

Uso de excipientes que maximicen el rendimiento de la extrusión-esferonización

DUBLUK, Jonathan ¹; HOYA, Arturo ¹

¹ Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Exactas, Secretaría de Extensión, Unidad de Producción de Medicamentos. Buenos Aires. Argentina.

Autor para correspondencia: DUBLUK, Jonathan (jdublik@exactas.unlp.edu.ar)

Resumen

Pellets de hidroclorotiazida (HCT, droga de baja solubilidad) se formularon por extrusión-esferonización para comparar un sistema binario HCT/MCC (25/75 % p/p) contra otro con manitol, Laurilsulfato de sodio y PVP K30. Ambos lotes de 100 g recibieron humectación óptima (60 % para la binaria, 40 % para la otra) y fueron procesados en granuladora de alto corte, extrusor de doble rodillo (malla 1 mm, 25 rpm), esferonizador (700 rpm, 1 min) y secado a 45 °C por 24 h. La fórmula binaria rindió 72 %, con 17–19 g de residuo en la extrusión y 7 g de finos en la esferonización. La formulación optimizada alcanzó 92 % de rendimiento, redujo el residuo a 5 g y los finos a menos de 1 g. Además, mostró una distribución de tamaño de partícula más estrecha, mayor esfericidad y simetría. La adición sinérgica de manitol, LSS y PVP K30 suaviza la masa humedecida —minimizando la “piel de tiburón”— y aumenta la adhesividad durante la esferonización, lo que reduce pérdidas y genera pellets más uniformes. Estos adyuvantes confieren robustez al proceso y mejoran la eficiencia operativa, proponiéndose como formulación preferente para pellets de IFA con baja solubilidad.

Palabras clave: extrusión-esferonización; pellets farmacéuticos; optimización de excipientes

Use of excipients that maximize the extrusion-spheronization yield

Abstract

Hydrochlorothiazide (HCT, a poorly soluble drug) pellets were prepared by extrusion-spheronization to compare a binary HCT/MCC system (25/75 % w/w) with one supplemented by mannitol, sodium lauryl sulfate, and PVP K30. Both 100 g batches received optimal wetting (60 % w/w for the binary formulation, 40 % w/w for the optimized) and were processed in a high-shear granulator, a twin-screw extruder (1 mm mesh, 25 rpm), a spheronizer (700 rpm, 1 min), then dried at 45 °C for 24 h. The binary formulation yielded 72 %, with 17–19 g of residue during extrusion and 7 g of fines during spheronization. The optimized formulation achieved a 92 % yield, reducing extrusion residue to 5 g and fines to < 1 g. It also exhibited a narrower particle size distribution, higher sphericity, and improved symmetry. The synergistic addition of mannitol, sodium lauryl sulfate, and PVP K30 softens the wet mass—minimizing the “shark skin” effect—and enhances adhesiveness during spheronization, thereby reducing losses and producing more uniform pellets. These excipients enhance process robustness and operational efficiency, making this the preferred formulation for pellets of poorly soluble actives.

Keywords: extrusion-spheronization; pharmaceutical pellets; excipient optimization.

© 2025 Los autores. Este artículo es de acceso abierto y se distribuye bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Esta licencia permite el uso, la distribución y la reproducción no comercial en cualquier medio. Siempre que se cite adecuadamente la obra original, cualquier obra derivada debe publicarse bajo la misma licencia.

Introducción:

Los pellets son micropartículas esféricas de entre 500-1500 micrones, de esfericidad elevada, con distribuciones de tamaño de partículas (DTP) estrechas y flujo libre, (Ghebre-Sellassie, 1989; Vervaet et al., 1995); Ghebre-Sellassie y Martin, 2003; Lavanya et al., 2011; Muley et al., 2016; Agrawal et al., 2022; Ghebre-Sellassie, 2022). Estas características le brindan ventajas de biodisponibilidad si son comparados con los comprimidos convencionales, entre ellas menor tiempo de vaciado gástrico, ya que las partículas sólidas de menos de 2 mm pueden salir libremente a través del píloro (O'Reilly et al., 1987; Kyroudis et al., 1989; Follonier y Doelker, 1992); evitar el dose dumping en las formulaciones con cinéticas modificadas, ya que una misma dosis está incluida en cientos de micropartículas, no en una única estructura monolítica como el comprimido, lo que evita la variabilidad entre unidades de dosificación (Bechgaard et al., 1982; Williams et al., 1990; Hu et al., 2006; Baldi, 2015), mayor biodisponibilidad por mayor tiempo de residencia intestinal (entre otros, Vervaet y Remon, 1997; Ibrahim y El-Badry, 2014; Baldi, 2015).

Como ventajas en la flexibilidad o capacidad de innovación farmacotecnológica, la forma esférica de los pellets minimiza la superficie de contacto entre dos esferas que contengan cada una un Ingrediente Farmacológicamente Activo (IFA) que sean incompatibles entre sí, permitiendo realizar combinaciones de multidroga por unidad de dosificación, con mayor estabilidad química que no podrían realizarse con otras técnicas farmacotécnicas (Vervaet et al., 1995; Sousa et al., 1996; Vervaet y Remon, 1997; Lavanya et al., 2011; Muley et al., 2016). Este fenómeno es una muy buena opción para generar unidades de dosificación que contengan, quizás, todos los IFAs necesarios para una patología de características de polimedicación como, por ejemplo, la hipertensión arterial. Siempre que se reduzcan tanto el número total de comprimidos como el número y/o frecuencia de tomas, será bien aceptado por el paciente y generará un gran aumento en la tolerancia y adaptación del paciente al tratamiento (Knobel et al., 2000; Martín Alfonso et al., 2015).

