciones útiles para el tratamiento de micosis con clotrimazol y ketoconazol. Los films de estos fármacos con óxido de polietileno, obtenidos por extrusión por fusión, resultaron muy eficaces gracias a la excelente uniformidad en contenido de principio activo que presentan.

#### 1.1.4.4 Implantes.

Son pocos los datos disponibles acerca del uso de la extrusión por fusión en este campo, aunque cabe destacar el trabajo de Rothen-Weinhold y

col. (2000) que prepararon y evaluaron implantes de ácido poliláctico de lenta biodegradación conteniendo vapreótido, un péptido análogo de la somatostatina empleado en el tratamiento del sangrado esofágico en casos de hipertensión portal. La formulación no tuvo el éxito esperado, debido a que el péptido se conjugaba con restos del ácido portador dando lugar a productos incompatibles con la calidad de las formulaciones.

En esa misma línea, Van Laarhoven y col. (2002) desarrollaron un anillo vaginal conteniendo fármacos anticonceptivos. La mezcla utilizada, de etonorgestrel y etinilestradiol, con copolímeros de polietileno-acetato de vinilo, fue procesada en un extrusor de doble tornillo, granulada y luego "hilada" en fibras con las que se forma el anillo anticonceptivo.

### **1.1.5 Productos comercializados**

Las patentes de productos farmacéuticos elaborados por extrusión por fusión han ido aumentando progresivamente desde los años 80 - fundamentalmente en USA y Alemania, que cuentan con un 56% de las patentes registradas (Mamidwar y col., 2012)-, a pesar de lo cual, el número de productos comercializados hasta el momento es muy escaso (Maniruzzaman y col., 2012). Recientemente, la farmacéutica Abbott patentó el producto Meltrex®, con el que ha desarrollado la especialidad Kaletra®, una asociación de antivirales para tratar infecciones por VIH. Se comprobó que el producto patentado incrementaba enormemente la biodisponibilidad de los principios activos, lo que permite reducir las dosis administradas a los pacientes, respecto de las utilizadas en una formulación previa en cápsulas blandas.

También la compañía AstraZeneca elabora, desde 1997, Zoladex®, un implante elaborado por extrusión por fusión de duración mensual o trimestral de goserelina (análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante), empleado en el tratamiento de carcinoma de próstata avanzado y en el tratamiento de cáncer de mama.

Recientemente, Gryczke y col., (2011) elaboraron gránulos de ibuprofeno que comprimieron para originar comprimidos de liberación inmediata con los que además de conseguir una liberación rápida del producto a nivel bucal, superior a la de los comprimidos de la especialidad Nurofen®, lograron un enmascaramiento del sabor amargo del fármaco altamente satisfactorio.






Nuvaring®, un anillo vaginal obtenido por extrusión por fusión de los laboratorios Merck Sharpe & Dohme, conteniendo etinilestradiol y etonorgestrel como fármacos anticonceptivos, ha permitido disminuir de manera importante los efectos secundarios de estos anticonceptivos orales.

El descubrimiento del potenciador pancreático Vildagliptina y su asociación con el antidiabético metformina, han mejorado el tratamiento de la diabetes en pacientes mal controlados con otras terapias. La elaboración de Eucreas®, que contiene ambos fármacos, se lleva a cabo por extrusión por fusión en la firma Novartis.

## 1.2 Polímeros hiperramificados.

### 1.2.1 Estructura. Características diferenciales respecto de los dendrímeros.

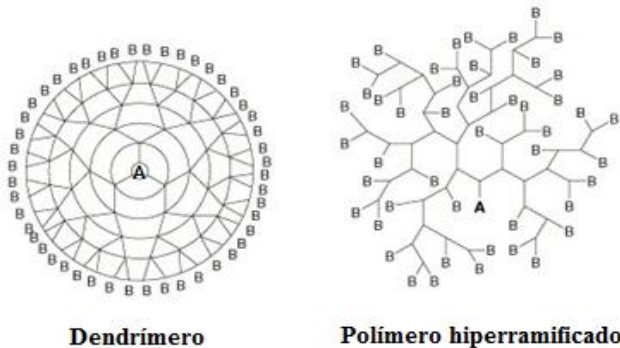
En los últimos años se ha dedicado una atención creciente hacia un nuevo tipo de polímeros- los denominados polímeros dendríticos- que algunos autores como Seiler (2006) han considerado como la cuarta generación en la arquitectura macromolecular (Figura 1.4)

1.Lineales	2.Reticulados	3.Ramificados	4.Dendríticos
			  Dendrimeros
<i>Años 30</i> Plexiglass Nylon	<i>Años 40</i> Gomas Resinas Epoxi	<i>Años 60</i> Polietilenos de baja densidad	<i>Presente</i>

**Figura 1.4.-** Representación esquemática de las cuatro generaciones de arquitectura macromolecular (Seiler, 2006).

Aunque, dentro de la categoría de polímeros dendríticos, se han descrito un número considerable de estructuras poliméricas, son los polímeros hiperramificados -polidispersos y con una ramificación aleatoria- y los dendrímeros -monodispersos y con una estructura globular prácticamente perfecta- los más importantes y muestran diferencias muy importantes entre si, tanto en el grado como en la regularidad de las ramificaciones. De hecho,

dendrimeros y polímeros hiperramificados se consideran representativos de estructuras regulares e irregulares respectivamente (Figura 1.5).



**Figura 1.5.-** Estructuras típicas de dendrimeros y de polímeros hiperramificados.

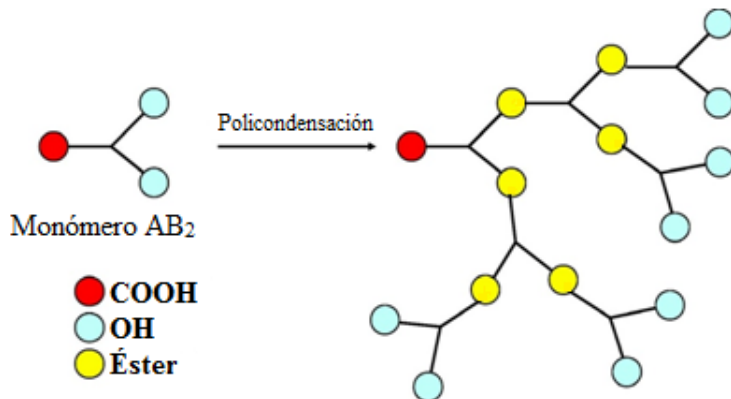
Los dendrimeros deben sintetizarse a través de un laborioso proceso multietapa consistente en purificar, proteger y desproteger grupos funcionales para conseguir la estructura perfectamente ordenada que los caracteriza, en tanto que los polímeros hiperramificados pueden obtenerse tras una simple reacción de polimerización (Tomalia y col., 1984; Halt y col., 1999). Este hecho supone un ahorro significativo de los costes de producción de estas moléculas, lo que permite su producción a gran escala a un precio razonable.

Aunque algunos autores sitúan en el siglo XIX el comienzo de la historia de los polímeros hiperramificados (con la generación de una resina a partir de ácido tartárico y glicerol), hay que esperar hasta 1988 para que Kim y Webster (1988, 1990, 1992) sintetizasen en la factoría DuPont el primer polímero hiperramificado. Posteriormente, como consecuencia del interés creciente despertado en químicos e ingenieros por estas nuevas estructuras, se han ido desarrollando diversas familias de polímeros hiperramificados, que incluyen poliésteres, poliéteres, poliesteramidas, poliamidas, poliimididas,

poliétercetonas, poliestirenos, poliacrilatos, etc. (Yan y col., 2011; Suttiruengwong y col., 2006).

Actualmente, en el mercado se dispone de un número relativamente reducido de familias de polímeros hiperramificados. Entre ellas, destacan las poliésteramidas (Hybrane<sup>®</sup>, comercializadas por DSM), los poliésteres (Boltorn<sup>®</sup>, comercializados por Perstorp), los poliéteres (Polyglycerol<sup>®</sup>, comercializado por Hyperpolimers GmbH) y las polietileniminas (Polymin<sup>®</sup>, comercializadas por BASF).

La reacción más estudiada de formación de estas estructuras es la policondensación de monómeros AB<sub>x</sub> (Figura 1.6), una simple generalización del método seguido por los primeros investigadores con monómeros AB<sub>2</sub>, aunque la complejidad de los monómeros ha ido en aumento.

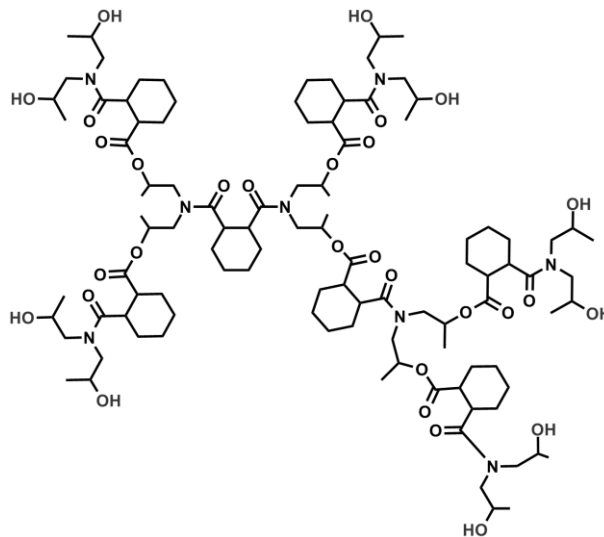


**Figura 1.6.**-Esquema de una reacción típica de policondensación de formación de polímeros hiperramificados.

Cuando A reacciona únicamente con grupos B de otros monómeros la reacción en cadena genera estas estructuras ramificadas. En teoría, cuando la reacción de polimerización termina, quedaría un núcleo en el que sólo un grupo A no habría reaccionado. En la construcción de los polímeros

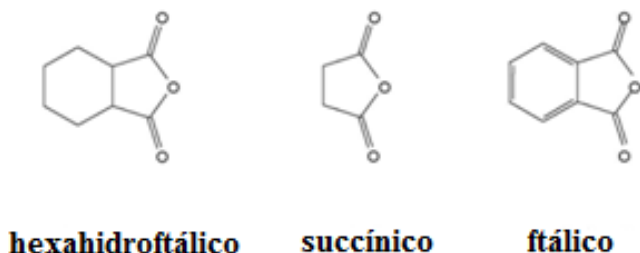
hiperramificados intervienen los elementos funcionales conocidos como unidades primarias de construcción, los grupos de ramificación y grupos terminales (Jikei y Kakimoto, 2001).

Tomando como ejemplo una de las poliesteramidas comercializadas como Hybrane<sup>®</sup> (Figura 1.7), los elementos funcionales tienen las siguientes características:



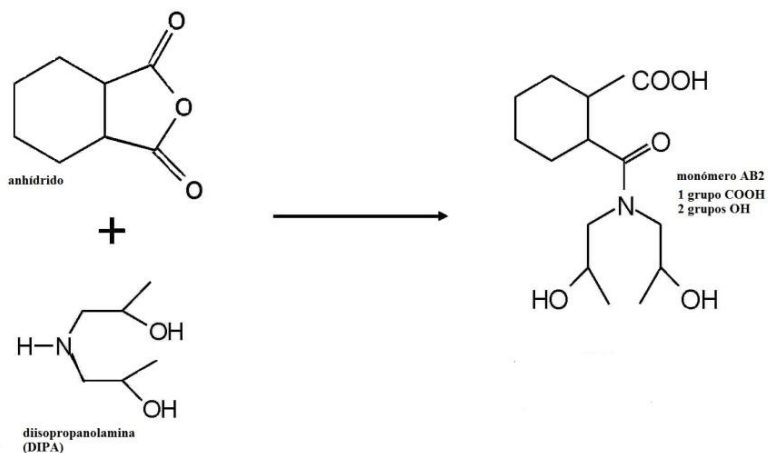
**Figura 1.7.-**Estructura del Hybrane<sup>®</sup> H1500.

- Las unidades básicas de construcción (Figura 1.8) son compuestos anhídrido: anhídrido succínico (aumenta la solubilidad del polímero en agua), anhídrido ftálico (aumenta la temperatura de transición vítrea) o anhídrido hexahidroftálico (produce un aumento de la hidrofobicidad del polímero).

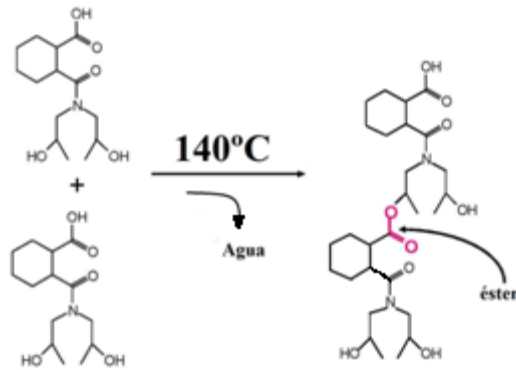


**Figura 1.8.-** Principales unidades básicas de construcción de los Hybrane<sup>®</sup>.

- Los grupos de ramificación son derivados de la diisopropanolamina (DIPA) que, junto con los derivados anhídridos, dan lugar a la formación de los monómeros AB<sub>2</sub> (Figura 1.9), que, a través de una reacción a elevada temperatura (alrededor de 140°C) y posterior eliminación de agua, da lugar a la esterificación de los monómeros (Figura 1.10)



**Figura 1.9.-** Esquema de la reacción de formación de los monómeros AB<sub>2</sub> de los Hybrane<sup>®</sup>.



**Figura 1.10.-** Reacción de esterificación de monómeros AB<sub>2</sub> de los Hybrane®.

- Los grupos terminales pueden variar ampliamente. En la Tabla 1.3 se presentan las variedades comercializadas de Hybrane® con el/los grupos funcionales correspondientes a cada uno de ellos.

**Tabla 1.3.-** Principales variedades de Hybrane® junto con sus correspondientes grupos terminales.

Producto	Grupo terminal	Producto	Grupo terminal
Hybrane® H/S80 1700	-OH secundario	Hybrane® S 1200	-OH secundario
Hybrane® HV 2680	Ácido graso de cacahuete esterificado (80%) -OH secundario (20%)	Hybrane® D 2800	-OH secundario
Hybrane® P 1000	-OH secundario	Hybrane® P/S80 1200	-OH secundario
Hybrane® PS 1925	Ácido esteárico esterificado (25%) -OH secundario	Hybrane® DEO750 8500	PEG- metilado
Hybrane® PS 2550	Ácido esteárico esterificado (25%) -OH secundario	Hybrane® H 1500	-OH secundario

Además de la ya aludida reacción de policondensación, para la formación de polímeros hiperramificados también pueden intervenir reacciones de polimerización por apertura de anillo o SCVP (autocondensación vinílica) (Frechet, 1995, Sunder, 1999, Jikei y Kakimoto, 2001).

Una amplísima revisión sobre los procedimientos de síntesis de polímeros hiperramificados, que sobrepasa el ámbito de esta revisión, se puede encontrar en el texto de Yan y col. (2011).

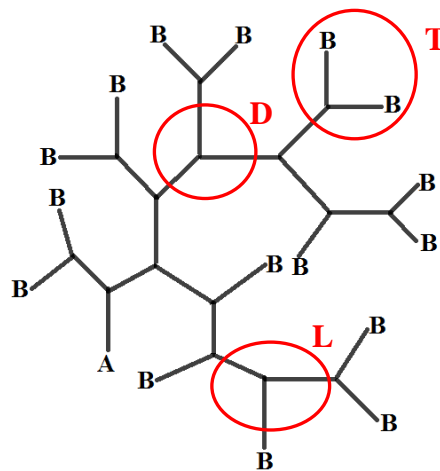
Desde un punto de vista estructural, una de las características más importantes de los polímeros hiperramificados es el denominado grado de ramificación (G.R.), ya que condiciona numerosas propiedades de estos polímeros. Aunque se han desarrollado distintas aproximaciones para expresar, de forma cuantitativa, el grado de ramificación, la propuesta inicialmente por Frechet y col. (1996), seguramente es la más intuitiva, ya que se basa en la determinación del número de unidades dendríticas (D), de unidades lineales (L) y de unidades terminales (T) en la molécula polimérica. Como puede observarse en la Figura 1.11, estas unidades, para polímeros hiperramificados preparados a partir de monómeros AB<sub>2</sub>, corresponden a aquellas unidades sin grupo B (dendríticas), con un grupo B (lineales) o con ambos grupos B (terminales). A partir de estos datos, el G.R. se estima fácilmente a través de la ecuación

$$\text{G.R.} = \frac{D+T}{D+T+L}$$

En el caso de polímeros hiperramificados de elevado peso molecular, el número de unidades T y D es muy similar, con lo que la ecuación anterior se simplifica a

$$\text{G.R.} = \frac{1}{1 + L/2D}$$

que facilita considerablemente el cálculo de G.R. a partir de espectros RMN (Hölten y col., 1997).

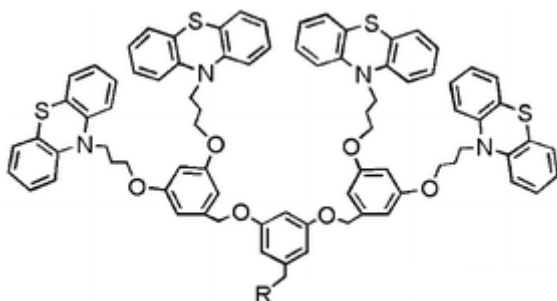


**Figura 1.11.-** Unidades dendríticas (D), lineales (L) y terminales (T) de un polímero hiperramificado (Adaptado de Yan y col., 2011).

El grado de ramificación adopta valores iguales a 0 para los polímeros lineales e iguales a 1 en el caso de los dendrímeros (que carecen de unidades lineales). Para los polímeros hiperramificados, el parámetro G.R. adopta habitualmente, valores alrededor de 0,5 (Hölten y col., 1997).

En la actualidad, se dispone de varios procedimientos para modular el G.R. de los polímeros ramificados. Entre ellos cabe destacar la modificación de las condiciones de polimerización (temperatura, disolvente, catalizador)

que afectan a la reactividad de los grupos B monoméricos, la introducción en el proceso de polimerización de "dendrones" (unidades elementales ramificadas de dendrímeros, Figura 1.12) prefabricados a partir del monómero y la lenta incorporación del monómero a las mezclas reaccionantes (Hölten y col., 1997; Hawker y Chu, 1998).



**Figura 1.12.-** Esquema de un dendrón

El peso molecular del polímero, tanto en su valor promedio como en su distribución, condiciona también numerosas propiedades de los polímeros hiperramificados. Para reflejar el grado de dispersión del peso molecular de las unidades poliméricas, se puede acudir a la determinación del denominado índice de polidispersión (I.P.) que se obtiene a partir del cociente de los pesos moleculares promedio en peso y en número del polímero. Para determinar su valor, únicamente es necesario conocer el grado (fracción) de conversión ( $x$ ) del grupo A de los monómeros  $AB_2$  que originaron el polímero (Yan y Zon, 1999) y se calcula a través de la expresión

$$I.P. = \frac{1 - \frac{x^2}{2}}{1 - x}$$

Es importante destacar que en los polímeros hiperramificados, el valor de I.P. crece exponencialmente con el grado de conversión y puede adoptar valores muy elevados, en tanto que para polímeros lineales (para los que  $I.P. = 1+x$ ) este crecimiento es, también, lineal y adopta valores próximos a 2. No obstante, es muy frecuente que los valores de I.P. en polímeros hiperramificados sean menores que los predichos con la ecuación anterior, debido a que una parte de los monómeros y oligómeros remanentes se eliminan en la etapa de purificación del producto.

Los procedimientos a los que es posible acudir para reducir los valores de I.P. de los polímeros hiperramificados son similares (lenta adición del monómero, introducción de dendrones, etc.) a los indicados para modular el grado de ramificación polimérico (Chen y col., 2005; Hock y col., 2001).

### **1.2.2 Propiedades de los polímeros hiperramificados.**

En la Tabla 1.4 se presentan, de forma comparativa, algunas propiedades características de polímeros lineales, dendrímeros y polímeros hiperramificados. Las importantes diferencias reflejadas en ella, tienen su origen en la estructura macromolecular, el peso molecular promedio y la distribución de pesos moleculares, el grado de ramificación y la tendencia al entrecruzamiento de las cadenas poliméricas de cada uno de ellos.

**Tabla 1.4.-**Propiedades básicas de polímeros lineales, hiperramificados y dendrímeros (Yan y col., 2011).

<b>Propiedad</b>	<b>Polímeros lineales</b>	<b>Polímeros hiperramificados</b>	<b>Dendrímeros</b>
<b>Forma</b>	Espiral aleatoria	Globular	Esférica
<b>Viscosidad fundido</b>	Alta	Baja	Baja
<b>Viscosidad intrínseca</b>	Alta	Moderada/Alta	Baja
<b>Solubilidad</b>	Baja	Alta	Alta
<b>Cristalinidad</b>	Variable	Amorfos	Amorfos
<b>Reactividad</b>	Baja	Baja	Alta
<b>Control estructural</b>	Bajo	Moderado	Muy alto
<b>Compatibilidad</b>	Baja	Alta	Alta
<b>Peso molecular</b>	Variable	Variable	Uniforme
<b>Índice de polidispersión</b>	>1.1	>3.0	1.0
<b>Grado de ramificación</b>	0	0.4-0.6	1.0
<b>Entrecruzamiento</b>	Fuerte	Débil	Muy bajo
<b>Resistencia</b>	Alta	Baja	Muy baja

En los siguientes párrafos se comentan, de forma particularizada, algunas de estas características.

Dado que los polímeros hiperramificados son normalmente sustancias amorfas, una de sus principales características térmicas es la temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>). Este aspecto cobra una mayor importancia si se

pretenden utilizar estos polímeros como portadores o vehículos en procesos de extrusión por fusión.

De manera muy general, se puede afirmar que la Tg de los polímeros hiperramificados es menor que la de sus equivalentes lineales. Además, Seiler (2004) puso de manifiesto la importancia de la naturaleza de los grupos terminales sobre el valor de Tg. Por otra parte, el grado de ramificación también afecta al valor de Tg, existiendo normalmente una relación compleja entre ambas variables como consecuencia de la intervención de mecanismos de efectos opuestos, como son las posibles interacciones entre los grupos terminales y los cambios en el volumen libre polimérico (Voit, 2005; Behera y Saha, 2005).

En los polímeros hiperramificados, superar la Tg conlleva cambios muy importantes, como una transición al estado líquido para los de peso molecular reducido y al típico estado gomoso-viscoso en los de peso molecular más elevado (Seiler, 2006). Este tipo de cambios en su consistencia les dota de un alto valor potencial en campos como el recubrimiento de formas de dosificación (Seiler, 2006).

La práctica inexistencia de entrecruzamientos de sus cadenas poliméricas, consecuencia directa de su estructura de tipo globular, determina que las características de viscosidad de los polímeros hiperramificados sean claramente diferentes que las de sus equivalentes lineales. Así, los polímeros hiperramificados en disolución se caracterizan por presentar un máximo de viscosidad intrínseca, cuyo valor es función del peso molecular del polímero, y cuya existencia se justifica por los cambios de configuración de la estructura polimérica (de una forma extendida a una forma globular más compacta) observados al incrementar su peso molecular (Lyerlin y col., 2001). Por otra parte, la viscosidad de los polímeros hiperramificados

fundidos experimenta incrementos de tipo lineal al aumentar su peso molecular, en tanto que, en los polímeros lineales suele observarse un incremento de tipo exponencial a partir de un valor de peso molecular al que comienzan a manifestarse los efectos del entrecruzamiento de sus cadenas poliméricas (Hult y col., 1999). También es importante destacar que, al aumentar el grado de ramificación de los polímeros hiperramificados, se reducen los valores de viscosidad, que también afecta a la solubilidad de este tipo de polímeros en diferentes medios (Yates y Hayes, 2004). Además, la inexistencia de entrecruzamientos de las cadenas poliméricas es responsable de las pobres propiedades mecánicas de los polímeros hiperramificados (Rogunova y col., 2000), si bien estas propiedades dependen ampliamente de la naturaleza y de la magnitud de las interacciones de los grupos terminales poliméricos (Bolton y Wooley, 2002).

Finalmente, debe resaltarse la notable capacidad de encapsulación de los polímeros hiperramificados anfífilicos, que se han utilizado ampliamente como micelas unimoleculares estables, a diferencia de las micelas, de carácter multimolecular (Zhu y col., 2010), a que dan lugar los polímeros lineales.

Yates y Hayes (2004), publicaron una excelente revisión en la que analizan, de forma detallada, las propiedades específicas de distintos grupos de polímeros hiperramificados.

### 1.2.3 Aplicaciones de los polímeros hiperramificados.

Las propiedades únicas de los polímeros hiperramificados y la simplicidad y economía de sus procesos de síntesis, han determinado que en la actualidad sean muy numerosas las aplicaciones (algunas de ellas, hasta el

momento, aplicaciones potenciales) de este tipo de polímeros en campos muy diversos.

A continuación se revisan las principales aplicaciones de los polímeros hiperramificados en el ámbito farmacéutico.

En la actualidad, más del 40% de los nuevos fármacos que pasan a formar parte del arsenal terapéutico se caracterizan por presentar una muy reducida hidrosolubilidad, por lo que se incluyen en la clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica (Zagar-Reven, 2010, 2011; Seedher y Kanojia, 2009). A consecuencia de ello, están adquiriendo una importancia creciente los distintos procedimientos disponibles para la solubilización de este tipo de fármacos. Entre ellos, la preparación de dispersiones sólidas en vehículos adecuados cuenta con una eficacia probada (Suttiruengwong y col., 2006), que se relaciona con la capacidad dispersante/disolvente del vehículo. Partiendo de estos hechos, los perfiles de solubilidad de los polímeros hiperramificados ponen de manifiesto su potencialidad para la formación de dispersiones sólidas (Suttiruengwong y col., 2006).

En un estudio reciente, Reven y col. (2010), llevaron a cabo un ensayo con el antidiabético oral glimepirida, marcadamente insoluble, en el que evaluaron dispersiones sólidas conteniendo hasta un 5% del fármaco en el seno de dos variedades de poliésteramidas hiperramificadas (Hybrane<sup>®</sup> S1200 e Hybrane<sup>®</sup> H1500), con las que consiguieron importantísimos incrementos en su velocidad de disolución. Posteriormente, estos mismos autores (Reven y col., 2013), han incorporado estas dispersiones sólidas a formulaciones de comprimidos con el fin de disponer de formas de dosificación estables, tanto desde un punto de vista físico como químico, del antidiabético. Quizá, la conclusión más importante de este estudio es la inestabilidad física de las dispersiones sólidas, que experimentan un proceso

progresivo de recristalización del fármaco, con reducciones paralelas de su velocidad de disolución, proceso claramente desencadenado por la captación de humedad ambiental.

Con el fin de delimitar la utilidad de algunos polímeros hiperramificados como excipientes base para el control del proceso de liberación de fármacos, Suttiruengwong y col. (2006), evaluaron los perfiles de cesión de paracetamol a partir de micropartículas elaboradas con tres variedades diferentes de las poliesteramidas hiperramificadas (Hybrane<sup>®</sup> S1200, H1690 y H1500) y una de poliéster (Boltorn H3200) utilizando, para esta última variedad, cuatro procedimientos diferentes de preparación: coacervación, precipitación gas-antisolvente (GAS), partículas de soluciones gaseosas saturadas (PGSS) y evaporación de disolvente.

En las micropartículas elaboradas con el poliéster, detectaron importantes diferencias asociadas al procedimiento de encapsulación utilizado y relativas a la magnitud del efecto "burst" y a los mecanismos de control de liberación, que los autores interpretaron a la luz de las proporciones de fármaco libre (cristalino) presente en las micropartículas (caracterizadas por técnicas IR y DTA) y del tamaño medio de éstas (SEM). En lo que se refiere a las formulaciones que incorporan las poliesteramidas, el comportamiento observado es muy dependiente de sus características de solubilidad. Así, las variedades Hybrane<sup>®</sup> S1200 y H1690, marcadamente hidrófilas, dan lugar a micropartículas que conducen a una rápida disolución del paracetamol, por lo que se presentan como excipientes útiles para incrementar la hidrofilia de las formulaciones. Por el contrario, la variedad más hidrofóbica (H1500) conduce a la obtención de perfiles bifásicos de cesión del fármaco, muy similares a los obtenidos con el poliéster Boltorn

H3200 que encierra un considerable interés como sistema de liberación controlada.

Los estudios llevados a cabo por Kannan y col. (2004) permitieron desvelar algunos aspectos importantes relativos a la penetración celular de polímeros hiperramificados y dendrímeros (Kohle y col., 2003). En concreto, evaluaron la penetración celular -sobre cultivos de células epiteliales de carcinoma de pulmón (A549)- de complejos ibuprofeno-dendrímero con grupos terminales amino y del fármaco encapsulado en la estructura del polímero hiperramificado Polyol-G5-OH. Entre las conclusiones que extrajeron de sus resultados experimentales, cabe resaltar que la incorporación del fármaco a las estructuras poliméricas favorece su penetración celular, que el efecto antiinflamatorio -evaluado a través de la supresión COX-2- es superior al observado con el fármaco puro y que la toxicidad de estos sistemas es muy reducida, en especial la de las formulaciones que incorporan el polímero hiperramificado. Además, el hecho de que las células tumorales resulten más permeables a la penetración de estos sistemas fármaco-polímero, los dota de cierta capacidad de direccionamiento.

Un aspecto de indudable interés a la hora de implementar numerosas aplicaciones potenciales de los polímeros hiperramificados es el relativo a su biodegradación. En este campo, es muy interesante el estudio de Mallepally y col. (2008), en el que caracterizaron los procesos de degradación enzimática, con diferentes lipasas, del polímero hiperramificado Boltorn H30 esterificado con ácidos grasos. Los resultados obtenidos indican claramente la biodegradabilidad de estos polímeros y la incidencia de variables como la naturaleza y el número de grupos terminales del polímero sobre la velocidad de degradación enzimática, lo que posibilita el desarrollo de sistemas de

liberación controlada con mecanismos de control ligados a la biodegradación polimérica.

Haxton y Burt (2008) introdujeron numerosos grupos ácido carboxílico como grupos terminales en dos variedades comerciales de polímeros hiperramificados (Polyglicerol Pg2 y Boltorn H40) con el fin de que actuasen de ligandos para la formación de complejos con platino y dar lugar a sistemas de cesión controlada de cisplatino, que permiten prolongar la liberación del antineoplásico durante siete días. En esta misma línea, Lee y col. (2012) han propuesto el empleo de copolímeros óxido de etileno-poliglicerol hiperramificado, capaces de originar de forma espontánea estructuras micelares en medio acuoso, tras su conjugación (a través de uniones tipo hidrazona) con el antineoplásico doxorubicina. Los resultados obtenidos por estos autores indican la posibilidad de utilizar estos sistemas para la liberación controlada de doxorubicina, por rotura de los enlaces hidrazona, que tiene lugar a través de mecanismos pH-dependientes. Además, estos sistemas no plantean problemas de citotoxicidad y cuentan con cierta capacidad de direccionamiento hacia células tumorales.

Particularmente interesantes son los resultados del estudio de Chen y col. (2008) en el que se puso de manifiesto la utilidad de un polímero hiperramificado funcionalizado para la elaboración de nanopartículas de 5-fluoruracilo o de paclitaxel con capacidad de direccionamiento hacia células tumorales. La funcionalización del poliéster Boltorn H40 se llevó a cabo por incorporación de segmentos hidrofóbicos (poli- $\epsilon$ -caprolactona), de segmentos hidrofílicos (polietilenglicol) y de ácido fólico como elemento activo de direccionamiento. Estos sistemas producen una fuerte inhibición de las células tumorales a consecuencia de su internalización preferente, consecuencia derivada de su folato-direccionamiento.

Los investigadores americanos Inoue y Shah (2011) han patentado recientemente una formulación ocular líquida para el tratamiento de la hipertensión ocular asociada al glaucoma que incorpora, como excipiente promotor de la solubilidad de sus componentes activos, un polímero hiperramificado que potencia su absorción corneal.

También en el campo de la terapia génica los polímeros hiperramificados están encontrando importantes aplicaciones. Así, las polietileniminas (PEI) hiperramificadas se han mostrado superiores a las PEI lineales (que ya cuentan con sistemas de transfección disponibles como ExGen500<sup>®</sup> o jetPEI<sup>®</sup>) ya que, por su estructura ramificada, tienen un mayor número de grupos amina primarios que favorecen la complejación, por su mayor grado de protonación a determinados valores de pH (Tang y Szoka, 1997; Fisher y col., 2002). Además, las PEI hiperramificadas dan lugar a complejos DNA-PEI más estables que sus equivalentes lineales (Tang y col., 1996).

Adicionalmente, se han evaluado modificaciones de las PEI que permiten mejorar sus características de solubilidad y biocompatibilidad y reducir su capacidad inmunogénica, para lo que la "PEGilación" ha dado excelentes resultados (Kichler y col., 2002; Tang y col., 1996).

Kainthan y col. (2006), han evidenciado las importantes posibilidades que ofrecen los poligliceroles hiperramificados "PEGilados" como vectores en terapia génica, cuya toxicidad es notablemente inferior a la de los basados en PEI.

También, se ha patentado el uso de un polímero hiperramificado, un poliglicerol, como filtro UV en formas de administración tópicas. La inclusión de este poliglicerol en cremas de protección solar bloquea parte de

las radiaciones UV dañinas y promueve la absorción cutánea de otros filtros incluidos en la formulación (Schlifke-Poschalko, 2011).

Otras aplicaciones de interés de los polímeros hiperramificados son el desarrollo de sistemas de liberación controlada de pesticidas (Liu y col., 2002), su empleo como componentes de resinas dentales en obturación de caries (Klee y col., 2001), la biocompatibilización de materiales por recubrimiento con este tipo de polímeros (Gan y col., 2003), sistemas de purificación de agua (Balz y col., 2005), etc. que indican claramente que las aplicaciones de los polímeros hiperramificados irán mucho más lejos que las exploradas hasta el momento.

Aunque en auge, el amplio campo de la biomedicina no es exclusivo en el uso de polímeros hiperramificados. Así, es ampliamente conocido el uso de estos polímeros en la industria textil, formando parte de nuevos tejidos y de sus tintes (Huang y col., 2012), en la industria química como base de desarrollo de nuevos compuestos (Ortega y col., 2012), en la industria de productos para la higiene y el hogar formando parte de detergentes (Penninger y Haetzelt, 2007), jabones, acondicionadores capilares (Beumer y col., 2007)... o en la industria informática, como aditivos de tintas para impresión (Yokota y Arai, 2005).

## 1.3 Bibliografía

Aharoni, S. M. "Increased glass transition temperature in motionally constrained semicrystalline polymers" Polymers For Advanced Technologies **9**(3) (1998)169–201.

Aitken-Nichol, C., Zhang, F., y McGinity, J. W. "Hot melt extrusion of acrylic films" Pharmaceutical Research **13**(5) (1996) 804–808.

Arwidsson, H., Hjelstuen, O., Ingason, D. y Graffner, C. "Properties of ethyl cellulose films for extended release. Part 2. Influence of plasticizer content and coalescence conditions when using aqueous dispersions" Acta Pharm. Nord **3** (1991) 65–70.

Balz, M., Barriau, E. Istratov, V., Frey, H. y Tremel, W. "Controlled Crystallization of CaCO<sub>3</sub> on Hyperbranched Polyglycerol Adsorbed to Self-Assembled Monolayers" Langmuir **21**(9) (2005) 3987-3991

Behera, G.C., Saha, A. y Ramakrishnan, S. "Hyperbranched Copolymers versus Linear Copolymers: A Comparative Study of Thermal Properties" Macromolecules **38**(18) (2005) 7695-7701

Beumer, R., Derks, F. y Mendrok-Edinger, C. "Heterocyclic substituted condensation polymers for cosmetics" PCT Int. Appl. (2007), WO 2007098889 A1 20070907

Bolton, D.H. y Wooley, K.L. "Hyperbranched aryl polycarbonates derived from A<sub>2</sub>B monomers versus AB<sub>2</sub> monomers" Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry **40**(7) (2002) 823-835

Breitenbach, J. "Melt Extrusion: From Process To Drug Delivery Technology" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **54** (2002) 107–117.

Breitenbach, J. y Magerlein, M. (2003). Melt extruded molecular dispersions. In I. Ghebre-Sellassie & C. Martin (Eds.), *Pharmaceutical Extrusion Technology* (Vol. 133) New York: Marcel Dekker Inc

Chandrikapure, P.L., Wadher, K.J. y Umekar, M.J. "Hot melt Coating Techniques in Sustained Release Formulations and Evaluation of Water soluble Drugs" International Journal of Pharmaceutics Bio Sciences **2** (2011) 273-282.

Chen, S., Zhang, X., Cheng, S., Zhuo, R., Gu, Z. "Functionalized Amphiphilic Hyperbranched Polymers for Targeted Drug Delivery" Biomacromolecules **9** (10) (2008) 2578-2585.

Cheng, K.C., Chuang, T.H. Chang, J.S. Guo, W. y Su, W.F. "Effect of Feed Rate on Structure of Hyperbranched Polymers Formed by Self-Condensing Vinyl Polymerization in Semibatch Reactor" Macromolecules **38**(20) (2005) 8252-8257

Crowley, M. M., Zhang, F., Koleng, J. J., y McGinity, J. W. "Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion" Biomaterials **23**(21) (2002) 4241–4248.

Crowley, M.M., Schoroeder, B., Fredersdorf, A., Obara, S., Talarico, M., Kucera, S. y McGinity J.W. "Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct

compression and hot-melt extrusion" International Journal of Pharmaceutics **269** (2004) 509-522

Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Battu, S.K., McGinity, J.W. y Martin, C. "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I" Drug Development and Industrial Pharmacy **33** (2007) 909-926.

De Brabander, C., Vervaet, C., Fiermans, L., y Remon, J. P. "Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures" International Journal of Pharmaceutics **199**(2) (2000) 195–203.

De Brabander, C., Van Den Mooter, G., Vervaet, C., y Remon, J. P. "Characterization of ibuprofen as a nontraditional plasticizer of ethyl cellulose" Journal of Pharmaceutical Sciences **91**(7) (2002) 1678–1685.

Fischer, D., von Harpe, A., Kunath, K., Petersen, H., Li, Y. y Kissel, T. "Copolymers of Ethylene Imine and N-(2-Hydroxyethyl)-ethylene Imine as Tools To Study Effects of Polymer Structure on Physicochemical and Biological Properties of DNA Complexes" Bioconjugate Chemistry **13**(5) (2002) 1124-1133

Follonier, N., Doelker, E., y Cole, E. T. "Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs" Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(8) (1994) 1323–1339.

Follonier, N., Doelker, E., y Cole, E.T. "Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained-release

pellets prepared using polymeric materials" Journal of Controlled Release **36** (3) 1995 243-250

Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I. y Rades, T. "Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis" International Journal of Pharmaceutics **226** (2001) 147-161.

Forster, A., Hempenstall, J. y Rades, T. "Characterization of glass solutions of poorly water-soluble drugs produced by melt extrusion with hydrophilic amorphous polymers" Journal of Pharmacy and Pharmacology **53** (2001) 303-315.

Frechet, J. M. J., Henmi, M., Gitsov, I., Aoshima, S., Leduc, M. R. y Grubbs, R. B. "Self-condensing vinyl polymerization: an approach to dendritic materials" Science **269** (1995) 1080–1083.

Frechet, J.M.J., Hawker, C.J., Gitsov, I. y Leon, J.W "Dendrimers and hyperbranched polymers: two families of three-dimensional macromolecules with similar but clearly distinct properties" Journal of Macromolecular Science, Pure and Applied Chemistry **A33**(10) (1996), 1399-1425

Fukuda, M., Peppas, N. A., y McGinity, J. W. "Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system" Journal of Controlled Release **115**(2) (2006) 121–129.

Gan, D., Mueller, A., y Wooley, K. L. "Amphiphilic and hydrophobic surface patterns generated from hyperbranched fluoropolymer/linear polymer networks: Minimally adhesive coatings via the crosslinking of hyperbranched

fluoropolymers" Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry **41**(22) (2003) 3531-3540

Ghebremeskel, N. A., Vemavarapu, C., y Lodaya, M. "Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Stability testing of selected solid dispersions" Pharmaceutical Research **23**(8) (2006) 1928–1936.

Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J. y Douroumis D. "Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion" Colloids Surf B Biointerfaces **86**(2) (2011) 275-84

Hawker, C. J., y Chu, F. "Hyperbranched Poly(ether ketones): Manipulation of Structure and Physical Properties Macromolecules" **29**(12) (1996) 4370-4380

Holter, D. y Frey, H. "Degree of branching (DB) in hyperbranched polymers. Part 2. Enhancement of the DB. Scope and limitations" Acta Polymerica **48**(8), (1997) 298-309

Huang, X., Zhang, W. y Ma, S. "The effect of hyperbranched polymers on the dyeing properties of polypropylene fibers" Advanced Materials Research (2012) 399-401.

Hulsmann, S., Backensfeld, T., Keitel, S., y Bodmeier, R. "Melt extrusion-an alternative method for enhancing the dissolution rate of 17-estradiol hemihydrate" European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics **49** (2000) 237–242

Hulsmann, S., Backensfeld, T., y Bodmeier, R. "Stability of extruded 17 ss-estradiol solid dispersions" Pharmaceutical Development and Technology, **6**(2) (2001) 223–229

Hult, A., Johansson, M. y Malmstrom, E. "Hyperbranched polymers" Advances in Polymer Science **143** (1999) 1-34

Inoue, J. y Shah, T. "Ophthalmic composition comprising a carbonic anhydrase inhibitor and a hyperbranched polymer" PCT Int. Appl. (2011) WO 2011140194 A1 20111110.

Jagtap, P.S., Jain, S. S., Dand, N., Jadhav, K R. y Kadam, V. J. "Hot melt extrusion technology, approach of solubility enhancement: a brief review" Pharmacia Lettre **4**(1) (2012) 42-53.

Jikei, M. y Kakimoto, M. "Hyperbranched polymers: a promising new class of materials" Progress in Polymer Science **26**(8) (2001) 1233-1285

Kannan, S., Kolhe, P., Raykova, V., Glibatec, M., Kannan, R.M., Lieh-Lai, M. y Bassett, D. "Dynamics of cellular entry and drug delivery by dendritic polymers into human lung epithelial carcinoma cells" Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition **15**(3) (2004) 311-330.

Kichler, A., Chillon, M., Leborgne, C., Danos, O. y Frisch, B. "Intranasal gene delivery with a polyethylenimine-PEG conjugate" Journal of Controlled Release **81**(3) (2002) 379-388

Kim, Y.H. y Webster, O. W. "Hyperbranched polyphenylenes Polymer Preprints" American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry **29**(2) (1988) 310-11

Kim, Y.H. y Webster, O. W. "Water soluble hyperbranched polyphenylene: "a unimolecular micelle?" Journal of the American Chemical Society **112**(11) (1990) 4592-3.

Kim, Y.H. y Webster, O. W. Hyperbranched polyphenylenes Macromolecules **25**(21) (1992) 5561-72.

Klee, J. E., Schneider, C., Holter, D., Burgath, A., Frey, H. y Mulhaupt, R. "Hyperbranched polyesters and their application in dental composites: monomers for low shrinking composites" Polymers for Advanced Technologies **12**(6) (2001) 346-354.

Koleng, J. J., y McGinity, J. W. (1997). *Preparation and evaluation of rapidrelease granules using a novel hot-melt extrusion technique*. Paper Presented At The 16th Pharmaceutical Technology Conference, Athens.

Kolhe, P., Misra, E., Kannan, R.M., Kannan, S., Lieh-Lai, M. "Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers" International Journal of Pharmaceutics **259**(1-2) (2003) 143-160.

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** (1987) 1891–1913.

Lindberg, N. O., Tufvesson, C., Holm, P., y Olbjer, L. "Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins Mpf 50D. Influence on intragranular porosity and liquid saturation" Drug Development and Industrial Pharmacy **14**(13), (1988). 1791–1798.

Liu, Y., Laks, P. y Heiden, P. "Controlled release of biocides in solid wood. III. Preparation and characterization of surfactant-free nanoparticles" Journal of Applied Polymer Science **86**(3) (2002) 615-621.

Lyulin, A.V., Adolf, D.B. Davies y G. R. "Computer Simulations of Hyperbranched Polymers in Shear Flows" Macromolecules **34**(11), (2001), 3783-3789.

Mallepally, R.R., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Klee-Laquai, S.K., y Hills, G. "Enzymatic degradation of hyperbranched polyesters" Journal of Applied Polymer Science **112** (2009) 1873-1881.

Mamidwar, S., Hodge, S., Deshmukh, V. y Borkar, V. "Hot-melt extrusion" International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research **15**(1) (2012) 105-112.

Maniruzzaman, M., Boateng, J.S., Snowden, M.J. y Douroumis, D. "A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products" ISRN Pharmaceutics **2012** (2012) 436763

Mididoddi, P. K., Prodduturi, S., y Repka, M. A. "Influence of tartaric acid on the bioadhesion and mechanical properties of hot-melt extruded hydroxypropyl cellulose films for the human nail" Drug Development and Industrial Pharmacy **32** (2006) 1059-1066.

Miller, D. A, M. J. T., Yang, W., Williams, R. O., y McGinity, J. W. "Hot-melt extrusion for enhanced delivery of drug particles" Journal of Pharmaceutical Sciences **96** (2006) 361-376.

Miyagawa, Y., Okabe, T., Yamaguchi, Y., y Al., E. "Controlled release of diclofenac sodium from wax matrix granules" International Journal of Pharmaceutics **138**(2), (1996). 215–224.

Miyagawa, Y., Sato, H., Okabe, T., Nishiyama, T., Miyajima, M. A., y Sunada, H. "In vivo performance of wax matrix granules prepared by a twin-screw compounding extruder" Drug Development and Industrial Pharmacy **25**(4), (1999). 429–435.

Moeck, A., Burgath, A., Hanselmann, R. y Frey, H. "Synthesis of Hyperbranched Aromatic Homo- and Copolyesters via the Slow Monomer Addition Method" Macromolecules **34**(22) (2001) 7692-7698

Ortega, P., Moreno, S., Tarazona, M. P., De la Mata, F. J., Gomez-Ramirez, R. "New hyperbranched carbosiloxane-carbosilane polymers with aromatic units in the backbone" European Polymer Journal **48**(8) (2012) 1413-1421.

Pahovnik, D., Reven, S., Grdadolnik, J., Borstnar, R., Mavri, J. y Zagar, E. "Determination of the interaction between glimepiride and hyperbranched polymers in solid dispersions" Journal of Pharmaceutical Sciences **100**(11) (2011) 4700-4709.

Penninger, J. y Haetzelt, A. "Containing hyperbranched polyester-polyamides color-protecting laundry detergents" PCT Int. Appl. (2007) WO 2007134614 A1 20071129.

Perissutti, B., Newton, J. M., Podczeczek, F. y Rubessa, F. "Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage" European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics **53**(1) (2002) 125–132.

Prodduturi, S., Manek, R.V., Kolling, W.M., Stodghill, S.P. y Repka, M.A. "Solid-state stability and characterization of hot-melt extruded poly(ethylene oxide) films" Journal of Pharmaceutical Sciences **94**(10) (2005) 2232-2245.

Repka, M. A., Gerding, T. G., Repka, S. L. y McGinity, J. W. "Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion" Drug Development and Industrial Pharmacy **25**(5) (1999) 625-633.

Repka, M. A., y McGinity, J. W. "Influence of vitamin E TPGS on the properties of hydrophilic films produced by hot-melt extrusion" International Journal of Pharmaceutics **202**(1-2) 2000 63-70.

Repka, M. A., y McGinity, J. W. "Physical-mechanical, moisture absorption and bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose hot-melt extruded films" Biomaterials **21**(14) (2000) 1509-1517.

Repka, M. A., y McGinity, J. W. "Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion" Journal of Controlled Release **70**(3), (2001) 341-351.

Repka, M. A., y McGinity, J. W. "Influence of chlorpheniramine maleate on topical films produced by hot-melt extrusion" Pharmaceutical Development and Technology **6**(3) (2001) 295-302.

Repka, M. A., y McGinity, J. W. "Influence of chlorpheniramine maleate on topical hydroxypropylcellulose films produced by hot-meltextrusion" Pharmaceutical Development and Technology **6**(3) (2001) 297-304.

Repka, M.A., Gutta, K., Prodduturi, S., Munjal, M. y Stodghill, S.P. "Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **59**(1) (2005) 189-196.

Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S.B, Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C. y McGinity J.W. "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II" Drug Development and Industrial Pharmacy **33** (2007) 1043-1057.

Reven, S., Grdadolnik, J., Kristl, J. y Zagar, E "Hyperbranched poly(esteramides) as solubility enhancers for poorly water-soluble drug glimepiride" International Journal of Pharmaceutics **396**(1-2) (2010) 119-126.

Reven, S., Homar, M., Peternel, L., Kristl, J. y Zagar, E. "Preparation and Characterization of Tablet Formulation based on Solid Dispersion of Glimepiride and Poly(ester amide) Hyperbranched Polymer" Pharmaceutical Development and Technology **18**(2) (2013) 323-332

Rogunova, M.; Lynch, T.-Y. S.; Pretzer, W.; Kulzick, M.; Hiltner, A.; Baer, E Solid-state structure and properties of hyperbranched polyols. Journal of Applied Polymer Science **77**(6) (2000) 1207-1217

Rothen-Weinhold, A., Oudry, N., Schwach-Abdellaoui, K., Frutiger-Hughues, G.J. y Jeannerat, D. "Formation of peptide impurities in polyester matrices during implant manufacturing" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **49**(3) (2000) 253-257.

Sarode, A. L., Sandhu, H., Shah, N., Malick, W. y Zia, H. " Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation." European Journal of Pharmaceutical Sciences **48** (2013) 371-384.

Schlifke-Poschalko, A. "Polyglycerol-based UV filters for topical compositions" PCT Int. Appl. (2011), WO 2011070077 A2 20110616

Seedher, N. y Kanojia, M. "Co-solvent solubilization of some poorly-soluble antidiabetic drugs" Pharmaceutical Development and Technology **14**(2) (2009) 185-192.

Seedher, N. y Bhatia, S. "Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems" AAPS PharmSciTech **4**(3) (2003) E33.

Seiler, M. "Hyperbranched polymers: Phase Behavior and new applications in the field of chemical engineering" Fluid Phase Equilibria **241** (2006) 155-174.

Sunder, A., Hanselmann, R., Frey, H. y Muelhaupt, R. "Controlled Synthesis of Hyperbranched Polyglycerols by Ring-Opening Multibranching Polymerization" Macromolecules **32**(13) (1999) 4240-4246.

Suttiruengwong, S., Roelker, J., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Lüderitz, L., Pérez de Diego, Y., y Janses, P.J. "Hyperbranched polymers as drug carriers: Microencapsulation and release kinetics" Pharmaceutical Development and Technology **11** (2006) 55-70.

Tang, M.X. y Szoka, F.C. "The influence of polymer structure on the interactions of cationic polymers with DNA and morphology of the resulting complexes" Gene Therapy **4**(8) (1997) 823-832.

Tang, M., Redemann, C.T. y Szoka, F.C.Jr. "In Vitro Gene Delivery by Degraded Polyamidoamine Dendrimers" Bioconjugate Chemistry **7**(6) (1996) 703-714.

Tomalia, D.A. y Dewald, J.R. "Dense star polymers" PCT Int. Appl. (1984), WO 8402705 A1 19840719

Van Laarhoven, J. A. H., Kruft, M. A. B., y Vromans, H. "In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring" International Journal of Pharmaceutics **232**(1-2) (2002) 163-173

Voit, B. "Hyperbranched polymers-all problems solved after 15 years of research?" Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry **43**(13) (2005) 2679-2699

Yan, D., Gao, C. y Frey, H., "Hyperbranched polymers: Synthesis, Properties and Applications" John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, 2011.

Yan, D. y Zhou, Z. "Molecular Weight Distribution of Hyperbranched Polymers Generated from Polycondensation of AB<sub>2</sub> Type Monomers in the Presence of Multifunctional Core Moieties" Macromolecules **32**(3) (1999) 819-824

Yates, C.R. y Hayes, W. "Synthesis and applications of hyperbranched polymers" European Polymer Journal **40**(7) (2004) 1257-1281

Yokota, Y. y Arai, K. "Ink-jet printing sheet containing branched polyesteramide" Japanese Kokai Tokkyo Koho (2005) JP 2005262511 A 20050929

Young, C. R., Koleng, J. J., y McGinity, J. W. "Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process" International Journal of Pharmaceutics **242** (2002) 87–92.

Zhang, F., y McGinity, J. W. "Properties of sustained-release tablets prepared by hot-melt extrusion" Pharmaceutical Development and Technology **4**(2) (1999) 241–250.

Zhang, F., y McGinity, J. W. "Properties of hot-melt extruded theophylline tablets containing poly(vinyl acetate)" Drug Development and Industrial Pharmacy **26**(9) (2000) 931–942.

## **2. Objetivos**



# Objetivos

En el capítulo de Introducción de esta memoria se ha tratado de presentar el "estado del arte" actual de los dos elementos -extrusión por fusión y polímeros hiperramificados- cuya confluencia, en el campo de los sistemas de liberación de fármacos, constituye el punto de partida de este estudio. Así, el objetivo general de esta tesis doctoral es evaluar la utilidad de dos poliesteramidas hiperramificadas como agentes portadores en extrusión por fusión, para generar sistemas multiparticulares de estructura matricial.

El estudio se ha estructurado en dos etapas con cuyo desarrollo se pretenden alcanzar los siguientes objetivos específicos:

- Desarrollo de micropartículas de cesión "instantánea" de fármacos poco solubles empleando, como portador, la variedad Hybrane<sup>®</sup> S1200, soluble en agua y con temperatura de transición vítrea muy reducida (45°C). Como fármacos modelo se han seleccionado hidroclorotiazida, prednisolona,

nifedipino y ketoconazol de pequeña, pero distinta, hidrosolubilidad, buscando la obtención de extruidos con diferente grado de dispersión del fármaco en el portador polimérico. Para cada uno de los fármacos indicados, se pretende evaluar los efectos de dos variables (proporción de fármaco en el extruido y tamaño de las micropartículas matriciales de extruido) sobre su velocidad de disolución. La obtención de resultados inesperados en los estudios preliminares con nifedipino y ketoconazol ha determinado que, en la evaluación de sus extruidos, la atención se centre en el estudio de una posible interacción fármaco-portador desencadenada por el proceso de extrusión.

- Desarrollo de micropartículas de cesión controlada de fármacos de notable hidrosolubilidad empleando, como portador, la variedad Hybrane<sup>®</sup> H1500, insoluble en agua y con temperatura de transición vítrea intermedia (78°C). Como fármacos modelo se han seleccionado paracetamol y cafeína de marcada, pero distinta, hidrosolubilidad buscando una vez más, la obtención de extruidos con diferente grado de dispersión del fármaco en el portador polimérico. Al igual que en la etapa anterior, se pretende evaluar los efectos de la proporción del fármaco y del tamaño de las micropartículas sobre la velocidad de cesión. En este caso, se focalizará la atención en el análisis cinético de los perfiles de disolución de fármaco y su relación con los mecanismos de control del proceso.

### **3. Parte experimental**



### **3.1.-Utility of the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> S1200 for production of instant-release particles by hot melt extrusion**



## **Abstract**

Particles composed of 90:10 or 80:20 mixtures of the hyperbranched poly(esteramide) Hybrane<sup>®</sup> S1200 and the poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide were produced by hot melt extrusion at maximum temperatures of 90°C without any need for addition of a plasticizer. In dissolution rate assays in USP 29 apparatus II, particles of the smallest size category (<250 µm) containing 10% of hydrochlorothiazide released 95% of their load within 5 min. This fast release is attributed to the combination of the high solubility of Hybrane<sup>®</sup> S1200, the total dispersion of the drug in non-crystalline form in the polymer matrix (attested to by the results of powder X-ray diffractometry and scanning electron microscopy), and the absence of covalent bonds between drug and polymer (attested to by ATR-IR difference spectra).

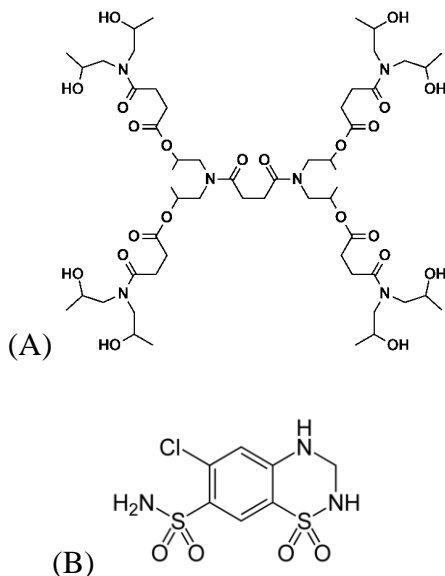
**Keywords:** hot melt extrusion, Hybrane<sup>®</sup> S1200, instant release, hydrochlorothiazide.

## Introduction

Hot melt extrusion (HME), a technique that is widely employed in the food and plastics industries<sup>1</sup>, has in recent years received increasing attention in the pharmaceutical field, where it has been used to obtain granules<sup>2,3</sup>, sustained release tablets and implants<sup>1,4,5</sup>, transdermal and transmucosal drug delivery systems<sup>6,7</sup> or fast dissolving films for oral delivery<sup>8</sup>. HME, which achieves intimate mixing of active compound and carrier excipient under pressure at temperatures above the glass transition temperature of the carrier<sup>9</sup>, has several advantages over conventional extrusion-spheronization: it needs no water or other solvents, involves fewer processing steps, is independent of the compression properties of the excipient, and is not so acutely sensitive to the ratio of active principle to excipient (an aspect of particular relevance for poorly water-soluble drugs)<sup>1</sup>. Its major disadvantages are that the active principle must be able to withstand the melt temperature, and, the fact that there are currently few excipients that are suitable for this technique, although polyvinyl caprolactam graft copolymer, Soluplus<sup>®</sup> copolymer grades, Kollidon VA64 and Plasdone S630 have been recently used for this purpose<sup>10</sup>.

Hyperbranched polymers are dendritic macromolecules with disordered branching that have previously been investigated as possible coating materials for controlled release dosage forms<sup>11,12</sup> and as solid dispersion matrices<sup>13</sup>. In the latter role, Reven *et al.*<sup>13</sup> have achieved dramatic increases in the rate of dissolution of glimepiride generating solid dispersions of the drug in two varieties of hyperbranched polymers (Hybrane<sup>®</sup> HA1690, Hybrane<sup>®</sup> S1200) loadings of up to 5%.

Here we describe an evaluation of the poly(esteramide) Hybrane<sup>®</sup> S1200 (Fig. 1A) as carrier of hydrochlorothiazide (HCT) (Fig. 1B) used as a model of poorly water-soluble drug in particles produced by HME and intended for instant release of the active principle.



**Figure 1.-** Chemical structures of (A) a typical Hybrane S1200 molecule, and (B) hydrochlorothiazide.

## Materials and methods

### Materials

Active principle: hydrochlorothiazide (Guinama, Spain), batch 9391900017. HCT has a solubility of  $1.8 \cdot 10^{-1}$  g/L in water at 37°C<sup>14</sup>. Excipient: Hybrane<sup>®</sup> S1200 (DSM, The Netherlands), batch HvH. Hybrane<sup>®</sup> S1200 is soluble in water and has a glass transition temperature of 45°C.

**Methods****Formulations**

The formulations studied conformed to a 2 × 4 factorial design with two hydrochlorothiazide loadings (10% and 20%) and four nominal particle sizes (<250, 250-500, 500-1000 and >1000 μm); actual particle size distributions are summarized in Table 1.

**Table 1.-** Composition and properties of the formulations.

S1200 (%)	HCT (%)	Particle size (mean ±SD) (μm)	D5 (%)
90	10	165±37	94.68
90	10	368±67	82.36
90	10	826±104	69.07
90	10	1943±426	34.42
80	20	171±38	68.82
80	20	380±67	55.67
80	20	824±123	44.35
80	20	2456±296	27.51

The formulations were prepared by mixing the polymer and active principle in a Turbula® T2C apparatus for 15 minutes at 30 rpm; processing the mixture in a Randcastle RCP0375 extruder equipped with a vertical single screw rotating at 30 rpm and with temperatures of 80, 85, 90 and 90°C, on the extruder temperature control zones (the first three of them all along the barrel, and the last one in the die); freezing the cut extrudate (to increase brittleness) at -4°C; grinding to <1 mm particles in a mortar; and sifting to obtain the four nominal size fractions. Batch size was approximately of 40

grams, and extrusion process and the mixtures mean residence time inside the extruder was about 20 minutes.

### **Characterization of materials, extrudates and particles**

ATR-IR spectra of samples of hydrochlorothiazide, Hybrane® S1200, the two hydrochlorothiazide/S1200 extrudates, and their respective previous physical mixtures were obtained at room temperature on a Varian 670 IR spectrometer.

Powder X-ray diffraction spectra of drug, polymer, the extrudates and the corresponding physical mixtures were recorded in a Philips PW1710 diffractometer in the  $2\theta$  range 0-70°. Extra samples of the two extrudates, stored 18months under refrigeration (5-8°C), spectra were recorded after in order to detect if drug recrystallisation had occur during storage.

The porosity of two extrudates was measured by mercury intrusion porosimetry in a Micromeritics Autopore IV 9500 apparatus over the range 1-25,000 psi; micropore volume was calculated as the total volume of pores larger than 0.1  $\mu\text{m}$  in diameter.

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on a TA Instruments Q100 and thermograms of hydrochlorothiazide, Hybrane® S1200 and the two hydrochlorothiazide/S1200 extrudates, were obtained. Approximately 2mg of each sample were introduced in aluminium pans and heated from -50 to 300°C at 10°C min<sup>-1</sup>.

Scanning electron photomicrographs of extrudates were obtained with a Zeiss EVO® LS 15C microscope with a BQDS detector. The particle size distributions of the eight formulations were determined by examining at least

600 particles of each formulation under an Olympus SZ-CTV stereomicroscope connected to a desktop computer via a JVC TK-S350 video camera; using PC Image VGA 24 v2.1 image analysis software, the size of each particle was recorded as the mean of four Feret diameters measured at angles of 0, 45, 90 and 135 to the horizontal axis of the monitor screen.

To know if HCT undergoes chemical degradation as a consequence of the extrusion process, the stability indicating HPLC method developed by Rajesh et al.<sup>15</sup> (2010) was applied. Chromatograms of 10% HCT extrudate, of pure HCT, and of Hybrane<sup>®</sup> S1200 were registered. The HCT peak areas for the 10% HCT extrudate and for an equivalent quantity of drug were compared. Samples were tested in triplicate.

### **Dissolution rate measurements**

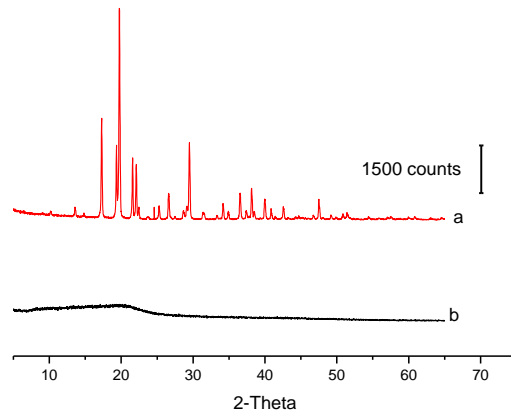
Drug release profiles of the eight formulations were obtained at 37°C in a Turu Grau DT-6 USP29 type II apparatus using 900 mL of distilled water, 100 and 200 mg of particles for formulations with respectively 20% and 10% of hydrochlorothiazide (equivalent to 20mg of HCT), and a paddle speed of 50 rpm. 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 percentage dissolution in the first 5 minutes ( $D_5$ ).

### **Statistical analyses**

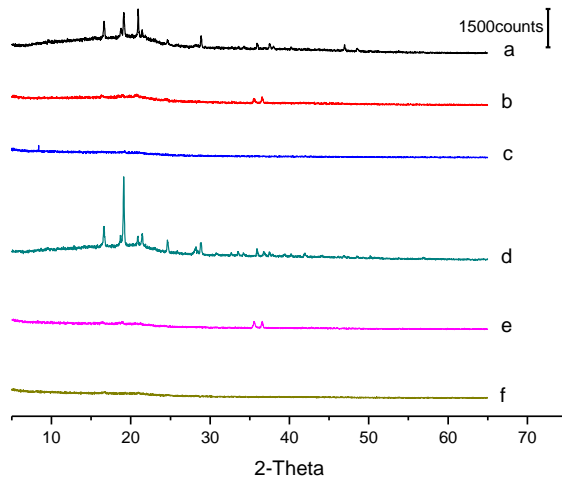
A stepwise multiple regression using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.15 was used to estimate the effects of HCT content and particle size on  $D_5$  and to construct the corresponding surface response.

## **Results and discussion**

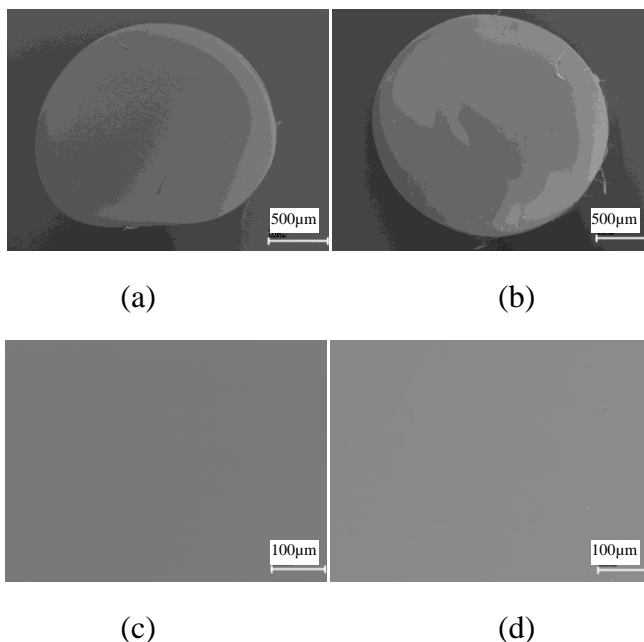
Neither of the hydrochlorothiazide/S1200 mixtures required addition of a plasticizer for HME, but in preliminary experiments it was found that under these conditions mixtures with more than 20% of the drug failed to be processed inside the extruder due to its poor flowing properties. The absence of hydrochlorothiazide peaks from the powder X-ray diffraction spectra of the extrudates (Figs. 2A and 2B) confirms the amorphous state of the drug within the polymer, in keeping with which SEM images of cross-sections and surfaces of the extrudates show no visible hydrochlorothiazide crystals (Fig. 3) DSC thermograms (not shown graphs) are not conclusive for determining the total disappearance of HCT fusion peak (270°C) and the formation of an HCT-Hybrane S1200 single phase system during HME, due to the initiation of the thermal decomposition of the polymer at lower temperatures (around 220°C). Otherwise, the compact appearance of the extrudates in these images are in keeping with measured porosities of the extrudates (micropore volume <0.0098 cm<sup>3</sup>/g).



**Figure 2A.-** Powder X-ray diffraction spectra of Hybrane<sup>®</sup> S1200 (a) and hydrochlorotiazide (b).



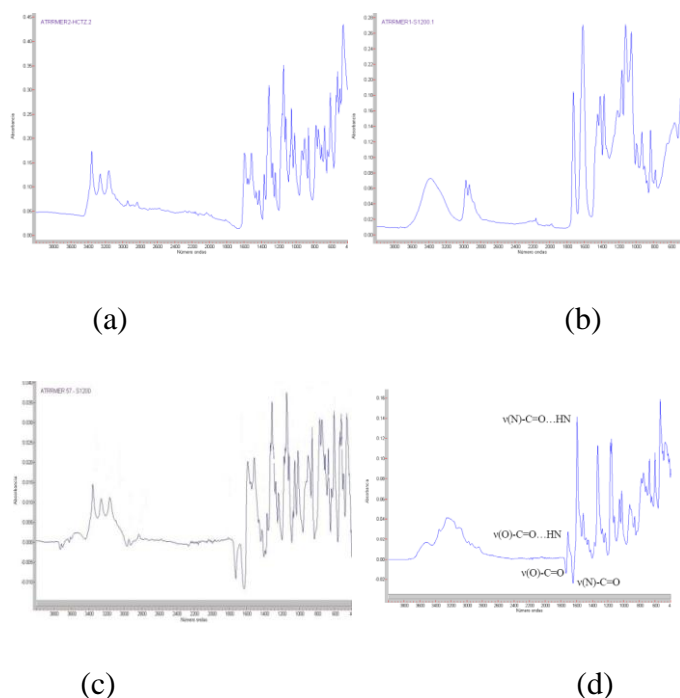
**Figure 2B.-** Powder X-ray diffraction spectra of 90:10 (a) and 80:20 (d) physical mixtures of Hybrane<sup>®</sup> S1200 and hydrochlorotiazide, the corresponding extrudates (b and e, respectively), and the 18-old-month extrudates (c and f, respectively).



**Figure 3.-** SEM photomicrographs of cross-sections of extrudates of 90:10 (a) and 80:10 (b) mixtures of Hybrane<sup>®</sup> S1200 and hydrochlorothiazide, and of the surfaces of particles of these extrudates (c and d, respectively).

Figure 4 shows, respectively, IR spectra of hydrochlorothiazide and Hybrane<sup>®</sup> S1200 and Table 2 lists the assignment of some characteristic IR bands for both compounds. The difference spectrum resulting from the subtraction of the IR spectrum of Hybrane<sup>®</sup> S1200 from that of the 80:20 physical mixture (Figure 4c), shows that the drug  $\nu\text{NH}$  bands placed around  $3200\text{ cm}^{-1}$  and those of the polymer placed near  $1700$  and  $1600\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{O}$ , are practically unmodified. However, when an equivalent subtraction was carried out from the spectrum of the 80:20 extrudate the difference spectrum (Figure 4d) showed significant changes in the position of these bands compared to the IR spectrum of the parent components. These changes include the shift to lower wavenumbers (from  $1731$  to  $1711\text{ cm}^{-1}$ , and from  $1646$  to  $1596\text{ cm}^{-1}$ , respectively) of the  $\nu\text{C}=\text{O}$  stretching modes of the  $\text{O}-\text{C}=\text{O}$  and  $\text{N}-\text{C}=\text{O}$  groups of the polymer, as well as the broadening and shifts to

lower wavenumbers of the drug bands places around  $3200\text{ cm}^{-1}$ . Both facts suggest an interaction between the drug and the polymer in the extrudate, and are in accordance with the formation of N-H...O hydrogen bonds between the C=O groups of the polymer and N-H groups of the drug. In systems such as those containing glimepiride and Hybrane<sup>13</sup> the shift of the drug of the drug  $\nu$ N-H bands is considerable, giving rise to a bands at  $2400\text{ cm}^{-1}$ , which was attributed to the formation or relatively strong hydrogen bonds. The extrudate studied here shows a significant minor effect on the drug bands, thus suggesting the existence of a weaker hydrogen bond between hydrochlorothiazide and Hybrane<sup>®</sup> S1200.

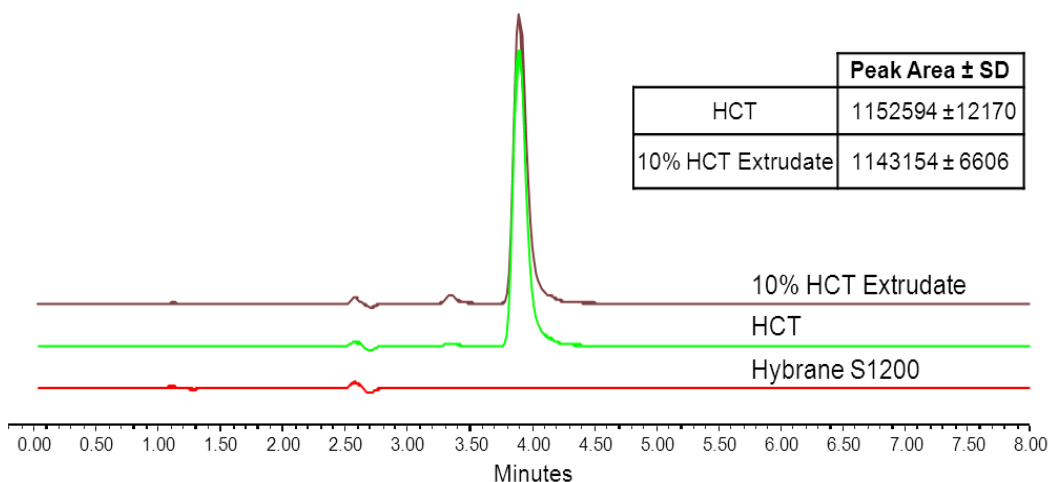


**Figure 4.-** ATR-IR spectra of hydrochlorothiazide (a) and Hybrane S1200 (b), the difference spectrum (c) obtained by subtraction of the ATR-IR spectrum of Hybrane S1200 from that of the 80:20 physical mixture, and the difference spectrum (d) obtained by subtraction of the ATR-IR spectrum of Hybrane S1200 from that of the 80:20 extrudate.

**Table 2.-** Characteristic bands in the ATR-IR spectra of Hybrane S1200 and hydrochlorothiazide

Hybrane S1200		HCT	
Assignment	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )	Assignment	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
vOH	3381	vNH	3359, 3261
v(O)-C=O	Broad band ~1728	v(ring) + δ (N-H)	1596
v(N)-C=O	1618	v <sub>as</sub> SO <sub>2</sub>	1315
vC-O	1116	v <sub>sym</sub> SO <sub>2</sub>	1147
		ωNH <sub>2</sub> /ω NH	772/746

HPLC results show (Fig.5) almost identical peaks area for both the drug and the drug inside the extrudate, with a difference of less than 1% in the main peak area, other peaks were not quantifiable. This small difference states that there is no appreciable chemical degradation of the drug after the extrusion process. Hybrane<sup>®</sup> S1200 was also analyzed and no interference with the drug was found.

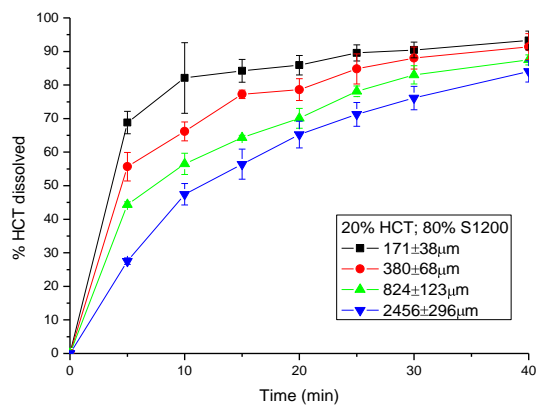


**Figure 5.-** HPLC chromatograms of 10% HCT extrudate, of pure HCT and Hybrane S1200, and HCT peaks area of 10% HCT extrudate and equivalent quantity of HCT pure.

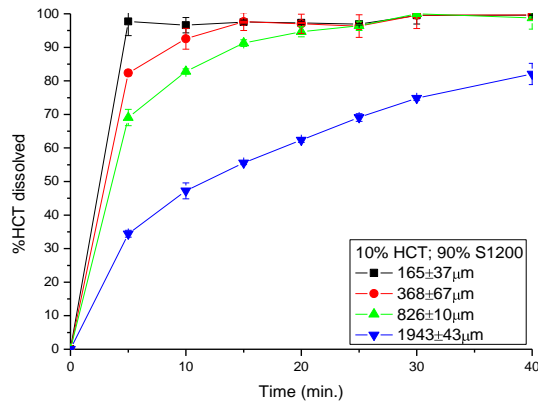
The dissolution profiles of the largest particles virtually coincided with that of crystalline pure hydrochlorothiazide (Fig. 6), but the dissolution rate strongly increased with decreasing particle size. Stepwise multiple regression of  $D_5$  on powers of particle size and drug content afforded the equation

$$D_5 = 123.75 - 0.0477\text{Size} - 2.28\text{HCT} + 4.33 \times 10^{-9}\text{Size}^3 \quad (R^2 = 0.974; \alpha < 0.05)$$

where  $D_5$  and hydrochlorothiazide content ( $HCT$ ) are percentages by weight, and particle size is measured in microns.



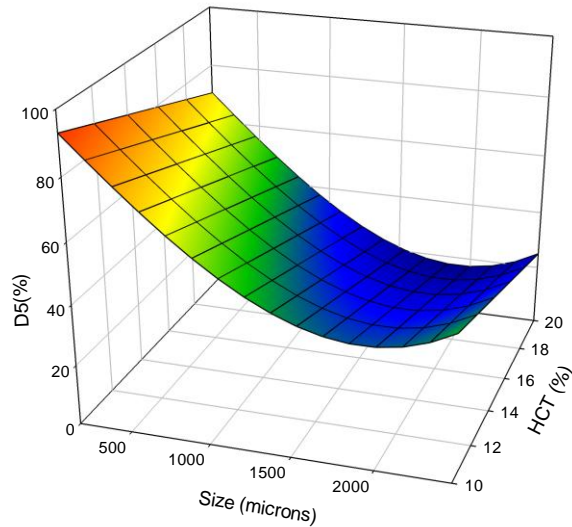
(a)



(b)

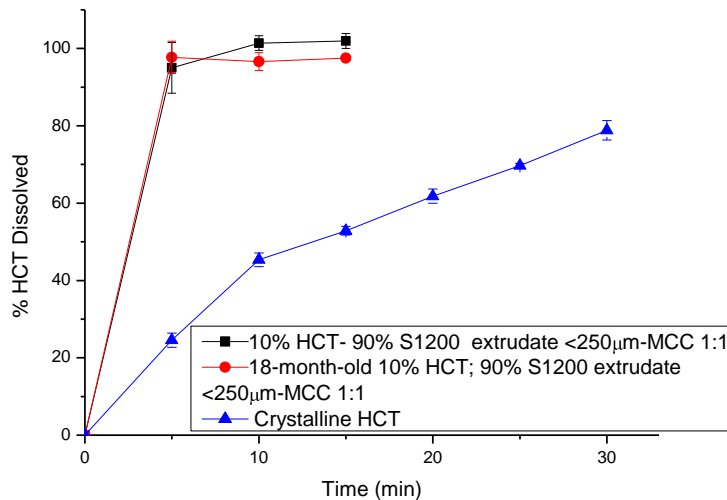
**Figure 6.-** Dissolution rate curves of 80:20 (a) and 90:10 (b) S1200/hydrochlorothiazide formulations.

The general tendency for release rate to increase with decreasing particle size (and hence with increasing particle surface area) at sizes below a certain threshold (Fig. 7) is coherent with the notion that in this size range release rate depends basically on the rate of dissolution of the polymer, in keeping with the above-mentioned evidence of the dispersion of the drug in the polymer matrix and the formation of drug-polymer hydrogen bonds. The slight fall in release rate with increasing drug content is attributable to increased shielding of the polymer from the aqueous medium by the poorly soluble drug.



**Figure 7.-** Response surface corresponding to  $D_5$  parameter.

Finally, it may be noted that extrudate particles tended to agglomerate when kept at room temperature which is attributable to the low glass transition temperature ( $T_g$ ) of Hybrane<sup>®</sup> S1200. DSC thermograms allowed an easy determination of  $T_g$  and obtained values, 48,50°C for the 10% HCT extrudate and 49,27°C for the 20% HCT one, only show a small increase in respect with polymer  $T_g$  (45°C)<sup>16</sup>. However, this tendency to agglomerate, was easily countered by mixing the particles 1:1 with microcrystalline cellulose. That this mixing did not significantly influence dissolution profiles is illustrated in the case of the smallest particles of 10% HCT extrudate by comparison of the relevant curves of Fig. 8.



**Figure 8.** Dissolution curves of pure crystalline hydrochlorothiazide, of a 1:1 mixture of microcrystalline cellulose with the smallest size fraction of 90:10 S1200/hydrochlorothiazide particles and those after 18-month storage.

Additionally, a note about recrystallisation should be stated out. HCT dissolution rate of 18-month-old particles (smaller than 250µm, containing 10% of the drug and stored under refrigeration) was evaluated and new x-ray diffraction spectra were obtained for both drug loading extrudates. The results show there is no evidence of the formation of new crystals of hydrochlorothiazide inside the extrudates. No new peaks appear in X-Ray diffraction spectra (Fig. 2B) and the HCT dissolution profile is practically identical to the original one (Fig 8).

## Conclusions

Mixtures of the poorly water-soluble drug hydrochlorothiazide and Hybrane® S1200 with up to 20% of the former are amenable to hot melt

extrusion, without addition of a plasticizer, at temperatures  $\leq 90^{\circ}\text{C}$ . Particles with a 10% drug load and diameters  $< 250\ \mu\text{m}$  can quickly release almost all drug (within 5 minutes in the dissolution assays run in this study). This fast release is attributed to the combination of the high solubility of Hybrane<sup>®</sup> S1200, the dispersion of the drug in non-crystalline form in the polymer matrix, and the only formation of hydrogen bonding between drug and polymer.

## **Acknowledgements**

This work was supported by grant 07CSA006203PR from the Xunta de Galicia.

The authors gratefully acknowledge Prof. José Sordo (University of Santiago de Compostela) for his help in the interpretation of IR spectra.

## References

1. Repka M, Battu K, Upadhye B, Thumma S, Crowley M, Zhang F. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:1043-1057.
2. Follonier N, Doelker E, Cole ET. Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained-release pellets prepared using polymeric materials. *J. Controlled Rel* 1995;36:243-250.
3. Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, Beck J, Douroumis D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;86(2):275:84.
4. Rothen-Weinhold A, Oudry N, Schwach-Abdellaoui K, Frutiger-Hughues J, Jeannerat D. Formation of peptide impurities in polyester matrices during implant manufacturing. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;49:253-257.
5. Crowley M, Schoroeder B, Fredersdorf A, Obara S, Talarico M, Kucera S. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *Int J Pharm* 2004;271:77-84.
6. Prodduturi S, Manek V, Kolling M, Stodghill P, Repka M. Solid-state stability and characterization of hot-melt extruded poly(ethylene oxide) films. *J Pharm Sci* 2005;94:2232-2245.
7. Repka M, Gutta K, Prodduturi S, Munjal M, Stodghill S. Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine. *Eur J Pharma Biopharm* 2005;59:189-196.

8. Cilurzo F, Cupone I, Minghetti P, Selmin F, Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Phar Biopharm* 2008;70(3):895-900.
9. Crowley M, Zhang F, Repka M, Upadhye B, Battu K. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:909-926.
10. M Maniruzzaman, M M Rana, J S Boateng, J C Mitchell and D Douroumis *Drug Dev Ind Pharm* 2012 (online 28<sup>th</sup> March).
11. Suttiruengwong S, Roelker J, Smirnova I, Arlt W, Seiler M.. Hyperbranched polymers as drug carriers: Microencapsulation and release kinetics. *Pharm Dev Tech* 2006;11:55-70.
12. Mallepally R.. Enzymatic degradation of hyperbranched polyesters. *J Appl Polym Sci* 2009;112:1873-1881.
13. Reven S, Grdadolnik J, Kristl J, Zagar E. Hyperbranched poly(esteramides) as solubility enhancers for poorly water-soluble drug gimepiride. *Int J Pharm* 2010;396:119-126.
14. Handbook of Aqueous Solubility Data by Samuel H. Yalkowsky and Yan He (CRC Press, 2003).
15. Rajesh M. Development and validation of a stability indicating LC method for the determination of hydrochlorothiazide in pharmaceutical formulations. *J Pharm Res* 2010;3:2949:2952.
16. I M Kalogeras. A novel approach for analyzing glass-transition temperature vs. composition patterns: Application to pharmaceutical compound + polymer systems. *Eur J Pharm Sci.* 2011; 42:470-483.

**3.2.-Drug dispersion degree and  
drug dissolution rate in Hybrane<sup>®</sup>  
S1200-based instant-release  
matricial particles prepared by hot  
melt extrusion**



## **Abstract**

The objective of this study is to evaluate the dissolution of a poorly-soluble drug (prednisolone) from different sized matricial particles (from <250  $\mu\text{m}$  to >1500  $\mu\text{m}$ ) with two drug contents (10 or 20%) obtained by hot melt extrusion using the hyperbranched polyesteramide Hybrane<sup>®</sup> S1200 (water-soluble and with a Tg of 45°C) as carrier. X-ray diffraction, DSC and SEM studies permit concluding that in 10% prednisolone extrudates, drug is mainly dispersed within the carrier, whereas in those containing 20% an important fraction of the drug remains in a crystalline state and accumulated on the surface of the extrudates. On particles proceeding from 10% drug extrudates, drug dissolution rate is very high and slightly dependant on particle size and in all cases, higher than the pure micronized drug one. However, on particles proceeding from 20% prednisolone extrudates particle size has a major effect on drug dissolution rate, attributable to higher proportions of crystalline drug accumulated on the surface, hindering

polymer dissolution. Thus, the reduction of the particle size after extrudate grinding creates new surfaces from inside, what leads to strong increments on prednisolone dissolution rate, and becomes higher than the pure micronized drug one when particle size <250  $\mu\text{m}$ .

**Keywords:** hot melt extrusion, hyperbranched polymer, Hybrane S1200, prednisolone, instant-release

## **Introduction**

Over the last 20 years, hot melt extrusion (HME), widely used in food and in plastics industries<sup>1</sup>, has raised a high attention from the pharmaceutical industry, where it has been employed to successfully elaborate several dosage forms such as granules, implants or transdermal films<sup>1-7</sup>. HME, well-known for modulating drug dissolution rates, mainly improving in poorly soluble drugs<sup>1,8,9</sup> provokes an intimate mixture between drug and carrier (generally, a polymer) at high pressure and at a temperature above the glass transition temperature of the carrier<sup>1</sup>. This process offers great advantages over classical extrusion like the absence of solvents preventing drug degradation or environmental contamination, fewer processing steps and therefore a higher performance<sup>1,10,11</sup>. However, HME presents some disadvantages like the drugs being able to withstand high pressures and temperatures, which may induce thermal degradation<sup>1</sup>. Another weak aspect of HME is that, at the moment, there are few suitable excipients for this technique, able to be extruded at relatively low temperatures.

As HME, hyperbranched polymers (HP) have received increasing attention throughout the last few years in the pharmaceutical field due to its

attractive properties as non-toxicity and biocompatibility<sup>12</sup>. HP are dendritic polymers that, different to dendrimers that are structurally perfect, present disordered branching and therefore not structural perfection. They present a tree-like topology, a large number of terminal functional groups and are synthesized via one-step reaction, making them more affordable<sup>13-15</sup>. Within the commercially available varieties are polyesters (Boltorn®, marketed by Perstorp) and polyesteramides (Hybrane®, marketed by DSM) which have received major attention in pharmaceutical field. HP have been studied as possible coating materials for controlled release dosage forms, as carriers for conventional and controlled release microparticles prepared through different methods<sup>12,13</sup>, as vehicles for drug targeting in cancer therapy<sup>16</sup> or as solubility enhancers of active principles in ocular eye drops<sup>17</sup>.

Recently, Ravina-Eirin et al.<sup>7</sup> prepared matricial instant-release particles by HME with the hyperbranched polyesteramide variety Hybrane® S1200 soluble in water and of very low glass transition temperature, containing a poorly soluble drug, hydrochlorothiazide, obtaining dramatic increases of the drug dissolution rate. The drug was completely dispersed within the carrier, with no crystals remaining inside the extrudates. Based on these facts, this study has been designed with the aim to evaluate the efficacy of the previous system preparing instant-release particles by HME using the drug prednisolone (PRD), that remains partially crystalline in the extrudates. This way, the incidence on drug dissolution rate of the presence of the crystalline drug in the particles obtained from extrudates, will be assessed.

## **Materials and methods**

### *Materials*

Active principle: micronized prednisolone (Acofarma, Spain), batch 121345-J-1. Water-solubility: 223 mg/L (at 25°C)<sup>18</sup>. Excipient: Hybrane<sup>®</sup> S1200 (DSM, The Netherlands), batch HvH, soluble in water with a glass transition temperature of 45°C.

### *Formulations*

The formulations studied conformed to a 2×4 factorial design with two prednisolone loadings (10% and 20%) and four nominal particle sizes (< 250, 250-500, 500-1000 and > 1500 μm); actual particle size distributions are summarized in Table 1.

The eight formulations were prepared by mixing the polymer and the active principle in a Turbula<sup>®</sup> T2C apparatus for 15 minutes at 30 rpm; processing the mixture in a Randcastle RCP0375 extruder equipped with a vertical single screw rotating at 30 rpm and with temperatures of 75, 80, 85 and 85°C on the extruder temperature control zones (the first three of them all along the barrel, and the last one in the die); freezing the cut extrudate (to increase brittleness) at -18°C; grinding to < 1 mm in a mortar; and sifting to obtain the four nominal size fractions. Batch size was approximately of 40 grams, and and the mixtures mean residence time inside the extruder was about 20 minutes.

***Methods. Characterization of materials, extrudates and particles.***

- *Powder X-ray diffraction.* Spectra of drug, polymer, extrudates and the corresponding physical mixtures were recorded in a Philips PW1710 diffractometer in the 2 range 0-70°.

- *Differential scanning calorimetry (DSC).* In order to determine changes in polymer Tg, was performed on a TA Instruments Q100 and thermograms of Hybrane® S1200 and the two prednisolone/S1200 extrudates, were obtained. Approximately 2 mg of each sample were introduced in aluminum open pans and heated from -50 to 300°C at 10°C min<sup>-1</sup>.

- *Microscopy.* Scanning electron photomicrographs of the extrudates were obtained with a Zeiss EVO® LS 15C microscope with a BQDS detector. The particle size distributions of the eight formulations were determined by examining at least 600 particles of each formulation under an Olympus SZ-CTV stereomicroscope connected to a desktop computer via a JVC TK-S350 video camera; using PC Image VGA 24 v2.1 image analysis software, the size of each particle was recorded as the mean of four Feret diameters measured at angles of 0, 45, 90 and 135 to the horizontal axis of the monitor screen.

- *Drug release.* Drug release profiles of the eight formulations were obtained at 37°C in a Turu Grau DT-6 USP29 type II apparatus using 900 mL of distilled water, 100 and 200 mg of particles for formulations with respectively 20% and 10% of prednisolone (corresponding to 20mg of prednisolone), and a paddle speed of 50 rpm. The concentration of prednisolone in samples withdrawn at regular intervals was determined by measurement of absorbance at 248 nm in an Agilent 8453 UV

spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of percentage of drug dissolved in the first 5 minutes ( $D_5$ ).

-*Statistical analyses.* A stepwise multiple regression using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v15 was used to estimate the effects of PRD content and particle size on  $D_5$  and to construct the corresponding surface response.

## Results and discussion

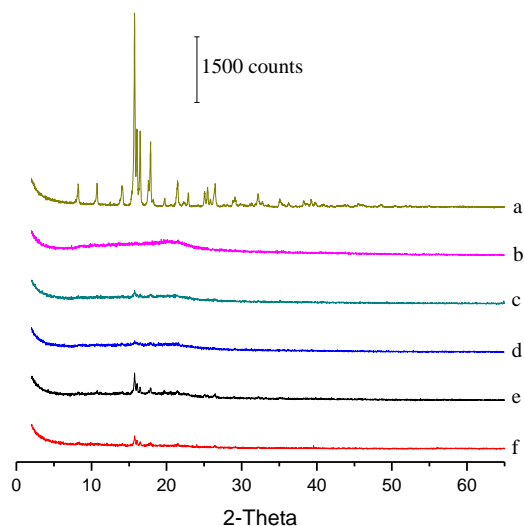
None of the eight formulations under study, whose characteristics are presented in Table 1, needed the addition of a plasticizer (or any additional processing aid) for their melting extrusion, fact that simplifies the composition of the formulations and the interpretation of their properties<sup>4,7,10,19</sup>. The incorporation of the drug does not make the extruding capacity of the polymer difficult and extrudates of suitable properties are obtained. Formulations above 20% of the drug incorporated failed to be processed inside the extruder, because of the poor flow properties of the physical mixtures of the drug and the polymer (carrier).

**Table 1.-** Composition, actual particle size and % $D_{5min}$ . parameter values of the studied formulations.

Drug	Polymer/Drug	Nominal size ( $\mu\text{m}$ )	Actual Particle size (mean $\pm$ SD) ( $\mu\text{m}$ )	% $D_{5min}$
Prednisolone	90/10	<250	170 $\pm$ 14	97,50
		250-500	396 $\pm$ 67	95,16
		500-1000	804 $\pm$ 120	89,56
		>1500	2099 $\pm$ 257	79,41
	80/20	<250	170 $\pm$ 36	86,39
		250-500	355 $\pm$ 69	44,24
		500-1000	730 $\pm$ 133	38,92
		>1500	1820 $\pm$ 384	14,53

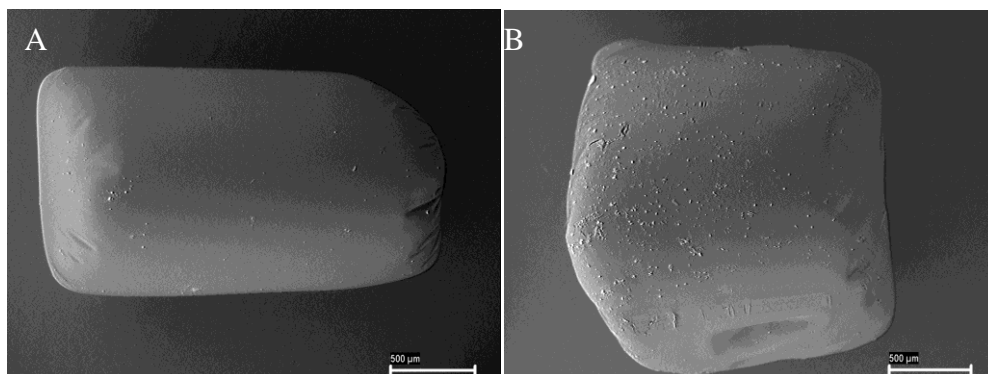
The extrusion process was carried out at relatively low temperatures, achieving 85°C at the maximum, a not too demanding temperature regarding drug thermostability.

The characterization of the physical state of the drug within the polymer is a crucial aspect when this type of system is evaluated. X-ray diffraction studies were performed upon the drug, the polymeric carrier, the extrudates obtained with each of the two ratios drug/carrier and the physical mixtures drug/carrier with identical composition as extrudates. X-ray diffraction spectra, as can be seen in Figure 1, reveal the slight presence of prednisolone crystals for those extrudates containing 10% of the drug compared to its corresponding physical mixture, a fact that is indicative of the capacity of the polymer to disperse the drug during the extrusion process. On the other hand, for those extrudates containing up to a 20% of the drug, the characteristic peak of the prednisolone does not disappear, which indicates the remaining of a significant proportion (56%, approximately)<sup>20</sup> of the crystalline drug inside the extrudates. Therefore, it can be concluded that the drug dispersing capacity of the polymer seems to be saturated for drug proportions exceeding 10%.



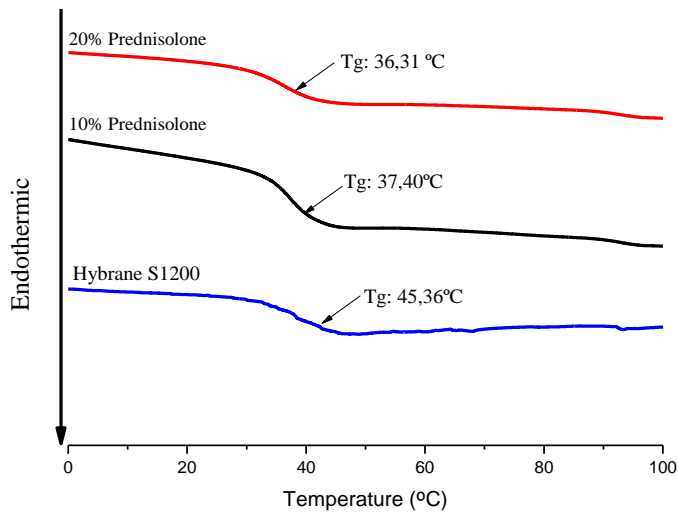
**Figure 1.** X-ray diffraction spectra of the drug, carrier and products indicated: (a) Prednisolone, (b) Hybrane S1200, (c) physical mixture 10% prednisolone-90% S1200, (d) 10% prednisolone-90% S1200 extrudate, (e) physical mixture 20% prednisolone-80% S1200, (f) 20% prednisolone-80% S1200 extrudate.

These statements are corroborated by the scanning electron photomicrographs performed on the formulations. The strong remaining presence of drug crystals on the surface of the extrudates can be observed, mainly around them, when drug content is 20% (Figure 2). This suggests that prednisolone particles suffer a migration to the extrudate surface during extrusion process.



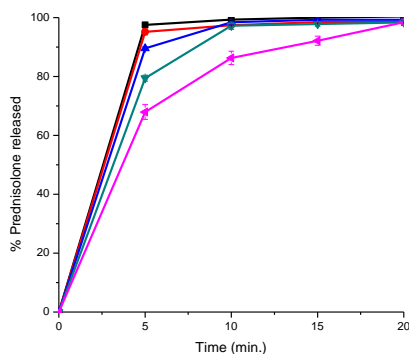
**Figure 2.-** SEM photomicrographs of surface details of extrudates containing (A) 10% and (B) 20% of prednisolone.

DSC analysis results show the plasticizer effect that prednisolone induces in the polymer. Glass transition temperature of the polymer decreases from 45,36°C to 37,40°C for extrudates containing 10% of the drug and down to 36,31°C for those containing 20% (Figure 3), which suggests that dispersed drug seems to form a single phase system with the polymer. This plasticizer effect was not observed in a previous study with hydrochlorothiazide<sup>7</sup>. There is no possibility of observing the presence of prednisolone fusion peak inside of the extrudates, specially on those containing 20% of prednisolone, because the drug melting point is around 235°C, temperature where the polymer is decomposed (decomposing polymer temperature starts at  $\approx 200^\circ\text{C}$ ).

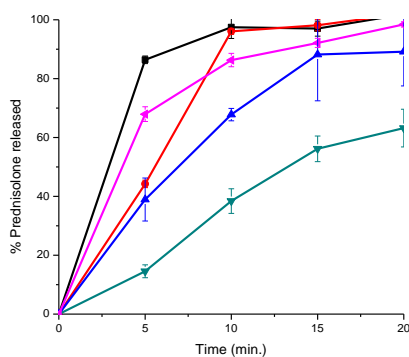


**Figure 3.-** DSC thermograms of the polymer and the extrudates.

In Figures 4 and 5, the mean dissolution curves for the eight formulations are presented together with the dissolution curve of the pure micronized drug. As it can be observed, for those particles containing 10% of the drug, the dissolution rate is very high, even for the largest size particles, and higher in all cases to the pure drug dissolution profile. The strong drug dispersion degree and reduced Hybrane<sup>®</sup> S1200 Tg in the extrudate contribute to this fast dissolution. On the contrary, for those formulations containing 20% of the drug, a wide range of dissolutions profiles were obtained for the four particles sizes, achieving only particles with the smallest size dissolving rates higher than the pure drug.



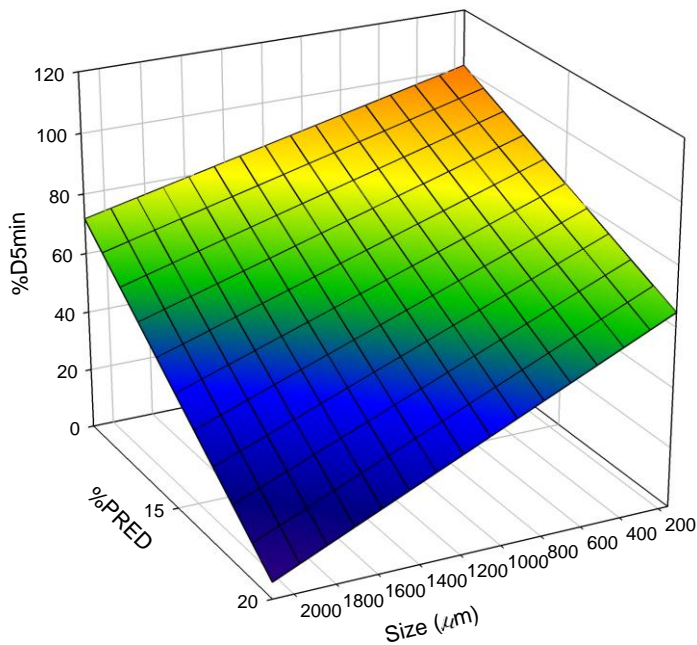
**Figure 4.-** Cumulative prednisolone dissolution curves for 10% Prednisolone-90%S1200 extrudates (■<250 μm, ●250-500 μm, ▲500-1000 μm, ▼>1500 μm) and for the pure micronized drug (◄).



**Figure 5.** Cumulative prednisolone dissolution curves for 20% Prednisolone-80%S1200 extrudates (■<250 μm, ●250-500 μm, ▲500-1000 μm, ▼>1500 μm) and for the pure micronized drug (◄).

These drug dissolution profiles were characterized in terms of percentage of drug dissolved in the first five minutes ( $\%D_{5min}$ ) and corresponding data are presented in Table 1. As can be observed on the response surface for this parameter (Figure 6), the effect of the different size of the particles, is only present, in a very strong way, for those particles with

the highest drug loading, whereas in for those containing 10% drug loading is much smaller. It is clear that, when drugs partially remain in a crystalline form, the dissolution rate of the drug decreases in a very important way for largest particles. As previously said, drug crystalline particles are concentrated on the external surface of the extrudates, which could slow down water penetration and therefore, make polymer and drug dissolution difficult. For smallest particles containing 20% prednisolone, drug content was balanced by the creation of new extrudates' internal surfaces without drug accumulations as a consequence of grinding, able to ease water penetration and therefore increasing the drug dissolution rate.



$$\%D_{5\min} = 137.81 - 3.4 \times \text{PRED}(\%) - 0.0015 \times \text{PRED}(\%) \times S$$

( $R^2=0.876$ ;  $\alpha < 0.05$ )

**Figure 6.-** Response surface for the  $\%D_{5\min}$  parameter.

In conclusion, hot melt extrusion on hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> S1200, leads to the formation of extrudate particles containing prednisolone with no need for other processing aids such as plasticizers nor using temperatures exceeding 85°C. Of the two drug loadings studied (10% and 20%), it was only the lowest one, where the drug was mainly dispersed within the carrier forming a single-phase system, that lead to dissolution rates much faster than the pure micronized drug. For those formulations with highest drug loading, 20%, the incomplete drug dispersion and the accumulation of the crystalline drug on the external surface of the extrudates, led to a lower drug dissolution rate, compared to the pure micronized drug profile, except when matricial particles size is reduced to <250 µm values.

## **Aknowledgements**

This work was supported by grants 07CSA006203PR from Xunta de Galicia and SAF 2012-39878-C02-01 from M<sup>o</sup> de Economía y Competitividad (Spain).

## References

1. Repka M, Battu K, Upadhye B, Thumma S, Crowley M, Zhang F. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:1043-1057.
2. Follonier N, Doelker E, Cole ET. Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained-release pellets prepared using polymeric materials. *J. Controlled Rel* 1995;36:243-250.
3. Rothen-Weinhold A, Oudry N, Schwach-Abdellaoui K, Frutiger-Hughues J, Jeannerat D. Formation of peptide impurities in polyester matrices during implant manufacturing. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;49:253-257.
4. Crowley M, Schoroeder B, Fredersdorf A, Obara S, Talarico M, Kucera S. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *Int J Pharm* 2004;271:77-84.
5. Prodduturi S, Manek V, Kolling M, Stodghill P, Repka M. Solid-state stability and characterization of hot-melt extruded poly(ethylene oxide) films. *J Pharm Sci* 2005;94:2232-2245.
6. Repka M, Gutta K, Prodduturi S, Munjal M, Stodghill S. Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine. *Eur J Pharma Biopharm* 2005;59:189-196.
7. Ravina-Eirin E, Gómez-Amoza J, Martínez-Pacheco R. Utility of the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> S1200 for production of instant-release particles by hot-melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39:1107-1112.

8. Thommes M, Ely D, Caravajal M, Pinal R, Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions. *Mol Pharm.* 2011;8:727-735.
9. Sarode A, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation. *Eur J Pharm Sci* 2013;48:371-384.
10. Crowley M, Zhang F, Repka M, Upadhye B, Battu K. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:909-926.
11. Maniruzzaman M, Boateng J, Snowden M, Douroumis D. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRN Pharmaceutics* 2012. 2012;436763.
12. Mallepally R. Enzymatic degradation of hyperbranched polyesters. *J Appl Polym Sci.* 2009;112:1873-1881.
13. Suttiruengwong S, Roelker J, Smirnova I, Arlt W, Seiler M.. Hyperbranched polymers as drug carriers: Microencapsulation and release kinetics. *Pharm Dev Tech* 2006;11:55-70.
14. Seiler M. Hyperbranched polymers: Phase Behavior and new applications in the field of chemical engineering. *Fluid Phase Equilib* 2006;241:155-174.

15. Yan D, Gao C, Frey H. Hyperbranched polymers: Synthesis, Properties and Applications. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
16. Chen S, Zhang X, Cheng S, Zhuo R, Gu Z, Functionalized Amphiphilic Hyperbranched Polymers for Targeted Drug Delivery. *Biomacromolecules* 2008; 9:2578-2585.
17. Inoue J, Shah T. Ophthalmic composition comprising a carbonic anhydrase inhibitor and a hyperbranched polymer. *PCT Int. Appl.* 2011, WO 2011140194 A1 20111110.
18. Yalkowsky S, Dannenfelser R. *Aquasol Database of Aqueous solubility*, fifth ed., Arizona: Univ. of. Arizona- Tucson, 1992.
19. Arwidsson H, Hjelstuen O, Ingason D, Graffner, C. Properties of ethyl cellulose films for extended release. Part 2. Influence of plasticizer content and coalescence conditions when using aqueous dispersions. *Acta Pharm Nord* 1991;3:65–70.
20. Ricou P, Pinel E, Juhasz N. Temperature Experiments for improved accuracy in the calculation of polyamide-11 crystallinity by X-ray diffraction. *International Centre for Diffraction Data, Advances in X-ray Analysis* 2005;48:170-175.

### **3.3.- Characterization of a chemical interaction triggered by hot melt extrusion between an hyperbranched polyesteramide and drugs of acidic pKa**



## **Abstract**

The aim of this study was firstly to evaluate the utility of Hybrane S1200 as a hot melt extrusion (HME) carrier to prepare instant-release multiparticulate systems for very poorly-soluble drugs as ketoconazole or nifedipine. Hybrane S1200 allows an easy extrusion of its drug mixtures at a relatively low temperature, not higher than 90°C, and with no need of any additional aid. Extrudates containing 10% of nifedipine or ketoconazole are forming monophasic systems. Nifedipine extrudate shows no drug release in drug dissolution rate tests while ketoconazole extrudate release reaches only 60% of drug content. Additionally, a turbidity in the dissolution medium due to the formation of a kind of polymer vesicles (ranging 3-0.2  $\mu\text{m}$  in size) is observed. These facts suggest a chemical interaction between the polymer and both drugs, triggered by the HME process. Both nifedipine and ketoconazole share the characteristic of having a pKa in the acidic pH range and could provoke an acid-catalyzed degradation process of the polymer, specifically a secondary -OH elimination reaction, that modifies Hybrane's

water-solubility and polar nature. Such modified polymer structure, when in aqueous media, forms the aforementioned stable vesicles that may encapsulate the drugs thus making difficult its delivery or even preventing it.

**Keywords:** hot-melt extrusion, hyperbranched polymer, Hybrane S1200, nifedipine, ketoconazole, chemical interaction

## Introduction

Over the last decades, a new type of polymers -dendritic polymers-, considered by some authors as the fourth generation of macromolecular architecture (Seiler, 2006) have been receiving increasing attention. Both dendrimers and hyperbranched polymers (HP) are macromolecules with a dendritic structure containing a large number of terminal functional groups. HP have disordered branching -a tree-like topology- while dendrimers have a perfect globular structure. HP are synthesized via one-step reaction (Seiler, 2006; Suttiruengwong et al., 2006; Yan et al., 2011), while dendrimers need numerous chemical reactions to be created, making HP more attainable. HP are nontoxic and biocompatible materials (Mallepally et al., 2009) which have been studied as possible coating materials for controlled dosage forms (Mallepally et al., 2009) or as matrices for solid dispersions (Suttiruengwong et al., 2006), and have also been found to be extremely useful as carriers for preparing matricial multiparticulate instant-release or controlled-release dosage forms by hot melt extrusion (HME) (Ravina-Eirin et al., 2013, 2014).

HME has been a widely used technique in food and plastic industries (Repka et al., 2007), and has quickly taken the step into the pharmaceutical

field, where it has been successfully employed to elaborate granules, implants or transdermal films (Crowley et al., 2005; Follonier et al., 1995; Repka et al., 2005, 2007; Prodduturi et al., 2005; Rothen-Weinhold et al., 2000). HME, well-known for modulating drug dissolution rates (Sarode et al. 2013; Thommes et al., 2011;), promotes an intimate mixture between the carrier and the active compound during the extrusion process, in conditions of high pressure and temperature above the glass transition of the carrier (typically a polymer) (Repka, 2007). Not needing any solvents (preventing environmental and product contamination) and involving fewer steps of production (leading to a higher global process performance) (Crowley et al., 2007; Maniruzzaman et al., 2012; Repka et al., 2007) are some of the clear advantages of HME over classical extrusion. Its major disadvantages are that the active principle must be able to withstand the melt temperature (Repka et al., 2007), and, at present, a fact that there are currently few excipients that are suitable for this technique. Therefore, the incorporation of new excipients to the portfolio of new substances likely to be employed as carriers in HME has brought about the need of further study on its behaviour under such pressure and temperature conditions.

This study was initially designed to delimitate the usefulness of the hyperbranched polyesteramide Hybrane<sup>®</sup> S1200 (soluble in water and with a glass transition temperature of 45°C) as a carrier to elaborate instant-release matricial particles by HME for very poorly-soluble drugs as nifedipine (NIF) or ketoconazole (KET) as this system was previously successfully employed for other slightly poorly-soluble drugs as hydrocholothiazide (HCT) (Ravina-Eirin et al. 2013) or prednisolone (PRD).

Unexpected results obtained after drug dissolution studies led to the

need of deeply studying a possible chemical interaction between the selected drugs and the polymeric carrier, an aspect in which this study has focused upon.

## **Materials and methods**

### **Materials**

Active principle: Ketoconazole (Acofarma, Spain), batch 9389000018, predicted water-solubility at 25°: 17,7 mg/L (ALOGPS Database); Nifedipine (Acofarma, Spain), batch 112255-J, predicted water-solubility at 25°: 9,3mg/L (ALOGPS Database).

Excipient: Hybrane® S1200 (DSM, The Netherlands), batch HvH, soluble in water with a glass transition temperature of 45°C.

### **Formulations**

Formulations containing NIF or KET were prepared by mixing the polymer and the active principle (10:90, drug:carrier) in a Turbula® T2C apparatus for 15 minutes at 30 rpm; processing the mixture in a Randcastle RCP0375 extruder equipped with a vertical single screw rotating at 30 rpm and with temperatures of 75, 80, 85 and 85°C on the extruder temperature control zones (the first three of them all along the barrel, and the last one in the die). Batch size was approximately of 40 grams, and the mixtures mean residence time inside the extruder was about 20 minutes.

### **Characterization of materials, extrudates and particles**

- Powder X-ray diffraction. Spectra of drug, polymer and drug-polymer

extrudates were recorded in a Philips PW1710 diffractometer in the 2 range 0-70°.

- Differential scanning calorimetry (DSC). In order to determine changes in polymer T<sub>g</sub>, was performed on a TA Instruments Q100 and thermograms of Hybrane<sup>®</sup> S1200 and of the two extrudates, were obtained. Approximately 2 mg of each sample were introduced in aluminum open pans and heated from -50 to 300°C at 10°C min<sup>-1</sup>.

- Drug release. Drug release profiles of the formulations were obtained at 37°C in a Turu Grau DT-6 USP 29 type II apparatus using 900 mL of distilled water, samples of 100 mg of particles for formulation and a paddle speed of 50 rpm. The concentration of active principle in samples withdrawn at regular intervals was determined by measurement of absorbance at 237 nm (for NIF) and 243 nm (for KET) in an Agilent 8453 UV spectrophotometer.

- Microscopy. Scanning electron photomicrographs of the "precipitates" obtained from samples of extrudates after dissolution media filtration, through 0.22 µm filters, were obtained with a Zeiss EVO<sup>®</sup> LS 15C microscope with a BQDS detector.

- Nuclear magnetic resonance. NMR spectra were recorded on a Bruker AM300 MHz and XM500 spectrometers. Chemical shifts are given as δ values against tetramethylsilane as internal standard and *J* values are given in Hz and NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> or DMSO-d<sub>6</sub>. The <sup>1</sup>H-NMR spectra of the drugs (ketoconazole and nifedipine) and of the polymer were compared with the spectra obtained for the polymer extrudate, the drug-polymer extrudates and the "precipitates" separated by filtration from the

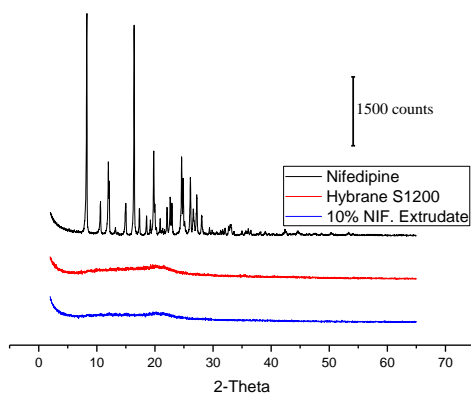
dissolution media.

- Infrared spectrometry. IR spectra of the drugs, the polymer, the polymers' extrudate, the drug-polymer extrudates and their equivalent physical mixtures were recorded using a Jasco FT/IR-4100.

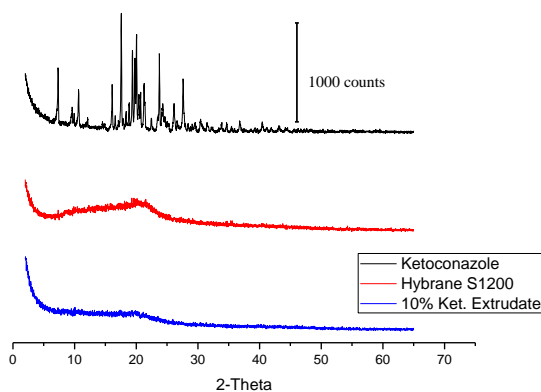
- Mass spectrometry. Mass spectra were obtained on a Varian MAT-711 instrument. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on an Autospec Micromass spectrometer. Samples of the polymer, of the polymer extrudates and of the drug-polymer extrudates (nifedipine or ketoconazole) were comparatively analyzed by HRMS.

## **Results and discussion**

None of the formulations prepared by HME needed plasticizers, nor any additional to be processed inside the extruder, as expected after prior studies with the same HCT and PRD systems performance (Ravina-Eirin et al., 2013). Furthermore, X-ray diffraction spectra, showed no peaks appearing on the drug-polymer extrudates diffractograms because no drug remains in a crystalline form within the polymer (Figure 1 and 2).



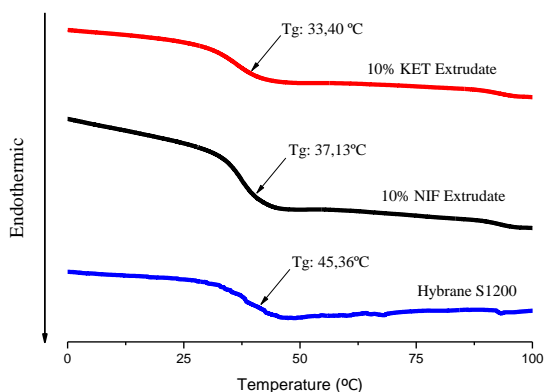
**Figure 1.-** X-ray diffraction spectra of the indicated products.



**Figure 2.-** X-ray diffraction spectra of the indicated products.

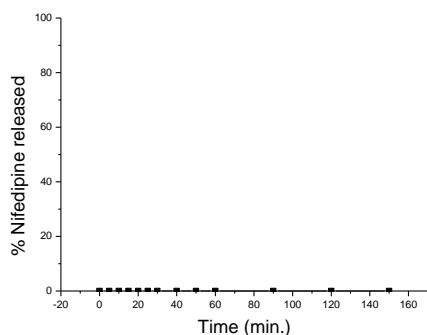
Thermograms of the extruded polymer and of the NIF and of the KET extrudates were obtained as presented in Figure 3. There is a noticeable decrease in the glass transition temperature of the extrudates with respect to the polymer (from 45,36 to 37,13 for NIF and to 33,40 for KET), a fact that indicates the significant plasticizer effect that both drugs promote on the polymer. Probably, and also observing X-ray diffractograms, dispersed drug

is forming a single-phase system within the polymer.

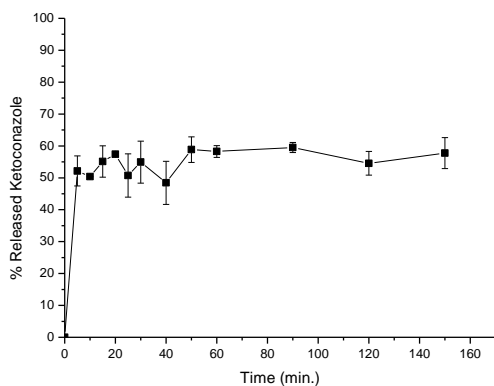


**Figure 3.-**DSC Thermograms of the indicated products

Dissolution profiles of formulations of NIF or KET are clearly different to what was expected (very fast delivery profiles previously observed for the extrudates obtained for HCT or PRD, (Ravina- Eirin et al., 2013). NIF extrudates do not deliver any drug to the dissolution media whilst KET formulations were able to deliver up to 60% of the drug incorporated inside the extrudates in less than 10 min, thus designing a fast delivery profile until reaching that 60% (Figures 4 and 5).



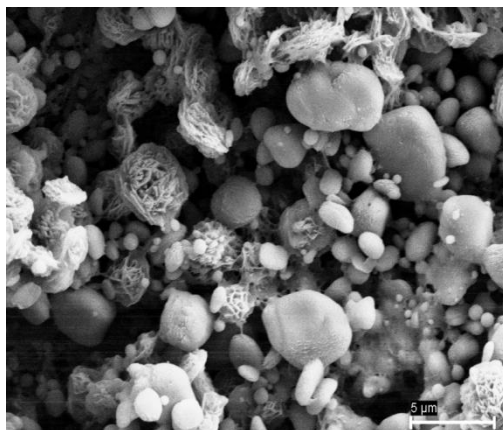
**Figure 4.-**NIF dissolution profile from 10%NIF-90%S1200 extrudates.



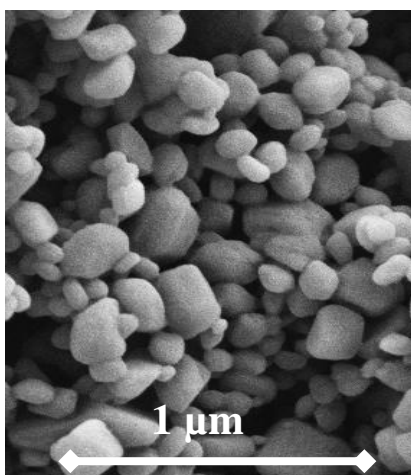
**Figure 5.-** KET dissolution profile from 10%KET-90%S1200 extrudates.

The fact that some turbidity of the dissolution media was observed (with similar effect to Tyndall's of colloidal systems) despite the carrier being highly soluble in water, further study of the dissolution process is needed. After dissolution media filtration (employing 0.22  $\mu\text{m}$  membrane filters) some structures, similar to vesicles, were observed retained onto the filter surface, clarifying dissolution media (Figures 6 and 7). It is important to state out that this fact is not observed when extrudate samples are substituted for its equivalent physical mixtures. Such an experimental outcome suggests the

creation of some new structures because of an unexpected interaction among the drugs and the hyperbranched polymeric matrix, triggered by the HME process.



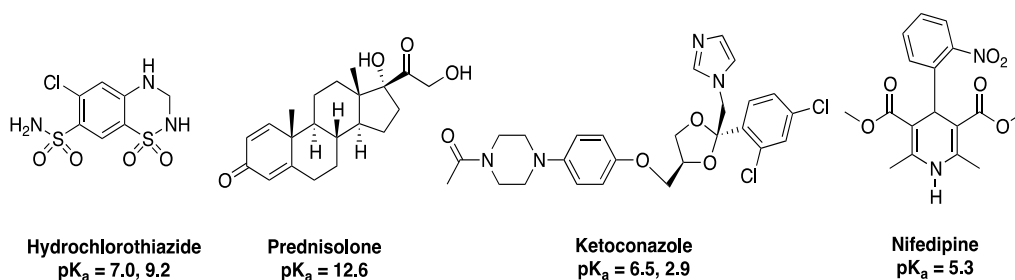
**Figure 6.-** SEM photomicrographs of the aspect of the "precipitates" obtained after 10%NIF-90%Hybrane S1200 extrudate dissolution media filtration.



**Figure 7.-** SEM photomicrographs of the aspect of the "precipitates" obtained after 10%KET-90%Hybrane S1200 extrudate dissolution media filtration.

With the aim of establishing the molecular basis of such behavior, and taking into account the notable structural differences among the drugs incorporated into extrudates with Hybrane® S1200 (NIF, KET, PRD and

HCT), it was decided to analyze them comparing some chemical descriptors like molecular weight, polar surface area, refractivity, polarizability, pka, Log P, Wiener index, dipole moment, vander Waals volume (Todeshini and Consonni, 2008). Among the descriptors analyzed, p<sub>k<sub>a</sub></sub> values (experimental) seemed to perfectly correlate with the experimental behavior observed (Figure 8).

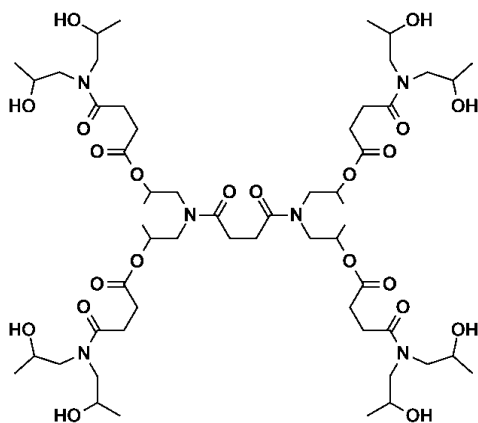


**Figure 8.-** Structure and p<sub>k<sub>a</sub></sub> of the studied drugs.

As observed (Figure 8), the two drugs that were successfully delivered from extruded (PRD and HCT) exhibit superior p<sub>k<sub>a</sub></sub> values (7.0 and 9.2 for HCT and 12.6 for PRD). On the contrary, incomplete or not dissolved drugs exhibited minor p<sub>k<sub>a</sub></sub> values (superior acidic character) ranging from 5.3 to 6.5. This different acidity profile suggests that the acid-base nature of the drug could be the structural property governing drug-polymer interaction. Nowadays, most employed drugs are weak acid or bases, therefore the confirmation and generality of herein described observations could be useful in predicting the scope of experimental behavior of Hybrane<sup>®</sup> S1200 extrudates.

As previously stated Hybrane<sup>®</sup> S1200 belongs to the family of polyesteramides but also feature hydroxyl groups that play a key role within its solubility profile. Hybrane<sup>®</sup> S1200 is hydrolytically stable at 5-9 pH range

(data reported by DSM) a fact that enables us to predict that ester and amide groups of the polymer should remain unaltered under the employed dissolution experimental conditions, distilled water with a 6.3-6.9 pH range (regrettably, no information is available regarding Hybrane<sup>®</sup> polymers stability towards elimination reactions).



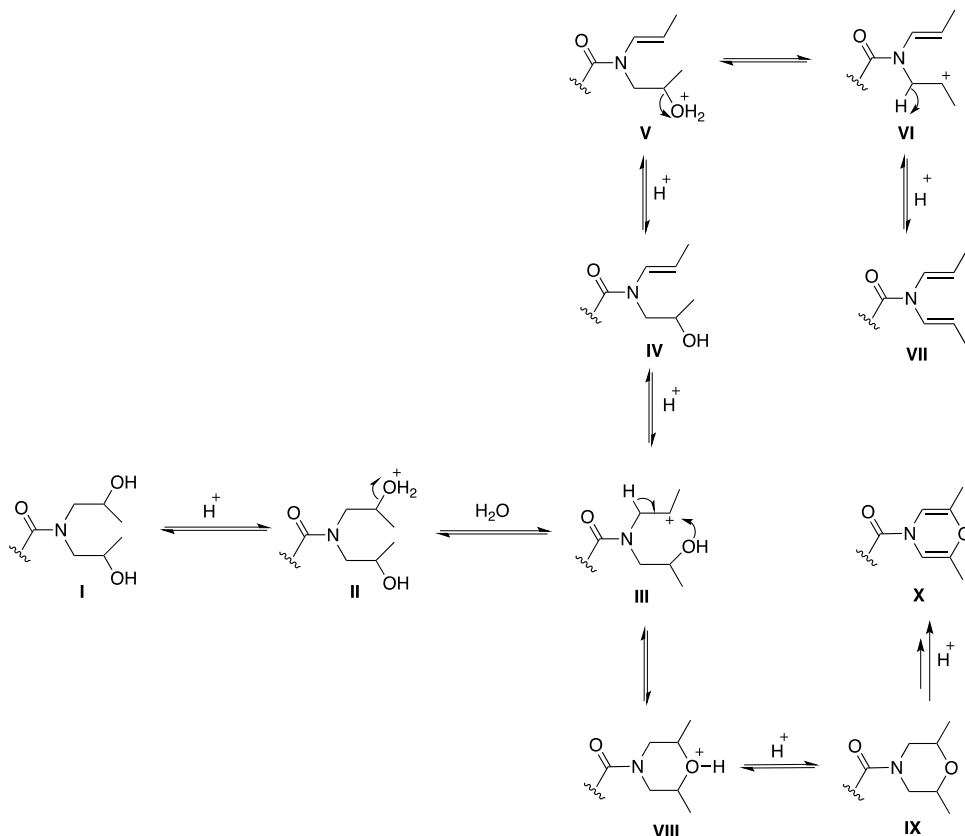
**Figure 9.-** Structure of the hyperbranched polymer Hybrane S1200.

The hydroxyl groups present at Hybrane<sup>®</sup> S1200 (Figure 9) enable these molecules to behave as Lewis bases. Accordingly, the protonation of the secondary hydroxyl groups will render alkyl oxonium ions that should rapidly eliminate a water molecule; thus generating a secondary carbocation that could follow diverse paths. A sequence of plausible mechanistic pathways, which could follow the carbocation formation, is presented in Figure 10. The overall transformation would start with hydroxyl protonation to provide oxonium ions **II**; which rapidly undergo the elimination of water to generate the secondary carbocation **III**. At this point of the sequence **III** could evolve within diverse pathways. Elimination of a proton from **III** would generate the alkene **IV**, a similar sequence (protonation-elimination-elimination) on the other hydroxyl group would render the bis-enamide **VII** (in a pathway that involves the elimination of two water molecules). Another

probably alternative derives from the nucleophilic attack of the hydroxyl group to the carbocation **III**; such a transformation would render the oxonium ion **VIII**. Proton elimination from **VIII**, thus providing morfoline **IX**, and subsequent dehydrogenation of the heterocycle could generate the oxazine derivative **X**.

It is worth mentioning that carbocation formation, and the subsequent elimination pathways in which they could be involved, remove the polar hydroxyl groups from the polymeric matrix. Accordingly, the acid-catalysed degradation sequence would greatly modify the structure of the polymeric matrix; reverting its polar nature.

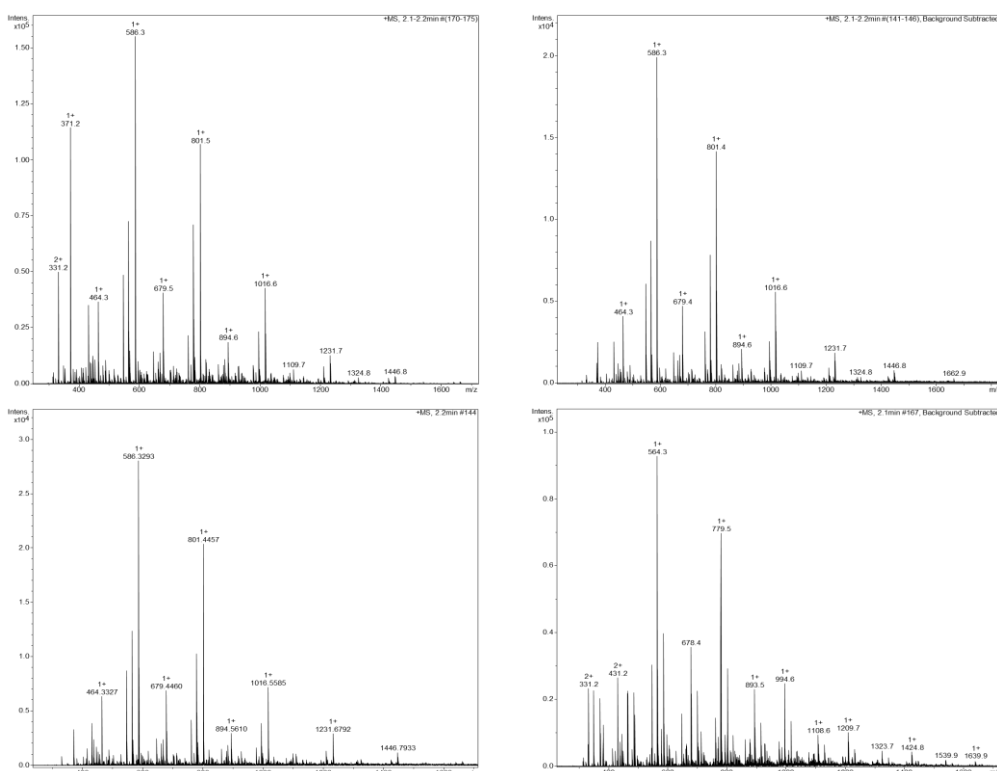
With the aim of obtaining further evidences supporting the occurrence of eliminative pathways within the polymeric matrix during the extrusion process a pure sample of the intact polymer (Hybrane<sup>®</sup> S1200), the extruded polymer and the extruded polymer containing the active compounds exhibiting different delivery behavior (NIF and HCT) were comparatively analyzed employing different spectroscopic and spectrometric techniques (e.g. IR, <sup>1</sup>H-NMR and mass spectrometry).



**Figure 10.-** Proposed acid-catalyzed carbocation-mediated elimination pathway which could be operating during the HME of Hybrane S1200 with NIF or KET.

The comparative analysis of the IR spectra obtained did not reveal significant differences (data not shown), probably due to the low concentration of the hypothetical alkene within the mixture and the weak intensity of the peaks of the C=C-H stretching vibrations. The comparative analysis of  $^1\text{H-NMR}$  spectra ( $\text{CDCl}_3$  or  $\text{DMSO-d}_6$ ) of NIF, Hybrane<sup>®</sup> S1200, NIF-Hybrane S1200 extrudate and "precipitates" obtained during the dissolution experiments suggest that insoluble "precipitate" contains, in addition to the signals corresponding to NIF, a few signals that could correspond to polymeric material. Regrettably, the weak intensity of these signals did not allow an unequivocal assignment.

A similar comparison of the mass spectra provided evidences that extrusion process with acidic drugs affected the structure of the polymeric matrix of the polyesteramide Hybrane<sup>®</sup> S1200. As observed (Figure 11), the mass spectrum obtained for the intact polymer (Figure 11, a) is identical to those for the extruded polymer and the HCT extrudate (Figure 11, b and c), although NIF extrudate spectra is significantly different (Figure 11, d); not only in the molecular ion peak, but also in all the subsequent fragmentation peaks. This behavior would enable us to postulate the occurrence of eliminative pathways in the HP during the extrusion of acidic drugs. According to mass spectra, the eliminative sequence B (conducting to oxazine derivatives **X** Figure 10) could represent a plausible degradation pathway.



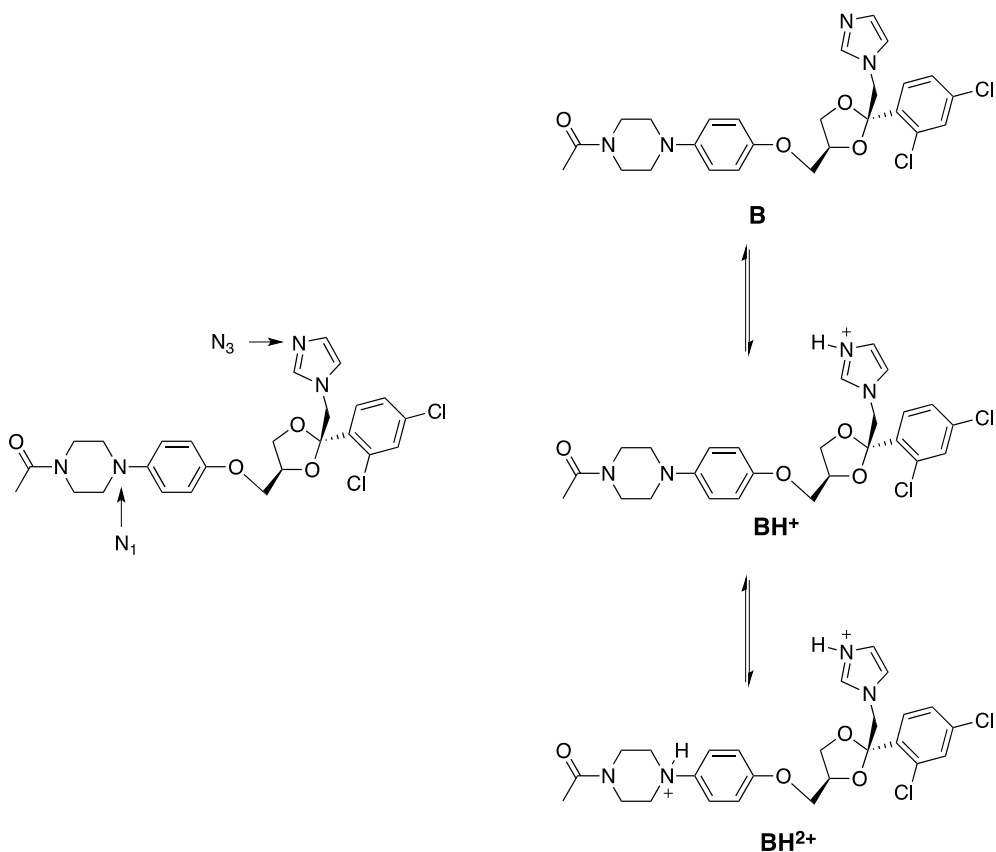
**Figure 11.-** Mass spectra of S1200 (A), extruded S1200 (B) and extruded S1200 containing HCT (C) and NIF (D).

It is important to emphasize that the acid-catalyzed degradation sequence would greatly modify the structure of the polymeric matrix; reverting its polar nature. Accordingly, such a modified structure could enable the formation of stable "precipitates" or vesicles that may encapsulate the lipophilic drug thus making its delivery difficult or even preventing it.

While NIF and KET share lower  $pK_a$  values, they critically differ in acid-base nature; the first one exhibiting acidic character and the second being a dibasic compound. These differences may explain the unlikely drug delivery profile experienced. The heterocyclic NH in NIF confers this molecule to be of a relatively high acid character ( $pK_a = 5.3$ ), its dissociation would provide the required acidic media to promote hydroxyl protonation; which ultimately could favor elimination pathways within the polymer structure that would accelerate NIF precipitation or its entrapment into the lipophilic micro-environment generated into the polymer as a consequence of the elimination pathways. It should be noted that structural analysis ( $^1\text{H-NMR}$  and mass spectra) of nifedipine samples obtained during the delivery experiments enabled us to confirm the extrusion process did not affect the structure of the drug.

A similar analysis for KET would require the consideration a few additional factors derived from its particular structural characteristics, such as higher molecular weight, two stereogenic centres and diverse heterocycles in its structure. KET, as anticipated above, is a slightly hydrosoluble diprotic base,  $pK_a$  values 6.5 and 2.9, which correspond to the acidity of its corresponding acid-conjugates. It is well-known that KET may undergo degradation including oxidation and hydrolysis, especially in an aqueous media, if it is not properly formulated; therefore the experienced partial failures during delivery could be related to the occurrence of degradation

pathways (Skiba et al., 2000). However, mass spectra analysis of the KET-Hybrane<sup>®</sup> S1200 extruded does not provide evidence of KET degradation products (data not shown).



**Figure 12.-** Structure of Ketoconazole indicating its basic nitrogen atoms and the species formed during its protolytic equilibria.

KET contains two basic centers, nitrogen atoms  $N_3$  and  $N_1$  at the imidazole and piperazine heterocycles respectively (Figure 12), and its protolytic equilibria in aqueous homogeneous and heterogeneous systems has been studied by Vojic et al. (2005). These authors proposed the formation of species  $BH^+$  and  $BH^{2+}$  (Figure 12); due to the consecutive protonation at the imidazolic and piperazine basic centers. A similar process could be operating

during the extrusion process, with the hydroxyl groups of the polymeric matrix providing the required protons. The acidic profile of species  $\text{BH}^+$  could provide the conditions to initiate elimination pathways into the polyesteramide polymer. In the equilibrium state protonated KET species ( $\text{BH}^+$  and  $\text{BH}^{2+}$ ) would be in majority (around 60%) and accordingly could be successfully delivered. Nevertheless, the remaining neutral (lipophilic) fraction of the drug, which is slightly soluble, would be precipitated or could be entrapped into the lipophilic environment generated by the elimination reaction into the polymer. However, the fact that the minor soluble fraction would precipitate is not plausible. Predicted KET solubility in water is 17.7 mg/L at 25°C, and drug content of the sample weight was 10 mg in 900mL at 37°C, conditions where KET should be completely dissolved, and the formation of small vesicles and the turbidity of the media, prevent the possibility of the incomplete KET dissolution and consequent precipitation.

In conclusion, the above described results provide experimental evidence supporting the critical influence of drug's pKa during the elaboration of instant-release particles by hot melt extrusion employing the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> S1200 which limits the use of this type of polymers as carriers for acidic drugs or drugs with pKa in the acidic range, due to the strong chemical interaction generated among them.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was supported by grants 07CSA006203PR from Xunta de Galicia (Spain).

## References

ALOGPS Database (<http://www.drugbank.ca> Last accessed, February 2014).

Crowley, M.M., Schoroeder, B. Fredersdorf A., Obara S., Talarico M., Kucera S., McGinity J.W., 2004. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.* 269, 509-522.

Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Battu, S.K., McGinity, J.W., Martin, C., 2007. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33, 909-926.

Mallepally, R.R., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Klee-Laquai, S.K., Hills, G., 2009. Enzymatic degradation of hyperbranched polyesters. *J. Appl. Polym. Sci.* 112, 1873-1881.

Maniruzzaman, M., Boateng, J.S., Snowden. M.J., Douroumis, D., 2012. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRN Pharmaceutics.* 2012, 436763.

Ravina-Eirin, E., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2013. Utility of the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> S1200 for production of instant-release particles by hot-melt extrusion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39, 1107-1112.

Ravina-Eirin, E., Sánchez-Rodríguez, B., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2014. Evaluation of the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup>

H1500 for production of matricial controlled-release particles by hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.*, 461, 469-477.

Repka, M. A, Battu, S.K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C., McGinity, J.W., 2007. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 33, 1043-1057.

Sarode, A. L., Sandhu, H., Shah, N., Malick, W., Zia, H., 2013. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 48, 371-384.

Seiler, M., 2006. Hyperbranched polymers: Phase Behavior and new applications in the field of chemical engineering. *Fluid Phase Equilib.*, 241, 155-174.

Skiba, M., Skiba-Lahiani, M., Marchais, H., Duclos, R., Arnaud, P., 2000, Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulations *Int. J. Pharm.* 198, 1-6

Suttiruengwong, S., Roelker, J., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Lüderitz, L., Pérez de Diego, Y., Janses, P.J., 2006. Hyperbranched polymers as drug carriers: Microencapsulation and release kinetics. *Pharm. Dev. Tech.*, 11, 55-70.

Thommes, M., Ely, D.R., Caravajal, M.T., Pinal, R., 2011. Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions. *Mol. Pharm.* 8, 727-735.

Todeshini, R., Consonni, V., 2008. Handbook of Molecular Descriptors, in Methods and Principles in Medicinal Chemistry, vol. 11. Mannhold, R., Kubinyi, H., Timmerman, H. Eds. Wiley-VCH, Weinheim (Germany).

Vojic, M., Popovic, G., Sladic, D., Pfenndt, L., 2005. Protolytic equilibria in homogeneous and heterogeneous systems of ketoconazole and its direct spectrophotometric determination in tablets. J. Serb. Chem. Soc. 70, 67-78.

Yan, D., Gao, C., Frey, H., 2011. Hyperbranched polymers: Synthesis, Properties and Applications. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey (USA).



**3.4.-Evaluation of the  
hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup>  
H1500 for production of matricial  
controlled-release particles by hot-  
melt extrusion**



## **Abstract**

Extrudates of the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> H1500 prepared by hot melt extrusion, with five particle sizes (from <250  $\mu\text{m}$  to 1.5-2.0 mm) and three drug content (10, 20 and 30%) of acetaminophen or caffeine, were evaluated in this study as potential multiparticulate controlled release systems. Hybrane<sup>®</sup> H1500 extrudates (of very low porosity), experienced a very slow hydration, with a limited swelling capacity, and they do not behave as true gels when fully hydrated. Hot melt extrusion provokes the conversion of the acetaminophen into an amorphous state inside the extrudates, whereas for those containing caffeine, some crystals remain for the highest drug proportions (20 and 30%). From both drug extrudates a wide range of dissolution profiles are obtained. Drug release rate depends mostly on extrudate particle size, and in those extrudates containing caffeine, a slight effect of the drug proportion is observed. Dissolution profiles' kinetic analysis suggests that drug release is controlled by the diffusion of the drug through the polymeric hydrated structure, although this mechanism is only

clearly and efficiently displayed for the greatest extrudate particles (1.5-2.0 mm).

**Keywords:** hot melt extrusion; Hybrane® H1500; controlled release particles; acetaminophen; caffeine; hyperbranched polymer

## **Introduction**

Controlled release multiparticulate forms offer several advantages over classic monolithic systems (Brouwers, 1996; Chandrikapure et al., 2011; Schilling and Shah, 2010; Uhrich et al., 1999). The small particles of multiparticulate forms (typically consisting of numerous particles with diameter 0.05-2.00 mm), when taken orally, experiment a rapid and uniform dispersion along the gastro-intestinal tract avoiding high local drug concentrations, reducing the possibility of the appearance of side-effects and the inter and intrasubjet variability (Chandrikapure et al., 2011, Rahman et al., 2009). Additionally, they offer greater flexibility to achieve the required drug release profiles and dose-dumping risks decrease significantly (Uhrich et al., 1999).

However, multiparticulate dosage forms, and specifically those with a matricial structure, also present some important limitations such as difficulties to avoid excessive "burst" effects, to achieve an effective drug release control, or to prolong the drug release process for a sufficient period post-administration, mostly with highly soluble drugs (Patweker and Baramade, 2012).

Hot melt extrusion (HME) has, in recent years, received increasing attention in the pharmaceutical field for modulating drug dissolution rates,

mainly improving poorly soluble drugs (Repka et al., 2007; Sarode et al., 2013; Thommes et al., 2012). This technique achieves intimate mixing of the active compound and carrier excipient under pressure at temperatures above the glass transition temperature of the polymeric carrier and has several advantages over conventional extrusion-spheronization: it needs no water or other solvents, involves fewer processing steps, is independent of the compaction properties of the excipient, and is not so acutely sensitive to the ratio of active principle-excipient (an aspect of particular relevance for poorly water-soluble drugs) (Crowley et al., 2007; Maniruzzaman et al., 2012; Repka et al., 2007). Its major requirement is that the active principle and the carrier must be able to withstand extrusion temperatures (Crowley et al., 2007).

Hyperbranched polymers are dendritic macromolecules that have been receiving increasing attention because of their attractive properties and for their nontoxicity and biocompatibility (Mallepally et al., 2009). They present a treelike topology and a large number of functional groups, with no structural perfection, and are synthesized via one-step reactions (Seiler, 2006; Suttiruengwong et al., 2006; Yan et al., 2011). Among the commercially available varieties are polyesters (Boltorn<sup>®</sup>, marketed by Perstorp) and polyesteramides (Hybrane<sup>®</sup>, marketed by DSM) which have received major attention in the pharmaceutical field. Hyperbranched polymers have previously been investigated as possible coating materials for controlled release dosage forms (Mallepally et al., 2009; Suttiruengwong et al., 2006) as carriers for conventional and controlled release microparticles prepared through different methods (anti-solvent precipitation, coacervation and particles from gas saturated solutions with an hyperbranched polyester variety and solvent method with three polyesteramides varieties)

(Suttiruengwong et al., 2006) and for instant release particles prepared by HME with a polyesteramide variety soluble in water and of very low glass transition temperature, containing a poorly soluble drug (Ravina-Eirin et al., 2013).

The objective of the present study is the elaboration and evaluation of a multiparticulate dosage form composed by controlled-release matrix particles (obtained by HME) incorporating high water-soluble drugs using Hybrane® H1500 (hyperbranched variety not soluble in water) as a carrier. Two drugs have been selected, acetaminophen (ACT) and caffeine (CAF), both with high but different water-solubility.

## **Materials and methods**

### ***Materials***

Active principles: acetaminophen, batch 9374200025 (Guinama, Spain); caffeine, batch 0012939 (Guinama, Spain) (Figure 1). ACT water-solubility is 14mg/mL and CAF water-solubility is 22mg/mL at 25°C (Yalkowsky and Dannenfelser, 1992).



- *Water penetration rate.* Dye penetration rate tests were performed in triplicate. Extrudate discs, with their upper and lower surface blocked by circular coverglasses were introduced in dyed water (methylene blue, 2.5% w/v) at 37°C under agitation in order to swell only peripherally. The radius of the undyed discs cores  $r_u$  (mm), were measured at regular intervals as the mean of four normal radius.

- *Swelling capacity.* Disc hydration test was performed in triplicate, letting six polymer discs to swell in excess water until total hydration. Polymer swelling capacity was tested measuring the weight difference at the beginning ( $W_0$ ) and the end ( $W$ ) of the hydration process and was calculated as:

$$\text{Swelling capacity (\%)} = (W - W_0) * 100 / W_0$$

- *Rheology characterization.* The viscoelastic behavior of the polymer discs after being completely hydrated was characterized in duplicate using a Rheolyst AR-1000N rheometer equipped with an AR2500 data analyzer, a Peltier plate and a plate geometry (4 cm diameter) (TA Instruments, Newcastle, UK). The gap and the temperature were set at 2 mm and at 37°C, respectively. Water was placed around the sample to avoid surface dryness during the experiment. The storage or elastic ( $G'$ ) and the loss or viscous ( $G''$ ) moduli were recorded at 0.1 Pa in the angular frequency range of 0.05 to 50 rad/s.

- *Micropore volume.* The porosity of the discs was measured by mercury intrusion porosimetry in a Micromeritics Autopore IV 9500 apparatus over the range 1-25,000 psi; micropore volume was calculated as the total volume of pores larger than 0.1  $\mu\text{m}$  in diameter.

**Table 1.-** Composition, particle size, mean %D<sub>5min</sub>. and DE<sub>24h</sub> obtained values for the studied formulations.

Drug	Polymer /Drug	Nominal size (µm)	Actual Particle size (mean±SD) (µm)	%D <sub>5min</sub> ±SD	DE <sub>24h</sub> ±SD
ACT	90/10	<250	146,34±32,04	25,09±4,17	88,95±6,01
		250-500	375,79±71,70	23,08±1,95	76,54±2,18
		500-1000	729,1 ±136,09	12,54±0,95	43,66±1,76
		1000-1500	1373,13±309,68	10,48±1,76	41,12±1,63
		>1500	1924,79±498,56	8,61±1,27	33,58±1,19
	80/20	<250	184,46±50,80	28,57±6,10	81,97±6,59
		250-500	370,77±70,16	20,73±0,66	67,33±1,39
		500-1000	761,14±141,69	15,01±0,19	52,31±1,02
		1000-1500	1432,09±272,10	13,13±2,24	28,18±2,93
		>1500	2030,49±672,85	7,27±0,86	29,89±0,46
	70/30	<250	185,40±48,98	27,00±2,72	81,57±2,29
		250-500	389,82±67,49	18,78±0,32	56,72±1,22
		500-1000	827,27±113,41	12,50±0,27	39,23±0,80
		1000-1500	1440,02±231,19	11,28±2,33	31,44±1,36
		>1500	2001,43±943,70	6,34±0,27	20,27±0,45
CAF	90/10	<250	168,48±37,51	54,43±0,11	99,33±3,69
		250-500	372,80±72,00	32,85±3,93	82,77±1,77
		500-1000	763,49±132,36	21,31±0,56	58,92±1,86
		1000-1500	1439,46±190,15	9,46±0,30	26,33±0,36
		>1500	1609,22±343,85	7,55±0,29	26,84±1,14
	80/20	<250	169,72±36,87	55,46±0,9	90,52±0,87
		250-500	402,71±65,37	36,31±1,68	81,85±2,27
		500-1000	825,05±109,18	22,57±0,77	50,97±2,14
		1000-1500	1486,29±130,84	11,57±1,29	20,37±0,75
		>1500	1912,14±298,68	8,01±0,28	19,96±1,16
	70/30	<250	167,62±37,96	44,47±0,34	85,07±2,69
		250-500	360,62±66,20	24,99±1,81	73,63±3,26
		500-1000	805,711±122,21	11,60±2,19	40,28±2,17
		1000-1500	1474,40±160,99	9,50±0,01	22,88±0,85
		>1500	1977,74±368,93	3,32±3,92	16,14±1,52

### Formulations

The 30 formulations studied conformed a 3 × 5 factorial design of three drug loadings (10%, 20% and 30%) and five nominal particle sizes (< 250, 250, 500, 500-1000, 1000-1500 and > 1500 µm) for each active principle.

Formulations' actual particle size distributions are summarized in Table 1. In each case, particle sizes were best fitted by a normal distribution, for which the mean and standard deviation were calculated.

The formulations were prepared by mixing the polymer and active principle in a Turbula® T2C apparatus for 15 minutes at 30 rpm; processing the mixture in a Randcastle RCP0375 extruder equipped with a vertical single screw rotating at 30 rpm and with temperatures of 105, 110, 115 and 115°C on the extruder temperature control zones (the first three along the barrel, and the last one in the die); cutting extrudates (for particles >1.5 mm) and grinding them (to <1.5 mm particles) in a mortar; and sifting to obtain the five nominal size fractions. Batch size was approximately 40 grams, and mixtures mean residence time inside the extruder was about 20 minutes.

### **Characterization of the formulations**

- *Powder X-ray diffraction.* Spectra of drugs, polymer, the extrudates and the corresponding physical mixtures were recorded in a Philips PW1710 diffractometer in the  $2\Theta$  range 0-70°. Extra spectra of the 10%, 20% and 30% acetaminophen extrudates after 24 months storage under refrigeration (4-8°C) and 10% caffeine extrudate after 12 months storage in the same conditions were recorded in order to detect if a recrystallisation of any of the drugs had occurred.

- *Differential scanning calorimetry (DSC).* Was performed on a TA Instruments Q100 and thermograms of the drugs, Hybrane® H1500 and the extrudates were obtained. Approximately 2 mg of each sample were

introduced in open aluminium pans and heated from -50 to 300°C at 10°C min<sup>-1</sup>.

- *Microscopy*. SEM photomicrographs of extrudates were obtained with a Zeiss EVO<sup>®</sup> LS 15C microscope with a BQDS detector. The particle size distributions of the 30 formulations were determined by examining at least 600 particles of each formulation under an Olympus SZ-CTV stereomicroscope connected to a desktop computer via a JVC TK-S350 video camera; using PC Image VGA 24 v2.1 image analysis software, the size of each particle was recorded as the mean of four Feret diameters measured at angles of 0, 45, 90 and 135 to the horizontal axis of the monitor screen.

- *Mercury intrusion porosimetry*. The micropore volume of the extrudates was measured as in section 2.2.

- *Drug release*. Drug release profiles of the 30 studied formulations were obtained at 37°C in a Turu Grau DT-6 USP 29 type II apparatus using 900 mL of distilled water, particles samples containing the equivalent to 20 mg of the drug (200, 100 and 67 mg of particles for formulations with respectively 10, 20 and 30% of the drug), and a paddle speed of 50 rpm. Samples were dropped directly into the dissolution medium. The concentration of the drug in the dissolution media, samples of which were withdrawn at regular intervals, was determined by measurement of absorbance at 273 nm for caffeine and 243 for acetaminophen in an Agilent 8453 UV spectrophotometer. Profiles were characterized in terms of percentage of dose dissolved in 5 minutes (%D<sub>5min.</sub>), through the 0-24h dissolution efficiency (DE<sub>24h</sub>) (Khan and Rhodes, 1972) and through the dissolution rate profiles' kinetic analysis.

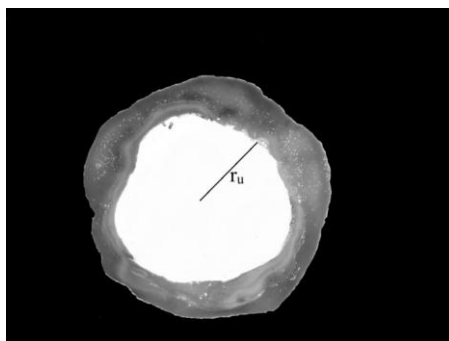
## Statistical analyses

A stepwise multiple regression analysis through SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v15 was used to estimate the effects of drug content and particle size on drug dissolution rate and to construct the corresponding surface responses.

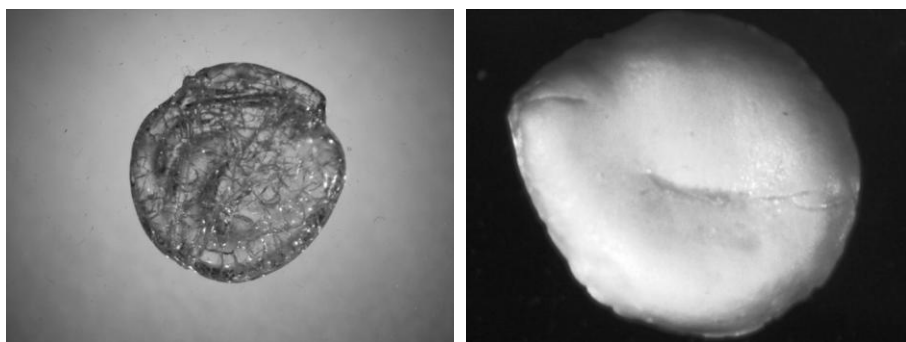
## Results and discussion

The results of the water penetration rate test on Hybrane<sup>®</sup> H1500 discs reveal a very low hydration rate. From a kinetic point of view, water penetration inside the discs (Figure 2a) follows a first order process that can be characterized through the equation:  $\ln[r_{u(mm)}]=1.913-0.010t$  ( $h$ ) ( $r=0,9970$ ). This behavior can be justified for the extremely low porosity of the extrudates ( $<0,018$  cc/g) that would make the access of water inside the discs extremely difficult. The use of the former equation offers the possibility of estimating the needed time for the complete hydration of the formulations, which could range between 1hour (for those with lowest particle size) and 16 hours (for those with highest particle size). Besides, the swelling capacity of the polymeric extrudates, around  $53.9\% \pm 2.6$ , is relatively low, compared to that obtained by other hydrophilic polymers. Figure 2b shows the changes experimented by the polymeric discs on their morphology as a consequence of the swelling process.

a)



b)

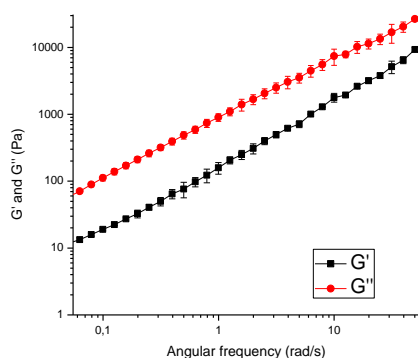


Dry

Fully  
hydrated

**Figure 2.-** Figure 2. Hybrane H1500 hydration. (a) Peripherally hydrated disc, (b) Non-hydrated and fully hydrated disc.

The analysis of the viscoelastic behavior of the previously hydrated extrudate discs highlights that this polymer does not lead to true gel formation in the whole of the range of the angular frequencies evaluated as there is a clear prevalence of the viscous component ( $G''$ ) upon the elastic one ( $G'$ ) (Figure 3).

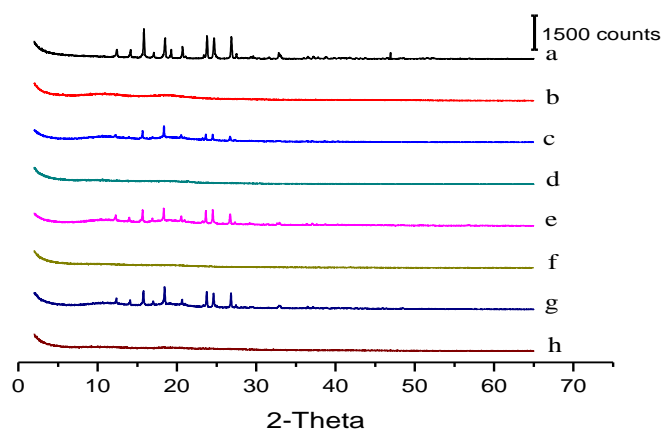


**Figure 3.-** Elastic ( $G'$ ) and viscous ( $G''$ ) moduli of Hybrane H1500 discs.

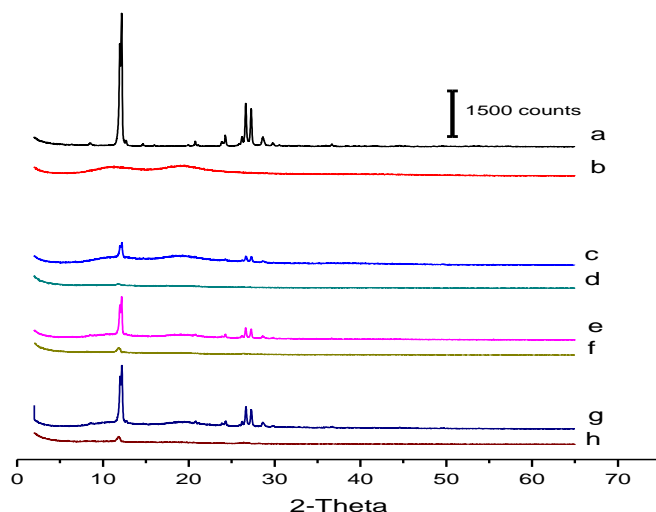
Therefore, Hybrane<sup>®</sup> H1500 extrudates experience an especially slow hydrating process as a consequence of its low porosity and show a rather weak swelling capacity that result in viscous systems and not in true gels.

None of the 30 formulations prepared and under study, whose characteristics are presented in Table 1, required the incorporation of a plasticizer (or any additional processing aid) to obtain an homogeneous extrudate of suitable properties, a fact that simplifies the composition of the formulations and the interpretation of their properties (Arwidsson et al., 1991; Crowley et al., 2007; Crowley et al., 2004). The formulations contain up to a range of 30% of the active principle, caffeine or acetaminophen. Higher drug loadings failed to be processed inside the extruder, due to the poor flowing properties of the physical mixtures of the drug and the polymer (carrier). As previously said, very high temperatures were not needed for the extrusion process, the highest being 115°C, a not too demanding temperature regarding drug thermostability. It was confirmed, by HPLC analysis, that drugs did not suffer appreciable thermal degradation during HME process (data not shown).

During characterization of the formulations, the determination of the physical state of the drugs within the polymer has been an important point. With this aim, X-ray diffraction studies were carried out upon drugs, carrier, extrudates obtained with each of the ratios drug/carrier and physical mixtures drug/carrier with identical composition to extrudates. As shown on Figure 4, the characteristic peaks of ACT have disappeared on the diffractograms of the extrudates (but not on those corresponding to the physical mixtures with the same composition), a fact that indicates that hot melt extrusion leads the drug to an amorphous state. Contrary, diffractograms of the formulations that contain CAF (Figure 5) as the active principle, show that the extrusion process provokes the transition to an amorphous state when containing 10% of the drug, keeping part of the drug in a crystalline form for higher proportions.

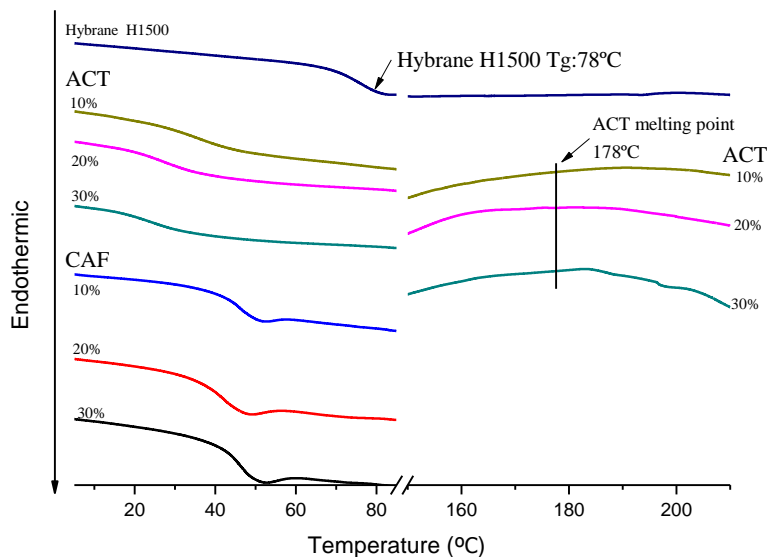


**Figure 4.** X-ray diffractograms of the indicated products: (a) Acetaminophen, (b) Hybrane H1500 (c) physical mixture 10% ACT-90%H1500, (d) 10% ACT-90%H1500 extrudate, (e) physical mixture 20% ACT-80%H1500, (f) 20% ACT-80%H1500 extrudate, (g) physical mixture 30% ACT-70%H1500, (h) 30% ACT-70%H1500 extrudate.



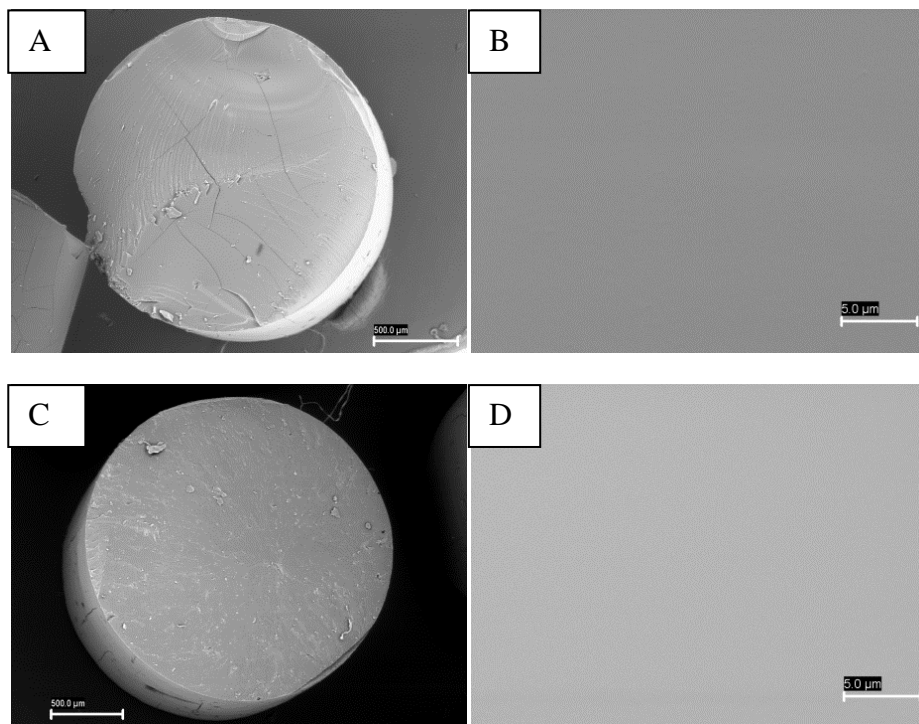
**Figure 5.-** X-ray diffractograms of the indicated products: (a) Caffeine, (b) Hybrane H1500 (c) physical mixture 10% CAF-90%H1500, (d) 10% CAF-90%H1500 extrudate, (e) physical mixture 20% CAF-80%H1500, (f) 20% CAF-80%H1500 extrudate, (g) physical mixture 30% CAF-70%H1500, (h) 30% CAF-70%H1500 extrudate.

Moreover, thermograms of the polymer, and all the extrudates were obtained and presented in Figure 6. Relative to  $T_g$ , a noticeable decrease in this temperature is observed for both drugs, fact that indicates the important plasticizer effect that drug provokes on the polymer. Also, that dispersed drug is probably forming a single phase with the carrier. ACT has a melting temperature around  $170^{\circ}\text{C}$ , and no peaks are shown on the thermograms. CAF melting temperature, around  $238^{\circ}\text{C}$ , is much higher than the one when Hybrane<sup>®</sup> H1500 thermal decomposition begins,  $\approx 200^{\circ}\text{C}$ , so the existence of peaks could not be observed.

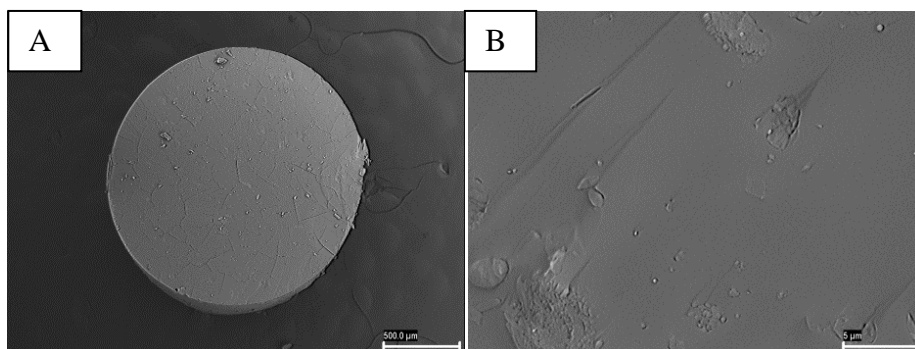


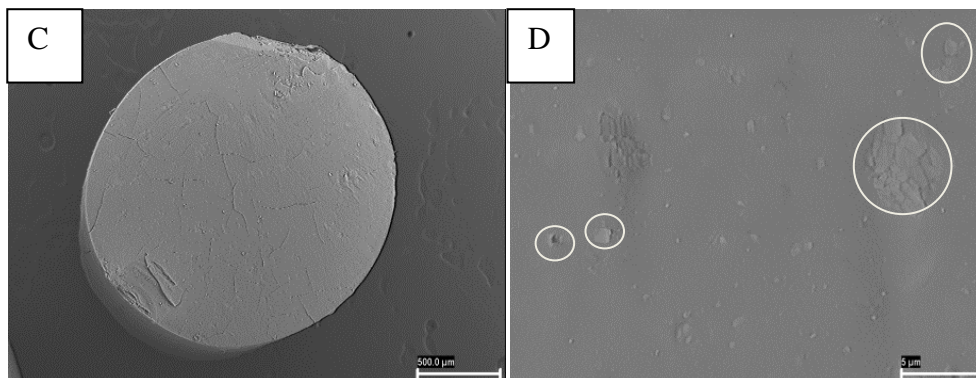
**Figure 6.-** DSC thermograms for the indicated products.

These statements are corroborated by the scanning electron photomicrographs performed on the formulations (Figures 7 and 8). ACT extrudates present a compact structure (with a very low micropore volume, similar to that obtained for the extrudate discs, and in all cases, less than 0.016cc/g) and no visible crystals on the surface. However, those extrudates containing CAF also present a compact structure, but with appreciable particles of the drug on their surface, due to its incomplete dispersion within the carrier when the drug content was above 10%.



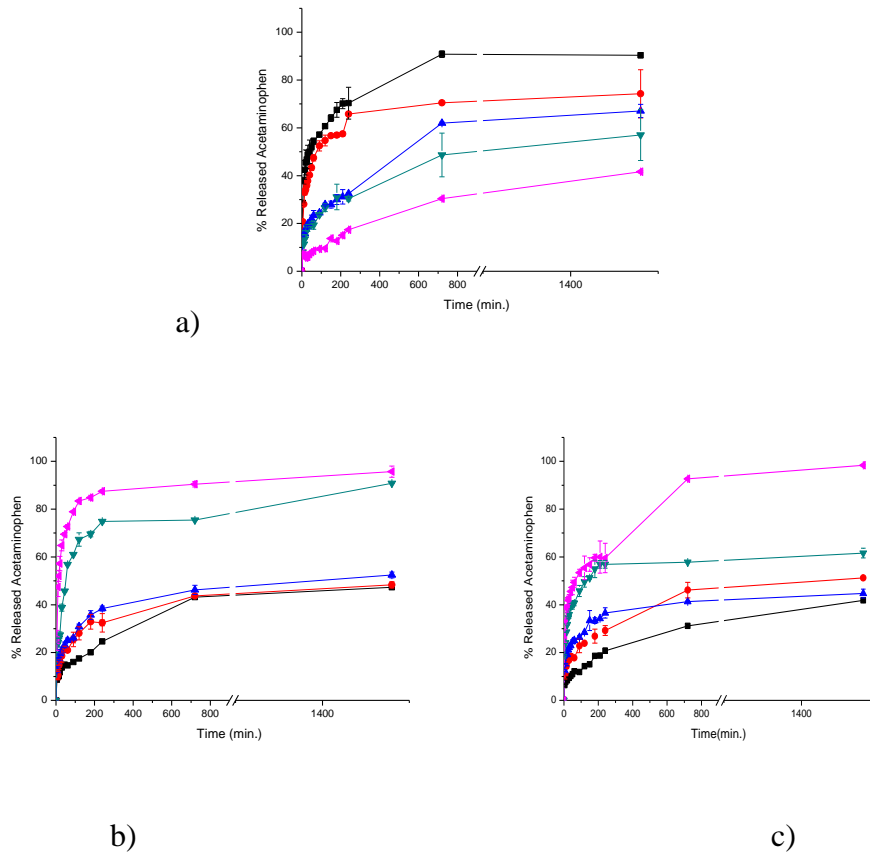
**Figure 7.** SEM photomicrographs of cross-sections of extrudates. 90:10 (A) and 70:30 (C) Hybrane H1500:ACT and details of the surface of particles of these extrudates (B and D respectively).



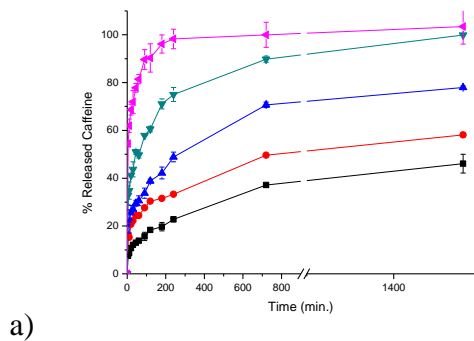


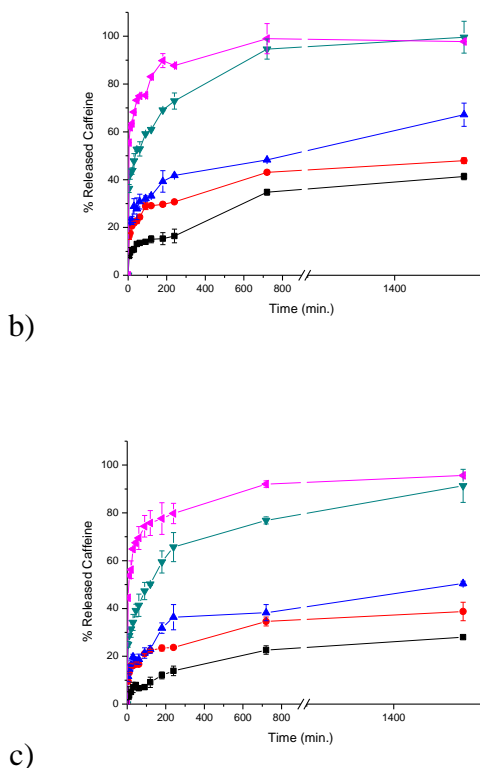
**Figure 8.** SEM photomicrographs of cross-sections of extrudates. 90:10 (A) and 70:30 (C) Hybrane H1500:CAF and details of the surface of particles of these extrudates (B and D respectively).

In Figures 9 and 10 the mean dissolution curves of ACT and CAF are presented for the 30 formulations under study. Samples were initially directly dropped into dissolution medium and floated for a short period of time. Afterwards, they sank and dispersed, despite a very small quantity remained on the surface. As it can be observed, for both drugs, a wide range of dissolution profiles have been obtained, thus being able to highlight that, in some formulations, the dissolution process is not completed within 24 hours. This fact shows that Hybrane<sup>®</sup> H1500 extrudates lead to high efficacy retention systems, even for remarkable water-soluble drugs such as CAF. It is important to remark that pH of dissolution medium was measured all through the dissolution process changing from 6,30 to 6,80 in the case of ACT, and from 6,46 to 6,90 in the case of CAF. This ranges are low enough and should not affect noticeably drug solubility nor drug dissolution rate.



**Figure 9.-** Cumulative ACT dissolution curves for: (a) 10%ACT-90%H1500; (b) 20% ACT-80%H1500; (c) 30% ACT-70%H1500.  $\blacktriangleleft<250\mu\text{m}$ ,  $\blacktriangledown 250-500\mu\text{m}$ ,  $\blacktriangleup 500-1000\mu\text{m}$ ,  $\bullet 1000-1500\mu\text{m}$ ,  $\blacksquare >1500\mu\text{m}$ .

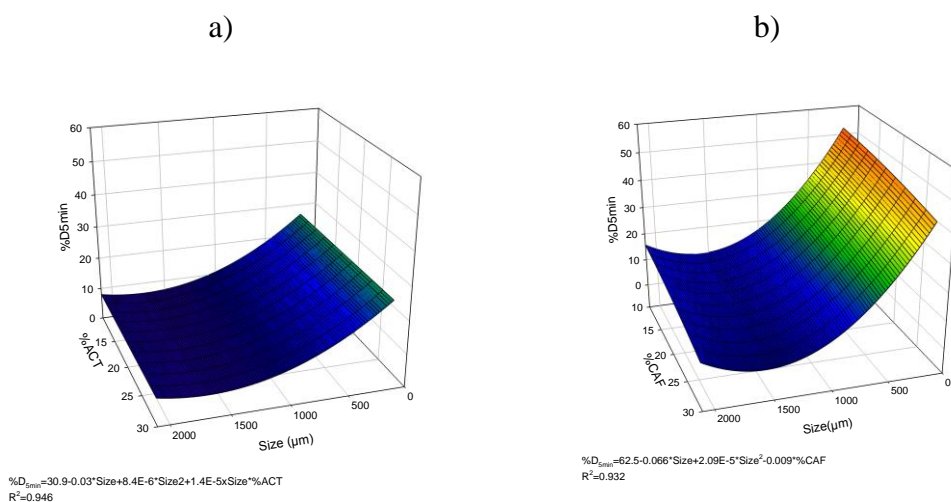




**Figure 10.-** Cumulative CAF dissolution curves for: (a) 10%CAF-90%H1500; (b) 20% CAF-80%H1500; (c) 30% CAF-70%H1500.  $\blacktriangleleft$ <math><250\mu\text{m}</math>,  $\blacktriangledown$ 250-500 $\mu\text{m}$ ,  $\blacktriangleup$ 500-1000 $\mu\text{m}$ ,  $\bullet$ 1000-1500 $\mu\text{m}$ ,  $\blacksquare$ >1500 $\mu\text{m}$ .

In a first approach, dissolution profiles were characterized in terms of percentage of dissolved dose in 5 minutes ( $\%D_{5\text{min}}$ ), as a measure of the formulations burst effect, and through the 0-24h dissolution efficiency, as a measure of the global drug release rate. Referring to  $\%D_{5\text{min}}$  (Table 1, Figure 11), the importance of the initial drug release should be pointed out, which mostly depends on the extrudates particle size. The effect of the drug content was only noticeable for CAF extrudates and a progressive reduction of the  $\%D_{5\text{min}}$  value was observed when the proportion of drug was increased. This

behaviour could be attributed to the CAF crystals inside the extrudates containing 20%, and, especially, 30% of the drug. Additionally, it is interesting to point out that if it is assumed that extrudate particles are spherically perfect, it can be estimated that the CAF dose immediately released corresponded to a superficial film of the extrudate particles of  $18.4 \pm 2.7 \mu\text{m}$  thickness whereas, for ACT particles, film thickness was slightly smaller,  $13.7 \pm 4.3 \mu\text{m}$ . Higher CAF water-solubility, and a small amount of water to penetrate inside the extrudates' structure would justify this difference.



**Figure 11.-** Response surface for %D5min: (a) Acetaminophen and (b) Caffeine.

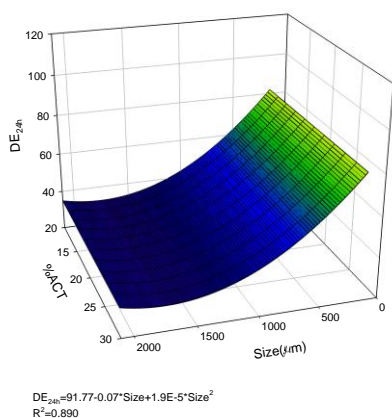
On the other hand, the response surface of  $DE_{24\text{h}}$  parameter (Figure 12), shows its strong dependence with respect to the extrudate particle size and, again, a significant quantitatively less important dependence of the drug proportion incorporated into the extrudates for the formulations containing CAF. Furthermore, the comparison between the surface responses of the

extrudates containing ACT with respect to those containing CAF, reveal that the differences among  $DE_{24h}$  values decreased when the particle size increases, until almost disappearing, for the largest particles. This fact suggests that changes in the mechanism are responsible for drug release control, linked to the extrudate particle size, which will be further commented upon later.

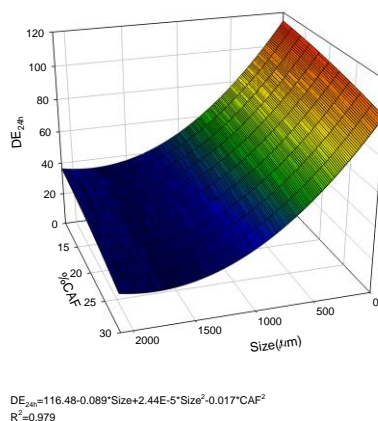
In a second approach for characterizing the dissolution rates, a kinetic analysis of ACT and CAF dissolution profiles was carried out. In this respect, it should be pointed out that, for both drugs, dissolution profiles are widely variable and it is not easy to adjust the predictable reference kinetic models for this type of system to them. This issue should be attributable to the fact that the small particle size does not allow a stabilization of the drug release mechanism, summed up with the particle agglomeration phenomena observable on the dissolution rate tests, mostly for the smallest sized particles. However, dissolution profiles from the largest sized particles are adjusted adequately by Higuchi's kinetic for spherical matrices (Higuchi, 1963, Husson et al., 1991) as is reported on Table 2, which suggests that the drug release process is regulated by its diffusion through the polymeric hydrated structure. Obtained values for the Higuchi's kinetic rate constant (Table 2) are similar for both drugs, in accordance with those observed on the  $DE_{24h}$  parameter response surface (Figure 12). That is to say, when the extrudates particle size increases, drug release rate becomes more dependent on the drug diffusion and less on its water-solubility, which indicates the progressive establishment of the above mentioned drug release mechanism. These results, at first, contrast with ACT release profiles obtained by Suttiruengwong et al. (2009) from ACT-Hybrane H1500 microparticles prepared by the solvent evaporation technique, characterized as biphasic. Nevertheless, the presence of ACT crystals in the microparticles with the

highest drug content and the lack of data of microparticle size and porosity make the comparison between the results of Suttiruengwong et al. (2009) and those of our extrudates difficult.

a)



b)

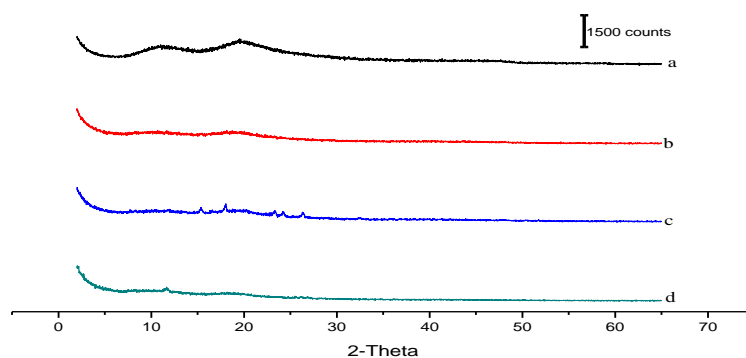


**Figure 12.-** Response surface for DE24h: (a) Acetaminophen and (b) Caffeine.

Furthermore, the reduction of the values of Higuchi's kinetic constant when the proportion of CAF increased in the extrudates could be caused by the rising presence of crystals that slow down the global release process as a consequence of the, previously commented upon, limited water volume able to penetrate inside the extrudates.

Finally, the physical stability of the extrudates after 24 months storage for ACT and 12 months storage for CAF should be noted. Samples of the extrudates where initially the drug was completely dispersed (10%, 20% and 30% ACT and 10% CAF extrudates) were analyzed to test if recrystallization had occurred during storage. X-ray diffraction spectra results show there is

no evidence of the formation of new crystals inside the extrudates except for the 30% ACT extrudate where a minimal presence of the characteristic peaks of ACT seem to sprout (Figure 13).



**Figure 13.** X-ray diffractograms of the indicated products: (a) 12 months stored 10% ACT-90% H1500 extrudate; (b) 12 months stored 20% ACT-80% H1500 extrudate; (c) 12 months stored 30% ACT-70% H1500 extrudate; (d) 12 months stored 10% CAF-90% H1500 extrudate.

In conclusion, hot melt extrusion on hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> H1500 leads to extrudate particles containing ACT or CAF with no need for other processing aids like plasticizers and using temperatures not exceeding 115°C. These extrudates permit a wide variety of drug dissolution rates to be obtained depending on the extrudate particle size, and, at a much lower extent, on the solubility of the drug for the smallest size particles and on the proportion of drug incorporated for the particles containing CAF. Dissolution profiles kinetic analysis suggest that the control release mechanism is the diffusion of the drug through the hydrated structure of the

Hybrane<sup>®</sup> H1500 matrices when the particle size is the largest, that is to say, 1.5-2.0 mm.

## **Aknowledgements**

This work was supported by grant 07CSA006203PR from the Xunta de Galicia (Spain).

## References

Arwidsson, H., Hjelstuen, O., Ingason, D., Graffner, C., 1991. Properties of ethyl cellulose films for extended release. Part 2. Influence of plasticizer content and coalescence conditions when using aqueous dispersions. *Acta Pharm. Nord.* 3, 65–70.

Brouwers, J.R.B.J., 1996. Advanced and controlled drug delivery systems in clinical disease management. *Pharm. World Sci.* 18, 153-162.

Chandrikapure, P.L. Wadher, K.J. Umekar M.J., 2011. Hot melt Coating Techniques in Sustained Release Formulations and Evaluation of Water soluble Drugs. *Int. J. Pham. Bio Sci.* 2, 273-282.

Crowley, M.M., Schoroeder, B. Fredersdorf A., Obara S., Talarico M., Kucera S., McGinity J.W., 2004. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.* 269, 509-522.

Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Battu, S.K., McGinity, J.W., Martin, C., 2007 Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33, 909-926.

Higuchi, T., 1963. Mechanism of sustained-action medication. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145-1149.

Husson, I., Leclerc, B., Splenlehauer, G., Veillard, M. Courazze, G., 1991. Modelling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane. *J. Controlled Release*. 17, 163-174.

Khan, K.A., Rhodes, C.T., 1972. Effect of compaction pressure on dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm. Acta Helv.* 47, 594–607.

Mallepally, R.R., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Klee-Laquai, S.K., Hills, G., 2009. Enzymatic degradation of hyperbranched polyesters. *J. Appl. Polym. Sci.* 112, 1873-1881.

Maniruzzaman, M., Boateng, J.S., Snowden. M.J., Douroumis, D., 2012. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRN Pharmaceutics*. 2012, 436763.

Patwekar, S.L., Baramade, M.K., 2012. Controlled release approach to novel multiparticulate drug delivery system. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4, 757-763.

Rahman, A., Ahuja, A., Baboota, S., Bali, V., Saigal, N, Ali, J., 2009. Recent advances in pelletization technique for oral drug delivery: A Review. *Curr. Drug Deliv.* 6, 122-129.

Ravina-Eirin, E., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2013. Utility of the hyperbranched polymer Hybrane<sup>®</sup> S1200 for production of instant-release particles by hot-melt extrusion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39, 1107-1112.

Repka, M. A, Battu, S.K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C., McGinity, J.W., 2007. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 33, 1043-1057.

Sarode, A. L., Sandhu, H., Shah, N., Malick, W., Zia, H., 2013. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 48, 371-384.

Schilling, S.U., Shah, N.H., 2010. Properties of melt extruded enteric matrix pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74, 352-361.

Thommes, M., Ely, D.R., Caravajal, M.T., Pinal, R., 2011. Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions. *Mol. Pharm.* 8, 727-735.

Seiler, M., 2006. Hyperbranched polymers: Phase Behavior and new applications in the field of chemical engineering. *Fluid Phase Equilib.*, 241, 155-174.

Suttiruengwong, S., Roelker, J., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Lüderitz, L., Pérez de Diego, Y., Janses, P.J., 2006. Hyperbranched polymers as drug carriers: Microencapsulation and release kinetics. *Pharm. Dev. Tech.*, 11, 55-70.

Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., Shakesheff, K.M, 1999. Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chem. Rev.* 99, 3181-3198.



## **4. Discusi3n general**



De acuerdo con los objetivos declarados en el Capítulo 2 de esta memoria, el presente estudio se ha dirigido a evaluar las posibilidades que ofrecen dos variedades poliméricas hiperramificadas, del grupo de las poliesteramidas, como agentes portadores en procesos de extrusión por fusión, con el fin de obtener sistemas multiparticulares de estructura matricial, de liberación inmediata para fármacos poco hidrosolubles y de liberación controlada para fármacos de marcada hidrosolubilidad.

## **4.1 Sistemas de liberación inmediata**

Para el desarrollo de la primera etapa del estudio, centrada en el diseño de sistemas de liberación inmediata, se seleccionó la variedad polimérica Hybrane S1200, soluble en agua y con una temperatura de transición vítrea especialmente reducida (45°C).

Las pruebas preliminares llevadas a cabo permitieron poner de manifiesto que esta poliesteramida posibilita una fácil extrusión por fusión de sus mezclas con diversos fármacos de reducida hidrosolubilidad, sin

necesidad de incorporar agentes plastificantes y a temperaturas no superiores a 90°C. La no necesidad de añadir otras sustancias auxiliares a las mezclas fármaco-portador, simplifica considerablemente la formulación y la caracterización de este tipo de sistemas (Arwidsson y col., 1991; Crowley y col., 2004; 2007). Por otra parte, la posibilidad de llevar a cabo la extrusión a temperaturas relativamente bajas, hace compatible la aplicación de esta técnica con una amplia variedad de fármacos.

Otro aspecto destacable del Hybrane S1200, como agente portador, es que permite la incorporación a los extruidos de proporciones de fármaco claramente superiores a las que se consiguen a través de otros procedimientos útiles para la dispersión de fármacos en este tipo de polímeros, como el de evaporación de disolvente (Suttiruengwong y col., 2006), ya que la limitación de la proporción de fármaco incorporado a los extruidos proviene de que las propiedades de flujo de las mezclas fármaco-portador se tornen deficientes e impidan una extrusión homogénea.

Para el estudio, se seleccionaron cuatro fármacos (hidroclorotiazida, prednisolona, nifedipino y ketoconazol) cuyas principales características físico-químicas se han condensado en la Tabla 4.1 (ALOGPS Database).

**Tabla 4.1.-** Algunas características físico-químicas de los fármacos seleccionados para esta etapa del estudio.

Fármaco	Solubilidad en agua a 25°C	Coefficiente de reparto	pKa
Hidroclorotiazida	722 mg/L	-0,07	7,9 - 9,2
Prednisolona	223 mg/L	1,62	12,6
Nifedipino	9,3 mg/L*	1,82	5,3
Ketoconazol	17,7 mg/L*	4,35	6,5 - 2,9

\*Valores predichos sobre bases teóricas

Un aspecto al que, lógicamente, se ha prestado una especial atención es el relativo a la caracterización de la naturaleza y del grado de dispersión del fármaco en el seno del polímero, producido como consecuencia de la extrusión de las mezclas. Para ello, la aplicación de las técnicas de difracción de rayos X, de calorimetría diferencial de barrido y de microscopía electrónica de barrido, resulta esencial.

En la Tabla 4.2 se han resumido los resultados obtenidos en la caracterización física de los extruidos obtenidos con los cuatro fármacos seleccionados para esta etapa del estudio.

**Tabla 4.2.-** Algunas características físicas de los extruidos evaluados en esta etapa del estudio.

Fármaco	Proporción Fármaco/ portador (%)	Tg extruido (°C)	Presencia de fármaco cristalino en extruido
Hidroclorotiazida	10%	48,50	No
	20%	49,27	No
Prednisolona	10%	37,40	≈No
	20%	36,31	Si
Nifedipino	10%	37,13	No
Ketoconazol	10%	33,40	No

Para cada uno de los fármacos seleccionados, se proyectó un estudio experimental encaminado a evaluar la utilidad de los extruidos como formulaciones multiparticulares, que permitan una rápida disolución del fármaco. El estudio se desarrolló de acuerdo con un diseño factorial para las dos variables (proporción de fármaco y tamaño de partícula de los extruidos) que, en principio, deben tener una mayor incidencia sobre la velocidad de

liberación del fármaco. El número de niveles de la primera de estas variables se estableció como intervalos del 10% en las proporciones de las mezclas fármaco-portador que pueden ser adecuadamente extruidas. En cuanto al tamaño de partículas de los extruidos, se establecieron cuatro intervalos (<250  $\mu\text{m}$ , 250-500  $\mu\text{m}$ , 500-1000  $\mu\text{m}$  y >1000  $\mu\text{m}$ ) tratando de cubrir la totalidad del intervalo de tamaños considerado característico de los sistemas multiparticulares.

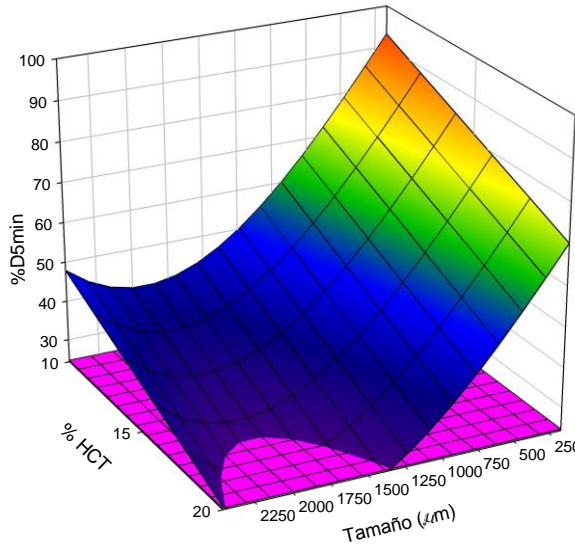
#### **4.1.1 Formulaciones con hidrocortizida (HCT).**

Como se deduce de la observación de la Tabla 4.2, en los extruidos de HCT, el fármaco no se encuentra en forma cristalina, incluso cuando su proporción es del 20%. Los espectros de difracción de rayos X (Figuras 2A y 2B, página 70) son concluyentes al respecto. Sin embargo, no es posible afirmar que los extruidos de HCT-Hybrane S1200 estén constituidos por una sola fase ya que la incorporación del fármaco a los mismos no provoca cambios significativos en la  $T_g$  del polímero (Kalogeris, 2011).

Por otra parte, los resultados de la aplicación de la técnica de IR pusieron de manifiesto que la interacción fármaco-portador se limita a la formación de uniones de hidrógeno entre los grupos C=O del polímero y N-H del fármaco, uniones más débiles que las observadas previamente entre el Hybrane S1200 y el antidiabético glimepirida (Figura 4, página 72) (Reven y col., 2010). Por último, en los estudios preliminares, se descartó la degradación química de la HCT a consecuencia del proceso de extrusión por fusión (Figura 5, página 73).

En la figura 6 (páginas 74 y 75) se han recogido los perfiles de disolución de HCT a partir de las ocho formulaciones evaluadas que, en una

primera aproximación, ponen de manifiesto que, en cualquiera de ellas, la velocidad de disolución del diurético es superior a la del fármaco puro; es decir, evidencian la utilidad de esta aproximación. No obstante, se observan diferencias apreciables entre las distintas formulaciones. Para cuantificar los efectos de las dos variables bajo estudio (proporción fármaco-portador y tamaño de las partículas de los extruidos) sobre la velocidad de disolución de HCT, se seleccionó -teniendo en cuenta el objetivo a alcanzar con este tipo de formulaciones- como parámetro, el porcentaje de la dosis de fármaco disuelto en 5 minutos. La superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Figura 7, página 76) muestra claramente la magnitud de los efectos de cada una de estas variables. Por otra parte, la amplia variedad de combinaciones que conducen a una liberación de HCT más rápida que la observada para el fármaco puro resulta patente en la figura 4.1.



**Figura 4.1-** Superficie de respuesta correspondiente al parámetro  $\%D_5$  para las formulaciones de HCT evaluadas. El plano inferior representa el  $\%D_5$  de la misma dosis del fármaco puro.

Es importante destacar que la reducida Tg, tanto de la variedad polimérica utilizada como la de sus extruidos con HCT, determinan una difícil manipulación de este tipo de formulaciones, cuyas partículas muestran una notable adhesividad cuando experimentan incrementos, incluso modestos, de la temperatura. Para obviar este problema, la mezcla a partes iguales de las partículas de los extruidos con celulosa microcristalina, los convierte en productos de muy fácil manejo y, aspecto muy importante, no afecta a la velocidad de disolución de HCT (Figura 8, página 77).

Finalmente, la estabilidad física y química (Rajesh, 2010) de este tipo de formulaciones, referida a posibles procesos de recristalización del fármaco en los extruidos, fue comprobada mediante estudios de difracción de rayos X, aplicados sobre partículas de extruido almacenadas durante 18 meses (Figura 2B, página 70).

#### **4.1.2 Formulaciones con prednisolona (PRD).**

La selección de la prednisolona para esta etapa del estudio corresponde al objetivo de evaluar las características de este tipo de formulaciones cuando el fármaco permanece, al menos parcialmente, en forma cristalina en los extruidos.

Como se recoge en la Tabla 4.2 y como indican claramente los espectros de difracción de rayos X (Figura 1, página 90), el proceso de extrusión transforma hasta, aproximadamente, un 10% de fármaco a forma no cristalina. Por ello, en el extruido que contiene un 20% de prednisolona, alrededor del 11,2% del fármaco (Ricou y col., 2005) permanece en forma cristalina. Además, las fotomicrografías de microscopía electrónica de barrido revelan que las partículas de prednisolona micronizada se concentran

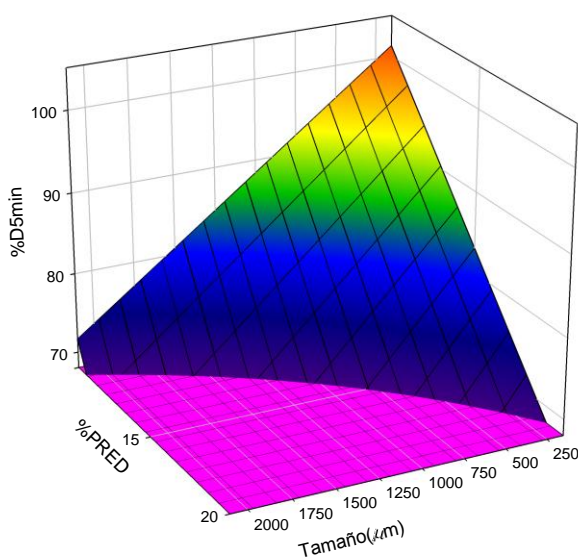
en la superficie externa del extruido que incorpora la proporción de fármaco más elevada (Figura 2, página 91).

Por otra parte, los termogramas de DSC (Figura 3, página 92) muestran una apreciable reducción (y de magnitud similar) de los valores de Tg del Hybrane S1200 a consecuencia de la incorporación, a través de la extrusión por fusión, de un 10 y de un 20% del fármaco (recuérdese que la cantidad de fármaco no cristalino se sitúa, para ambas proporciones, en torno al 10%), lo que sugiere que el fármaco no cristalino origina un sistema monofásico en el seno del polímero.

Las curvas de disolución (Figuras 4 y 5, página 93) muestran que, para las formulaciones que contienen un 10% de prednisolona, la velocidad de disolución es muy elevada, incluso con las partículas de mayor tamaño, que en todos los casos superan la observada para el fármaco puro. A ello contribuye el fuerte grado de dispersión de la prednisolona en el polímero, y la reducción en el valor de Tg, ya comentada, que provoca la dispersión de ésta. En cambio, para las formulaciones que incorporan un 20% del fármaco, se manifiesta una fuerte dependencia de la velocidad de disolución respecto del tamaño de las partículas de extruido, de forma que, únicamente, con las partículas menores de 250  $\mu\text{m}$  se supera la velocidad de disolución del fármaco puro. Este efecto tan marcado del tamaño de las partículas de extruido podría atribuirse a que los cristales de prednisolona concentrados en la superficie externa del extruido ralentizan la penetración del medio de disolución. Además, a medida que se reduce el tamaño de las partículas del extruido, va desapareciendo este problema, no sólo por el incremento de la superficie específica de las formulaciones, sino porque la pulverización del extruido crea nuevas superficies de su interior, en el que no se encuentran acumulados cristales del fármaco hidrofóbico, lo que facilita la penetración

del medio acuoso en las partículas de extruido y, en última instancia, la disolución del polímero y de la prednisolona.

En la (Figura 6, página 94) se ven claramente reflejados estos efectos sobre el valor del parámetro  $D_{5min}$  y en la Figura 4.2 se delimitan las combinaciones de las dos variables bajo estudio que conducen a superar la velocidad de disolución del fármaco puro.



**Figura 4.2-** Superficie de respuesta correspondiente al parámetro  $\%D_5$  para las formulaciones de PRD evaluadas. El plano inferior representa el  $\%D_5$  de la misma dosis del fármaco puro.

### 4.1.3 Formulaciones con nifedipino (NIF) o con ketoconazol (KET)

La idea inicial de incluir nifedipino y ketoconazol en extruidos con Hybrane S1200 era extender la evaluación del campo de utilidad de esta aproximación tecnológica para acelerar la velocidad de disolución de

fármacos de hidrosolubilidad especialmente reducida. La extrusión de estos dos nuevos fármacos no plantea problemas reseñables en cuanto a que mantienen la no necesidad de incorporación de otras sustancias auxiliares y se puede llevar a cabo a temperaturas no superiores a 90°C. Además, la caracterización física de los extruidos a través de estudios de difracción de rayos X (Figuras 1 y 2, página 107) y de DSC (Figura 3, página 108), permiten afirmar que ambos fármacos en proporción de 10% (única evaluada), dan lugar a sistemas monofásicos.

A pesar de la normalidad "presagiada" por los datos de extrusión y de caracterización de los extruidos, los resultados de los estudios de disolución fueron sorprendentes: no liberación de nifedipino (Figura 4, página 109) y liberación parcial ( $\approx 60\%$  de la dosis) de ketoconazol (Figura 5, página 109). Estos hechos se acompañaron de la formación de cierta turbidez en el medio de disolución (que produce un efecto muy similar al efecto Tyndall en sistemas coloidales), hecho también sorprendente si se tiene en cuenta la hidrosolubilidad del portador.

Para analizar estos hechos, se procedió a la separación del "precipitado", responsable de la turbidez observada en el medio de disolución, por filtración a través de una membrana de 0,22 $\mu\text{m}$ , que la eliminó de forma completa, y al análisis por microscopía electrónica de barrido del precipitado retenido sobre la superficie del filtro que, como puede observarse (Figuras 6 y 7, página 110) está compuesto por una especie de pequeñas vesículas de tamaño próximo al coloidal.

Los datos comentados en los párrafos anteriores son indicativos de la existencia de una interacción de tipo químico, desencadenada o favorecida por el contacto íntimo fármaco-portador que tiene lugar en las condiciones

"forzadas" de presión y temperatura del proceso de extrusión, interacción cuya existencia y características se discuten a continuación.

Las características físico-químicas de los cuatro fármacos incorporados a los extruidos de Hybrane S1200 indican que NIF y KET presentan valores de pKa claramente menores que HCT y PRD (Tabla 4.1) (Todeshini y Consonni, 2008).

Por otra parte, la variedad polimérica utilizada como portador pertenece al grupo de las poliesteramidas y cuenta con grupos hidroxilo (Figura 9, página 112) que juegan un papel clave en su perfil de solubilidad. Además, es conocida la estabilidad hidrolítica del Hybrane S1200 en el intervalo 5-9 de pH por lo que los grupos éster y amida de su estructura deben permanecer inalterados en las condiciones experimentales de disolución (agua destilada, pH: 6,3-6,9).

Los grupos hidroxilo de la molécula Hybrane S1200 son secundarios y determinan que se comporte como base de Lewis, por lo que su protonación daría lugar a iones alquil oxonio que, a través de una reacción de eliminación de los grupos hidroxilo secundarios, produciría la consiguiente modificación de su naturaleza polar (Figura 10, página 114).

Aunque los resultados de los análisis de IR y de  $^1\text{H-NMR}$  no fueron concluyentes a la hora de confirmar estas hipótesis, la espectrometría de masas aporta evidencias de que el proceso de extrusión con fármacos de pKa ácidos afecta a la estructura polimérica. Así, los espectros de masas del polímero, del polímero extruido y del extruido polímero-HCT (fármaco para el que no se produce este tipo de interacción) son idénticos. Sin embargo, el espectro de masas del extruido polímero-NIF es diferente a los anteriores, no sólo en el pico del ion molecular, sino también en todos los picos de

fragmentación subsiguientes (Figura 11, página 115). Este hecho ratifica la existencia de una reacción de eliminación durante la extrusión del Hybrane S1200 con un fármaco, como NIF, de carácter ácido.

Esta modificación de la estructura del polímero que, como se ha indicado, revertiría su naturaleza polar, podría dar lugar a la formación de agregados estables o de vesículas que "encapsularían" a un fármaco, como NIF, marcadamente lipofílico, dificultando o impidiendo su liberación.

La justificación del comportamiento del KET (Skiba y col., 2000) resulta un poco más compleja, ya que se trata de un compuesto dibásico con valores de pKa de 6,5 y 2,9, con un peso molecular mayor que el de NIF, dos centros estereogénicos y varios heterociclos en su estructura. El KET contiene dos centros básicos, los átomos de nitrógeno de los heterociclos de piperazina e imidazol (Figura 12, página 117), cuyos equilibrios protolíticos han sido ampliamente estudiados por Vojic y col. (2005) quienes proponen la formación de  $BH^+$  y de  $BH^{2+}$  como consecuencia de la protonación consecutiva de los centros básicos de imidazol y piperacina (Figura 12, página 117). Durante la extrusión, los grupos hidroxilo del polímero podrían proporcionar los protones requeridos para la protonación, de manera que el perfil ácido de  $BH^+$  suministraría las condiciones para iniciar la reacción de eliminación en la molécula del polímero. En el equilibrio, las dos especies protonadas constituirían una fracción importante ( $\approx 60\%$ ) y serían liberadas de los extruidos. En cambio, la fracción neutra de KET ( $\approx 30\%$ ), muy poco soluble, precipitaría o quedaría atrapada en el entorno lipofílico del polímero. La hipótesis de la precipitación resulta menos probable a la luz de la solubilidad en agua de KET y de la formación de vesículas en el medio de disolución.

Es decir, la utilidad del Hybrane S1200 como portador, en procesos de extrusión por fusión, para dar lugar a formulaciones multiparticulares de estructura matricial de liberación inmediata, está muy limitada para fármacos de carácter ácido o, en general, con valores de pKa inferiores a  $\approx 7$ . Esta limitación tiene su origen en que, durante la extrusión, se desencadenan reacciones de eliminación que afectan a los grupos hidroxilo secundarios que comunican el necesario carácter polar e hidrosolubilidad a la molécula polimérica.

## **4.2 Sistemas de liberación controlada**

Una de las dificultades que encuentra el desarrollo de sistemas multiparticulares de cesión controlada de estructura matricial (no recubiertos) es conseguir una retención eficaz del fármaco durante el período de liberación previsto. Esta dificultad adquiere una mayor relevancia si se trata de incorporar a las partículas proporciones elevadas de fármacos de notable hidrosolubilidad. Partiendo de estos hechos, el objetivo de esta etapa del estudio es evaluar las posibilidades que ofrece la combinación polímero hiperramificado-extrusión por fusión para obviar las dificultades indicadas y lograr un control eficaz del proceso de liberación de principio activo.

Para esta etapa del estudio se seleccionó la variedad polimérica Hybrane H1500, una poliesteramida hiperramificada insoluble en agua con una temperatura de transición vítrea de  $78^{\circ}\text{C}$ , que permite llevar a cabo la extrusión a temperaturas máximas de  $115^{\circ}\text{C}$  que, en la aplicación de esta técnica, pueden considerarse moderadas (Repka y col., 2007).

Los dos fármacos seleccionados para incorporar a los extruidos, paracetamol y cafeína, tienen una marcada, pero diferente, hidrosolubilidad

(Yalkowsky y Dannefesser, 1992). Sus características físico-químicas de mayor relevancia para el estudio se presentan en la Tabla 4.3.

**Tabla 4.3.** Algunas propiedades físico-químicas de los fármacos seleccionados para esta etapa del estudio.

Fármaco	Solubilidad en agua a 25°C	Coefficiente de reparto	pKa
Paracetamol	14 mg/mL	0,46	9,38
Cafeína	22 mg/mL	-0,07	10,40

Al igual que la variedad hiperramificada hidrosoluble utilizada como portador para sistemas de liberación inmediata, el Hybrane H1500 permite una fácil extrusión por fusión de sus mezclas con paracetamol o cafeína, sin necesidad de incorporar otras sustancias auxiliares, en especial agentes plastificantes, y posibilita la incorporación de hasta una 30% de cualquiera de los fármacos. Como se ha indicado, la extrusión se llevó a cabo a temperaturas no superiores a 115°C, compatibles con numerosos fármacos. Por otra parte, la termoestabilidad de paracetamol y cafeína frente al ciclo de extrusión fue confirmada por HPLC.

En la siguiente tabla (Tabla 4.4) se presentan algunas características físicas de interés de los extruidos obtenidos con cada uno de los fármacos seleccionados, que son el resultado de la aplicación de técnicas de difracción de rayos X (Figuras 4 y 5, páginas 137-138), calorimetría diferencial de barrido (Figura 6, página 139) y porosimetría de intrusión de mercurio.

**Tabla 4.4.-** Caracterización física de los extruidos evaluados en esta etapa del estudio.

Fármaco	Proporción Fármaco/ portador (%)	Tg extruidos (°C)	Presencia de fármaco cristalino en extruido
Paracetamol	10%	35,32	No
	20%	26,93	No
	30%	24,45	No
Cafeína	10%	46,20	No
	20%	42,41	Si
	30%	36,43	Si

Estos datos indican que, a diferencia de lo que ocurre con los extruidos de paracetamol, una parte de la cafeína permanece en estado cristalino cuando la proporción de fármaco supera el 10%. Adicionalmente, las reducciones que experimenta la Tg del polímero a consecuencia de la incorporación de cualquiera de los fármacos, sugieren que el fármaco no cristalino da lugar a un sistema monofásico en el seno del polímero, como consecuencia de la extrusión.

Dado que la variedad polimérica H1500 no es soluble en agua, se ha pretendido prestar una atención especial a la evaluación de sus características de hidratación, utilizando para ello discos de 13,6 mm de diámetro del extruido polimérico. Los resultados de esta caracterización se pueden resumir en los tres puntos que se explicitan a continuación:

- Lento proceso de hidratación, consecuencia de la reducida porosidad de los discos de extruido ( $<0,018 \text{ cm}^3/\text{g}$ ). Tiempo estimado de hidratación de

1h para partículas de  $<250 \mu\text{m}$  de diámetro y de 16 horas para las de mayor tamaño ( $>1500 \mu\text{m}$ ) (Figura 2, página 135).

- Reducida capacidad de hinchamiento (53,9%), si se compara con la exhibida por otros polímeros hidrofílicos .

- No da lugar a la formación de verdaderos geles, ya que el comportamiento viscoelástico del polímero hidratado muestra, en el amplio intervalo de frecuencias angulares evaluado, una clara prevalencia del componente viscoso sobre el elástico (Figura 3, página 136).

Nuevamente, los estudios encaminados a evaluar la utilidad de los extruidos como sistemas multiparticulares de cesión controlada, se llevaron a cabo siguiendo la estructura de un diseño factorial completo para las dos variables que, en principio, deben condicionar de manera más clara sus propiedades: proporción de fármaco (a tres niveles) y tamaño de las partículas de los extruidos (a cinco niveles).

En las Figuras 9 y 10, (páginas 142-143 ) se muestran los perfiles de disolución de paracetamol o de cafeína obtenidos a partir de las 30 formulaciones seleccionadas para el estudio. Además del amplio abanico de velocidades de cesión que ofrece esta aproximación para cualquiera de los fármacos utilizados, es importante destacar que para algunas formulaciones el proceso de disolución no se completa en 24 horas, lo que garantiza una suficiente capacidad de retención de fármaco de este tipo de sistemas.

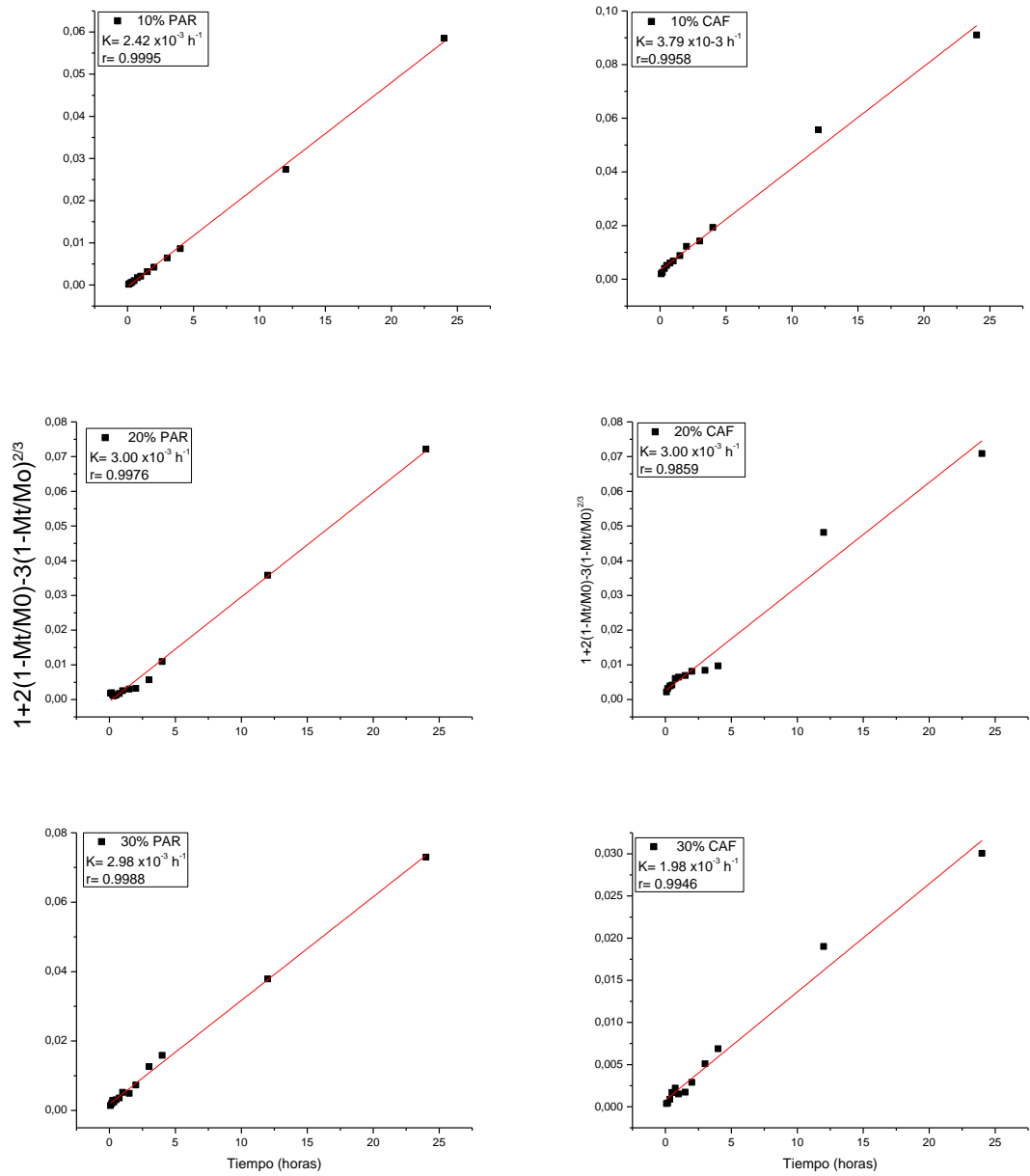
Para la cuantificación de los efectos de las dos variables bajo estudio sobre el proceso de liberación se han utilizado dos parámetros: porcentaje de dosis de fármaco disuelto en 5 minutos (como medida de la magnitud del efecto burst, siempre importante en sistemas multiparticulares no recubiertos) y la eficacia de disolución 0-24 horas (como medida de la velocidad global

de cesión) (Khan y Rhodes, 1972). Las superficies de respuesta correspondientes a estos parámetros (Figuras 11 y 12 páginas 144-146), permiten poner de manifiesto que la cesión inicial resulta muy superior en las formulaciones que contienen cafeína, aunque las diferencias con las de paracetamol se van atenuando al aumentar el tamaño de las partículas de extruido. En este sentido, un dato muy ilustrativo es que la magnitud del efecto burst corresponde a la cantidad de fármaco presente en una película superficial de las partículas de extruido (asumidas como partículas esféricas perfectas) de 18,4  $\mu\text{m}$  de espesor en las formulaciones de cafeína y de 13,7  $\mu\text{m}$  de espesor en las de paracetamol. La mayor hidrosolubilidad de la cafeína unida a la pequeña cantidad de agua que penetra en la estructura, muy poco porosa, de los extruidos justifica satisfactoriamente esta diferencia.

En lo que respecta a los valores de  $ED_{24h}$ , también se observa un claro acercamiento del comportamiento de las formulaciones de cafeína al de las de paracetamol a medida que se incrementa el tamaño de las partículas de extruido, lo que sugiere cambios en los mecanismos de cesión de fármaco, en ambos grupos de formulaciones, asociados al tamaño de las partículas de los extruidos.

La caracterización cinética (Higuchi, 1963; Husson, 1991) de los perfiles de disolución de paracetamol y cafeína no resulta fácil ya que, para ambos principios activos, se observa una fuerte variabilidad que es atribuible a que, en las partículas de extruido de tamaño reducido, no llega a producirse una suficiente estabilización de los mecanismos responsables del control de liberación y a que las partículas de menor tamaño muestran cierta tendencia a la aglomeración en el medio de disolución. Sin embargo, las partículas de mayor tamaño con cualquiera de los fármacos, exhiben perfiles de cesión con un adecuado ajuste a cinéticas de Higuchi para partículas esféricas (Figura

4.3), que sugiere un control del proceso de liberación regulado por la difusión de fármaco a través de la estructura polimérica hidratada. Por ello, los valores de las constantes de velocidad de disolución, asociados a esta cinética de referencia, son similares para ambos principios activos, al hacerse la cesión más dependiente de la difusión que de la solubilidad del fármaco incorporado. Únicamente, en las formulaciones que contienen cafeína, se observa una ligera reducción en los valores de la constante de velocidad de Higuchi, al aumentar la proporción de fármaco, que debe tener su origen en la presencia creciente en los extruidos de una fracción de fármaco en forma cristalina.



**Figura 4.3.-** Ajuste a la cinética de Higuchi para partículas esféricas de los perfiles de disolución de las formulaciones indicadas, en partículas  $>1500 \mu m$ .

Por último, la estabilidad física de estos sistemas fue comprobada después de su almacenamiento durante dos años (paracetamol) y durante un año (cafeína), a través de los espectros de difracción de rayos X de las formulaciones envejecidas, en las que no se observaron procesos de recristalización significativos (Figura 13, página 147).

## Referencias

ALOGPS Database (<http://www.drugbank.ca>; last accessed February, 2014)

Arwidsson, H., Hjelstuen, O., Ingason, D. y Graffner, C. "Properties of ethyl cellulose films for extended release. Part 2. Influence of plasticizer content and coalescence conditions when using aqueous dispersions" Acta Pharm. Nord **3** (1991) 65–70.

Crowley, M.M., Schoroeder, B., Fredersdorf, A., Obara, S., Talarico, M., Kucera, S. y McGinity J.W. "Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion" International Journal of Pharmaceutics **269** (2004) 509-522.

Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Battu, S.K., McGinity, J.W. y Martin, C. "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I" Drug Development and Industrial Pharmacy **33** (2007) 909-926.

Higuchi, T., "Mechanism of sustained-action medication" Journal Pharmaceutical Sciences **52** (1963) 1145–1149.

Husson, I., Leclerc, B., Splenlehauer, G., Veillard, M., Courazze, G., "Modelling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane" Journal Controlled Release **17** (1991) 163–174.

Kalogeras, I. "A novel approach for analyzing glass-transition temperature vs. composition patterns: Application to pharmaceutical compound+polymer systems" European Journal of Pharmaceutical Sciences **42** (2011) 470–48.

Khan, K.A., Rhodes, C.T., "Effect of compaction pressure on dissolution efficiency of some direct compression systems" *Pharm Acta Helv.* **47** (1972) 594–607.

Rajesh, M. "Development and validation of a stability indicating LC method for the determination of hydrochlorothiazide in pharmaceutical formulations" Journal of Pharmaceutical Research **3** (2010) 2949–2952.

Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S.B, Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C. y McGinity J.W. "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II" Drug Development and Industrial Pharmacy **33** (2007) 1043-1057.

Reven, S., Grdadolnik, J., Kristl, J. y Zagar, E "Hyperbranched poly(esteramides) as solubility enhancers for poorly water-soluble drug glimepiride" International Journal of Pharmaceutics **396**(1-2) (2010) 119-126.

Ricou, P., Pinel, E., y Juhasz, N. "Temperature Experiments for improved accuracy in the calculation of polyamide-11 crystallinity by X-ray diffraction". International Centre for Diffraction Data, Advances in X-ray Analysis **48** (2005) 170-175.

Skiba, M., Skiba-Lahiani, M., Marchais, H., Duclos, R., Arnaud, P., "Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulations" International Journal of Pharmaceutics **198** (2000) 1-6.

Suttiruengwong, S., Roelker, J., Smirnova, I., Arlt, W., Seiler, M., Lüderitz, L., Pérez de Diego, Y., y Janses, P.J. "Hyperbranched polymers as drug carriers: Microencapsulation and release kinetics" Pharmaceutical Development and Technology **11** (2006) 55-70.

Todeshini, R., Consonni, V., 2008 "Handbook of Molecular Descriptors" in *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, vol. 11. Mannhold, R., Kubinyi, H., Timmerman, H. Eds. Wiley-VCH, Weinheim (Germany).

Vojic, M., Popovic, G., Sladic, D., Pfendt, L., "Protolytic equilibria in homogeneous and heterogeneous systems of ketoconazole and its direct spectrophotometric determination in tablets" Journal Serbian Chemical Society **70** (2005) 67-78.

Yalkowsky, S.H., Dannenfelser, R.M., 1992. *Aquasol Database of Aqueous Solubility*, fifth ed. Univ. of Arizona, Tucson, AZ.

## **5. Conclusiones**



Los resultados obtenidos en la evaluación de dos poliesteramidas hiperramificadas (variedades Hybrane S1200<sup>®</sup>, soluble en agua y con Tg de 45°C e Hybrane<sup>®</sup> H1500, insoluble en agua y con Tg de 78°C), como agentes portadores en extrusión por fusión, dirigida a la obtención de sistemas matriciales multiparticulares de liberación inmediata para fármacos poco solubles (hidroclorotiazida, prednisolona, nifedipino y ketoconazol con Hybrane<sup>®</sup> S1200) y de liberación controlada para fármacos de notable hidrosolubilidad (paracetamol y cafeína con Hybrane<sup>®</sup> H1500), han permitido extraer las siguientes conclusiones:

1<sup>a</sup>- Cualquiera de las variedades poliméricas evaluadas posibilita una fácil extrusión por fusión de sus mezclas con los fármacos seleccionados, sin necesidad de incorporar otras sustancias auxiliares y a temperaturas moderadas (no superiores a 90°C con Hybrane<sup>®</sup> S1200 y a 115°C con Hybrane<sup>®</sup> H1500). La proporción máxima de fármaco que permiten incorporar a los extruidos (20% con Hybrane<sup>®</sup> S1200 y 30% con Hybrane<sup>®</sup> H1500) depende, fundamentalmente, de las propiedades de flujo de las mezclas fármaco-portador.

2<sup>a</sup>- Los fármacos objeto de estudio dan lugar a una amplia variedad de grados de dispersión (disuelto, amorfo y/o parcialmente cristalino) en el seno del portador, que dependen de las propiedades físico-químicas y de la proporción de fármaco incorporado a los extruidos.

3<sup>a</sup>- Los extruidos hidroclorotiazida-Hybrane<sup>®</sup> S1200, en los que el fármaco se encuentra en forma no cristalina, permiten obtener una amplia variedad de formulaciones -en las que se combinan cuatro tamaños de partícula (de <250 µm a >1000 µm) y dos proporciones de fármaco (10 y 20%)- que dan lugar a velocidades de disolución de hidroclorotiazida muy elevadas y débilmente dependientes del tamaño de partícula y de la proporción de fármaco de los extruidos. Así, las partículas de tamaño inferior a 250 µm con un 10% de hidroclorotiazida permiten la disolución de un 94,68% en 5 minutos, frente al 24,8% obtenido en la disolución del fármaco libre.

4<sup>a</sup>- La extrusión por fusión de las mezclas prednisolona micronizada-Hybrane<sup>®</sup> S1200, provoca la disolución de hasta alrededor de un 10% de fármaco en el seno del portador, permaneciendo el resto en forma cristalina y acumulado en la superficie de los extruidos. Cuando el fármaco está completamente disuelto en el polímero, se observa su rápida disolución (hasta un 97,50% en 5 minutos, frente al 67,93% para el fármaco libre). Sin embargo, en las formulaciones que contienen un 20% de prednisolona, es necesario reducir el tamaño de las partículas de extruido por debajo de 250 µm para superar la velocidad de disolución del fármaco libre. Este efecto se atribuye, no sólo al obvio de aumento de la superficie específica de los extruidos, sino también a la creación de nuevas superficies en las que no hay acumulación de partículas de fármaco cristalino.

5ª- La extrusión por fusión del Hybrane<sup>®</sup> S1200 con fármacos de carácter ácido (nifedipino) o con valores de pKa situados en el intervalo ácido de pH (ketoconazol), desencadena una interacción de tipo químico, consistente en reacciones de eliminación de grupos -OH secundarios de la estructura polimérica que reducen fuertemente su polaridad y su solubilidad en agua. Como consecuencia de ello, los extruidos, en el medio de disolución, dan lugar a una turbidez (que produce un efecto similar al efecto Tyndall) que tiene su origen en la formación de pequeñas vesículas, de tamaño próximo al coloidal, que atrapan al fármaco e impiden su disolución total (nifedipino) o parcialmente (ketoconazol).

6ª- Los extruidos de la variedad Hybrane<sup>®</sup> H1500, experimentan un proceso de hidratación que se caracteriza por su lentitud, por su pequeña capacidad de captación de agua y por no dar lugar a la formación de verdaderos geles. Estas características posibilitan que los extruidos de este polímero con fármacos solubles (paracetamol y cafeína) muestren una suficiente capacidad de retención de fármaco para la obtención de micropartículas de tipo matricial de liberación controlada. Las partículas de los extruidos de tamaño 1500-2000  $\mu\text{m}$  permiten ejercer un control eficaz del proceso de cesión, regulado por la difusión del fármaco a través de la estructura polimérica hidratada, muy poco dependiente de la solubilidad del fármaco y del grado de dispersión de éste en el seno del polímero. Las partículas de extruido de tamaño inferior al indicado adolecen de una insuficiente capacidad de retención del fármaco y/o de una falta de estabilidad en la instauración de los mecanismos de control de la liberación.



## **6. Resumen**



## **Introducción**

La extrusión por fusión (EF) es una técnica que, ampliamente utilizada en la industria de plásticos y alimentaria, está recibiendo, en el ámbito farmacéutico, una atención creciente en los últimos años. A grandes rasgos, consiste en hacer pasar una mezcla de materiales sólidos, a una velocidad determinada y en condiciones de presión y temperatura específicas, a través de un orificio de diámetro fijo dando lugar a un producto homogéneo y uniforme denominado extruido. De esta forma, en el campo de la tecnología farmacéutica, se consigue la mezcla íntima de un fármaco con el agente portador (habitualmente una sustancia polimérica) y, opcionalmente, otras sustancias auxiliares que facilitan el proceso, como agentes plastificantes o lubricantes (Crowley y col., 2007).

Este proceso cuenta con algunas ventajas sobre la extrusión convencional, entre las que cabe resaltar que permite llevar a cabo el proceso en ausencia de agua y de disolventes orgánicos, obtener sistemas de estructura matricial sin necesidad de recurrir a aproximaciones clásicas, como

la compresión, o seleccionar el grado de dispersión del fármaco en el vehículo, aspecto, éste último, muy importante para la formulación de fármacos poco hidrosolubles (Repka y col., 2007). Además, el proceso de EF resulta más económico ya que se trata de un proceso continuo (Mamidwar y col., 2012), y permite incrementar la biodisponibilidad de algunos fármacos como consecuencia de su dispersión a nivel molecular en el seno del portador (Breitenbach y Magelein, 2003; Maniruzzaman y col., 2012).

Paralelamente, esta técnica cuenta con una serie de limitaciones entre las que se encuentra la necesidad de que el fármaco y las sustancias auxiliares soporten las condiciones, a veces muy forzadas, en las que tiene lugar el proceso de extrusión, y el hecho de que el número de agentes portadores disponibles, hasta la fecha, es bastante reducido (Forster y col., 2001; Breitenbach y Magelein, 2003; Repka y col., 2007; Jagtap y col., 2012; Mamidwar y col., 2012).

La EF ha permitido la elaboración ventajosa de diferentes formas farmacéuticas como pelets y gránulos (Follonier y col., 1994, 1995; Repka y col., 2007; Koleng y McGinity, 1997; Hulsman y col. 2000, 2001), comprimidos y cápsulas (Crowley y col. ,2004; Zhang y McGinity 1999), films transdérmicos y transmucosales (Aitken-Nichol y col., 1996; Repka y col. 1999), implantes (Rothen-Weinhold y col. 2000) e, incluso, anillos vaginales (Van Laarhoven y col. 2002)

En los últimos años ha ido en aumento la atención dedicada a un nuevo tipo de polímeros, considerado como la cuarta generación en la arquitectura macromolecular, y denominado polímeros dendríticos (Seiler, 2006). Estos polímeros se suelen dividir en dos grandes grupos bien diferenciados entre sí: polímeros hiperramificados -polidispersos y con una

ramificación aleatoria- y dendrímeros -monodispersos y con una estructura globular prácticamente perfecta-. Dendrímeros y polímeros hiperramificados se consideran representativos de estructuras regulares e irregulares respectivamente (Yan y col., 2011).

Los polímeros hiperramificados pueden obtenerse a través de una simple reacción de polimerización (Tomalia y col., 1984; Hult y col., 1999), lo que disminuye considerablemente los costes asociados a su producción y los convierte en productos asequibles.

Existe, hasta la fecha, un número reducido de variedades hiperramificadas disponibles comercialmente. Este estudio se ha centrado en el grupo de las poliesteramidas, comercialmente registradas como Hybrane<sup>®</sup> (DSM, The Netherlands). En concreto, se han utilizado dos variedades: Hybrane<sup>®</sup> S1200, con temperatura de transición vítrea (Tg) de 45°C y soluble en agua, e Hybrane<sup>®</sup> H1500 con Tg de 78°C e insoluble en agua.

El objetivo general de esta tesis doctoral es evaluar la utilidad de las dos poliesteramidas hiperramificadas indicadas, como agentes portadores en extrusión por fusión, para generar sistemas multiparticulares de estructura matricial. De manera más explícita, se pretenden alcanzar los dos objetivos específicos siguientes:

- Desarrollo de micropartículas de cesión "instantánea" de fármacos poco solubles (hidroclorotiazida, prednisolona, nifedipino o ketoconazol) empleando, como portador, la variedad Hybrane<sup>®</sup> S1200<sup>®</sup>.
- Desarrollo de micropartículas de cesión controlada de fármacos de notable hidrosolubilidad (cafeína o paracetamol) empleando, como portador, la variedad Hybrane<sup>®</sup> H1500.

## **Materiales y métodos**

### **Formulaciones**

En el presente estudio se han elaborado y evaluado las siguientes formulaciones:

Poliesteramida Hybrane<sup>®</sup> S1200. Utilizando esta variedad polimérica, y con estructura de diseño factorial, para HCT y PRD, el estudio se ha desarrollado sobre 8 formulaciones que son el resultado de combinar dos proporciones de fármaco (10 y 20%) y cuatro tamaños de partícula (<250, 250-500, 500-1000 y > 1000  $\mu\text{m}$ ). En el caso de las formulaciones con NIF y con KET, el estudio se ha restringido a los extruidos que contienen un 10% de fármaco.

Poliesteramida Hybrane<sup>®</sup> H1500. Utilizando esta variedad polimérica, y con estructura de diseño factorial, para CAF y PAR, el estudio se ha desarrollado sobre 15 formulaciones, que son el resultado de combinar tres proporciones de fármaco (10, 20 y 30%) y cinco tamaños de partícula (<250, 250-500, 500-1000, 1000-1500 y > 1500  $\mu\text{m}$ ).

### **Preparación de las formulaciones**

Las formulaciones elaboradas y evaluadas en este trabajo se prepararon a partir de la mezcla de sus componentes (principio activo y polímero, previamente pasados a través de un tamiz de 500  $\mu\text{m}$  de luz) en una mezcladora Turbula<sup>®</sup> T2C durante 15 minutos a 30 rpm. La mezcla se sometió al proceso de extrusión en un equipo Randcastle RCP 0375 equipado con un tornillo sin fin girando a 30 rpm. Las cuatro temperaturas registradas del proceso se establecieron en función del portador polimérico: 80, 85, 90 y 90°C para las formulaciones elaboradas con Hybrane<sup>®</sup> S1200 como portador

y 105, 110, 115 y 115°C para aquellas que incorporan Hybrane<sup>®</sup> H1500. Posteriormente, el extruido se sometió a fragmentación, pulverización y, finalmente, tamizado para obtener así las diferentes fracciones granulométricas evaluadas posteriormente.

### **Caracterización de las formulaciones.**

Para la caracterización de las formulaciones descritas en los epígrafes anteriores, se acudió a la aplicación de las siguientes técnicas:

- Difractometría de rayos X. Se realizaron análisis de rayos X de los fármacos puros, de los polímeros, de los extruidos de cada composición y de las mezclas físicas equivalentes. Para ello se utilizó un difractómetro Philips PW1710 en el intervalo  $2\Theta$  0-70°. Se analizaron también los extruidos de cafeína, hidrocortisona y paracetamol conservados durante 12, 18 y 24 meses, respectivamente, en nevera (4-8°C), para determinar si se producen procesos de recristalización.

- Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se utilizaron muestras de, aproximadamente, 2 mg de los fármacos puros, de los polímeros y de los extruidos de cada composición. El ensayo se llevó a cabo en un equipo TA Instruments Q100, empleando cápsulas de aluminio cerradas, no selladas, en un intervalo de temperaturas de -50 a 300°C y con una velocidad de calentamiento de 10°C por minuto.

- Microscopía. Las fotomicrografías de microscopía electrónica de barrido (SEM) de los extruidos, se obtuvieron en un microscopio EVO<sup>®</sup> LS 15C con un detector BQDS.

- Análisis granulométrico. La distribución de tamaños de partícula en las formulaciones se obtuvo a través de la medida de, al menos, 600 partículas de cada una de ellas, empleando un estereomicroscopio Olympus SZ-CTV conectado a una videocámara JVC TK-S350. Las dimensiones de cada partícula se calcularon a través del promedio de cuatro diámetros de Feret medidos a diferentes ángulos (0, 45, 90 y 135).

- Ensayos de disolución. Los ensayos de disolución de las formulaciones analizadas se llevaron a cabo a 37°C en un aparato tipo II Turu Grau DT-6 (descrito en la USP 29) usando 900 mL de agua destilada y una velocidad de giro de paleta de 50 rpm. Para cada formulación, se introdujeron muestras equivalentes a 20 mg de fármaco (200, 100 ó 67 mg de extruido, dependiendo del porcentaje de principio activo de la formulación). Las concentraciones de fármaco en el medio de disolución se determinaron, a intervalos regulares de tiempo, midiendo la absorbancia a diferentes longitudes de onda en un espectrofotómetro Agilent 8453 UV. Los perfiles de disolución se caracterizaron a través del porcentaje de dosis disuelta a los 5 minutos, de la eficacia de disolución 0-24 horas y/o de su análisis cinético.

- Análisis estadístico. Para la cuantificación de los efectos de las variables bajo estudio sobre las propiedades de las formulaciones y para la construcción de las correspondientes superficies de respuesta, se acudió a la regresión múltiple secuencial (SPSS, v.15).

## Discusión

Con independencia de la variedad polimérica utilizada como portador, ninguna formulación requirió la incorporación de otras sustancias auxiliares (agentes plastificantes o lubricantes) para procesar las mezclas fármaco-portador, obteniéndose en todos los casos, extruidos homogéneos utilizando temperaturas de extrusión claramente inferiores a las habitualmente empleadas para la aplicación de esta técnica.

### **Formulaciones de liberación inmediata.**

#### **- Formulaciones con hidroclorotiazida.**

Las formulaciones que incorporan HCT como principio activo ofrecen una amplia variedad de combinaciones, de proporción de fármaco y de tamaño de las partículas de extruido, que conducen a una velocidad de liberación del fármaco superior a la observada en la disolución de fármaco libre. Se observa, además, un débil efecto de las dos variables bajo estudio sobre la velocidad de disolución de HCT, que se atribuye a la elevada hidrosolubilidad del Hybrane<sup>®</sup> S1200 y a la fuerte dispersión del fármaco (estado amorfo) en el seno de los extruidos. A modo de ejemplo, las partículas de extruido de tamaño inferior a 250 µm conteniendo un 10% de HCT conducen a la disolución completa del fármaco en un tiempo inferior a 5 minutos, mientras que la disolución de HCT libre en las mismas condiciones sólo alcanza el 24,8%.

#### **- Formulaciones con prednisolona.**

La capacidad de dispersión del Hybrane<sup>®</sup> S1200 sobre la PRD se sitúa alrededor del 10%, que da lugar a la formación de un sistema monofásico.

Por ello, las partículas de extruido con esta proporción de fármaco, exhiben velocidades de disolución de PRD claramente superiores a las observadas para el fármaco libre en las mismas condiciones experimentales.

Las formulaciones que contienen un 20% de PRD mantienen alrededor de un 50% de su contenido en fármaco en forma cristalina, de manera que las partículas de PRD cristalina tienden a concentrarse en la superficie del extruido. En este grupo de formulaciones se observa una fuerte dependencia de la velocidad de disolución del fármaco respecto del tamaño de las partículas de extruido, de manera que sólo las partículas más pequeñas (<250 µm) permiten la disolución de PRD a velocidad superior a la exhibida por el fármaco libre. Este efecto tan acusado del tamaño de partícula de los extruidos conteniendo un 20% de fármaco, se atribuye a que la reducción del tamaño de los extruidos se acompaña de la creación de nuevas superficies en las que no hay acumulación de partículas de fármaco en estado cristalino.

- Formulaciones con ketoconazol y nifedipino.

Aunque el objetivo inicial del estudio programado para estos fármacos fue delimitar una posible ampliación de los buenos resultados obtenidos con HCT y PRD a fármacos de hidrosolubilidad especialmente reducida, los resultados "sorprendentes" obtenidos en los ensayos de velocidad de disolución, determinaron que el estudio se centrara en el análisis de una posible interacción química fármaco-polímero desencadenada por el proceso de EF. Los extruidos en el medio de disolución conducen a la no liberación (NIF) o a la liberación parcial (KET) del fármaco que incorporan y originan una apreciable turbidez que tiene su origen en la formación de "vesículas", de tamaño próximo a 1 µm, de material polimérico. Ambos fármacos presentan valores de pKa en el intervalo ácido de pH y, como

consecuencia de la EF, desencadenan una reacción ácido-catalizada de eliminación que afecta a los OH secundarios de la molécula polimérica, que modifica la solubilidad en agua y la polaridad del Hybrane<sup>®</sup> S1200. Esta estructura polimérica modificada, en medio acuoso, origina las "vesículas", ya descritas, que pueden encapsular los fármacos dificultando (KET) o impidiendo (NIF) su liberación.

### **Formulaciones de liberación controlada.**

#### **- Formulaciones con paracetamol y cafeína.**

Estos grupos de formulaciones incluyen, como portador en el proceso de EF, la variedad Hybrane<sup>®</sup> H1500 con Tg de 78°C e insoluble en agua. Por ello, la primera parte de esta etapa del trabajo se dirigió a la caracterización del proceso de hidratación del extruido de polímero puro, que se puede condensar en tres aspectos: lentitud (hasta 18 horas para las partículas de extruido > 1500 µm), pequeña capacidad de captación de agua (53,9%) y no formación de verdaderos geles. Algunas de estas características comunican a la poliesteramida suficiente capacidad de retención para constituir sistemas multiparticulares de estructura matricial de liberación controlada. Los estudios de velocidad de disolución de PAR y de CAF a partir de los extruidos, ponen de manifiesto dos hechos importantes:

- El control eficaz del proceso de liberación de fármaco requiere la utilización de micropartículas de extruido de tamaño > 1500 µm y muestra un ajuste adecuado a la cinética de Higuchi para partículas esféricas de estructura matricial.

- La velocidad de disolución de fármaco en este tipo de formulaciones, regulado por la difusión de fármaco a través de la matriz polimérica hidratada, resulta muy poco dependiente de la hidrosolubilidad del fármaco y del grado de dispersión y la proporción de fármaco en los extruidos.

## **Conclusión**

La aproximación poliesteramidas hiperramificadas-extrusión por fusión, evaluada en este trabajo, para la obtención de formulaciones multiparticulares matriciales de liberación inmediata ofrece una amplia variedad de formulaciones que posibilitan incrementar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles, excepto aquellos con  $pK_a < 7,0$  que, durante la EF, experimentan una interacción química con el Hybrane<sup>®</sup> S1200. En lo que se refiere a formas de liberación controlada, la variedad Hybrane<sup>®</sup> H1500 permite la obtención de micropartículas no recubiertas, con un control eficaz de liberación de fármaco mediante un proceso de difusión a través de la matriz polimérica hidratada, siempre que el tamaño de las partículas de extruido sea  $> 1500 \mu\text{m}$ .

## Referencias

Aitken-Nichol, C., Zhang, F., y McGinity, J. W. "Hot melt extrusion of acrylic films" Pharmaceutical Research **13**(5) (1996) 804–808.

Breitenbach, J. y Magerlein, M. (2003). Melt extruded molecular dispersions. In I. Ghebre-Sellassie & C. Martin (Eds.), *Pharmaceutical Extrusion Technology* (Vol. 133) New York: Marcel Dekker Inc

Crowley, M.M., Schoroeder, B., Fredersdorf, A., Obara, S., Talarico, M., Kucera, S. y McGinity J.W. "Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion" International Journal of Pharmaceutics **269** (2004) 509-522

Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Battu, S.K., McGinity, J.W. y Martin, C. "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I" Drug Development and Industrial Pharmacy **33** (2007) 909-926.

Follonier, N., Doelker, E., y Cole, E. T. "Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs" Drug Development and Industrial Pharmacy **20**(8) (1994) 1323–1339.

Follonier, N., Doelker, E., y Cole, E.T. "Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained-release pellets prepared using polymeric materials" Journal of Controlled Release **36** (3) (1995) 243-250

Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I. y Rades, T. "Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis" International Journal of Pharmaceutics **226** (2001) 147-161.

Hulsmann, S., Backensfeld, T., Keitel, S., y Bodmeier, R. "Melt extrusion-an alternative method for enhancing the dissolution rate of 17-estradiol hemihydrate" European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics **49** (2000) 237–242

Hulsmann, S., Backensfeld, T., y Bodmeier, R. "Stability of extruded 17 ss-estradiol solid dispersions" Pharmaceutical Development and Technology, **6**(2) (2001) 223–229

Jagtap, P.S., Jain, S. S., Dand, N., Jadhav, K R. y Kadam, V. J. "Hot melt extrusion technology, approach of solubility enhancement: a brief review" Pharmacia Lettre **4**(1) (2012) 42-53.

Koleng, J. J., y McGinity, J. W. (1997). *Preparation and evaluation of rapid release granules using a novel hot-melt extrusion technique*. Paper Presented At The 16th Pharmaceutical Technology Conference, Athens.

Mamidwar, S., Hodge, S., Deshmukh, V. y Borkar, V. "Hot-melt extrusion" International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research **15**(1) (2012) 105-112.

Maniruzzaman, M., Boateng, J.S., Snowden, M.J. y Douroumis, D. "A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products" ISRN Pharmaceutics **2012** (2012) 436763

Repka, M. A., Gerding, T. G., Repka, S. L. y McGinity, J. W. "Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion" Drug Development and Industrial Pharmacy **25**(5) (1999) 625-633.

Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S.B, Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C. y McGinity J.W. "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II" Drug Development and Industrial Pharmacy **33** (2007) 1043-1057.

Rothen-Weinhold, A., Oudry, N., Schwach-Abdellaoui, K., Frutiger-Hughues, G.J. y Jeannerat, D. "Formation of peptide impurities in polyester matrices during implant manufacturing" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **49**(3) (2000) 253-257.

Seiler, M. "Hyperbranched polymers: Phase Behavior and new applications in the field of chemical engineering" Fluid Phase Equilibria **241** (2006) 155-174.

Tomalia, D.A. y Dewald, J.R. Dense star polymers. From PCT Int. Appl. (1984), WO 8402705 A1 19840719

Van Laarhoven, J. A. H., Krufft, M. A. B., y Vromans, H. "In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring" International Journal of Pharmaceutics **232**(1-2) (2002) 163-173

Yan, D., Gao, C. y Frey, H., "Hyperbranched polymers: Synthesis, Properties and Applications" John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, 2011.

Zhang, F., y McGinity, J. W. "Properties of sustained-release tablets prepared by hot-melt extrusion" Pharmaceutical Development and Technology **4**(2) (1999) 241–250.

## **7. Publicaciones**



1. Ravina-Eirin, E., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2013. Utility of the hyperbranched polymer Hybrane S1200 for production of instant-release particles by hot-melt extrusion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39, 1107-1112.
2. Ravina-Eirin, E., Sánchez-Rodríguez, B., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2014. Evaluation of the hyperbranched polymer Hybrane H1500 for production of matricial controlled-release particles by hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.*, 461, 469-477.
3. Ravina-Eirin, E., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2014. Drug dispersion degree and drug dissolution rate in Hybrane S1200-based instant-release matricial particles prepared by hot melt extrusion. *Enviado para su publicación.*
4. Ravina-Eirin, E., Azuaje, J., Sotelo-Pérez, E., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., 2014. Characterization of a chemical interaction triggered by hot melt extrusion between an hyperbranched polyesteramide and drugs of acidic pKa. *Enviado para su publicación.*