El método más práctico de obtención de estas microesferas es el conocido como la Extrusión-

Esferonización, ya que presenta pocos pasos con un alto grado de control y ajuste de las variables involucradas en el mismo, lo que genera una gran robustez una vez están bien establecidos los valores de los parámetros críticos del proceso (Hicks y Freese, 1989; Baert et al., 1993; Mesiha y Valltés, 1993; Newton et al., 1995; Muley et al., 2016; Dilip y Joseph, 2020). Este procedimiento consta de 4 Operaciones Unitarias principales para elaborar los pellets: Malaxado, Extrusión, Esferonización y Secado; y una última operación de dosificación, que puede ser el encapsulado o su compresión en una forma farmacéutica llamada comprimidos MUPS (Multi Unit Particle System). En el malaxado, a su vez, se presentan 4 etapas: Mezcla en seco para poder homogeneizar las materias primas (IFA + Excipientes) que formarán el pellet, Extrusión de la masa plástica a través de una malla perforada para obtener los vermes o *spaguetitis*, la esferonización que convierte los vermes en partículas esferoides (los pellets) y el secado que puede ser tanto en lecho fluido como en estufa de bandejas (también puede ser en microondas o liofilizado) (Dyer et al., 1994; Berggren y Alderborn, 2001; Dreu et al., 2005; Song et al., 2007; Muley et al., 2016). El encapsulado en cápsulas rígidas de gelatina puede realizarse en encapsuladoras con la ventaja de poder dosificar cada dosis de activo según su correspondiente población de pellets en subestaciones de dosificado. Pero la dosificación en comprimidos presenta al menos dos dificultades, por un lado la reducida tabletabilidad (TbT) de las microesferas, lo que usualmente obliga a acompañarlas con otras microesferas placebo que aportan TbT, llamadas almohadones, con similar forma pero diferente densidad; y por otra lado la tendencia a segregar que los sistemas de microesferas presentan como consecuencia de las diferencias en tamaño/DTP/densidad, (Abdul et al., 2010).

Para lograr las características previamente mencionadas en los pellets, se utiliza principalmente Celulosa Microcristalina (MCC), con altos porcentajes de agua como líquido humectante, ya que la masa malaxada presenta las propiedades plásticas ideales para este proceso (Millili y Schwartz, 1990; Jerwanska et al., 1995; Schröder y Kleinebudde, 1995; Vervaet et al., 1995; Iyer et al., 1996; Kleinebudde et al., 1999; Širca et al.,

2005; Sarkar y Liew, 2014; Elsergany et al., 2020; Agrawal et al., 2022), es decir, se deforma con facilidad durante la extrusión ya que el agua (u otros líquidos humectantes) plastifican la MCC por humectar y gelificar las regiones amorfas de las partículas, (Kleinebudde, 1997); pero a su vez, la MCC es capaz de retener el agua adsorbida durante la esferonización, permitiendo la deformación sin generar coalescencia por un exceso de humedad superficial en los pellets (Kleinebudde, 1997; Dukić-Ott et al., 2009; Elsergany et al., 2020). Se han ensayado innumerables diluyentes usados en comprimidos, pero ninguno reúne todas las características en simultáneo como si lo hace la MCC. Como otros sistemas de liberación, presenta inconvenientes, entre los principales están la cornificación de la superficie del pellet por el secado (Dyer et al., 1994; Berggren y Alderborn, 2001) y la adsorción de las moléculas del IFA en las fibras de MCC, reduciendo la liberación total del mismo desde los pellets (Okada et al., 1987; Rivera y Ghodbane, 1994; Dukić-Ott et al., 2009). La Cornificación de la MCC genera una estructura del tipo esponja insoluble y de alta resistencia mecánica que no se desintegra, lo cual obliga a que los IFAs formulados en microesferas presenten una disolución difusional, es decir: el agua tiene que permear por los poros de la superficie del pellet, solvatar todo material soluble en su camino y migrar la solución obtenida al seno del medio de disolución. Este fenómeno no es inconveniente para los principios activos de alta solubilidad, pero sí para los de baja. Tanto la cornificación como la adsorción de las moléculas de activo en MCC se pueden reducir sustituyendo la celulosa PH 101 por un asistente de la pelletización soluble en agua (Vervaet et al., 1995; Kleinebudde et al., 1999; Dukić-Ott et al., 2009; Elsergany et al., 2020). Goyanes et al., (2010) evalúan y recomiendan el uso de Sorbitol o Manitol como asistente de la pelletización soluble, especialmente útil cuando utilizamos IFAs de baja solubilidad (termodinámica o cinética). El manitol incorporado a las microesferas forma poros solubles y desestabiliza la estructura de esponja insoluble, aunque no llegue a romperse, acelerando la disolución de los IFAs. Añadir excipientes diluyentes solubles en los pellets a veces puede generar complicaciones en la etapa de esferonización, ya que estos

asistentes de la pelletización no retienen líquido al estar disueltos en el agua y dan como resultado pellets de tamaño excesivo o poco esféricos.

A pesar de que, desde el punto de vista operativo, la Extrusión-Esferonización es un procedimiento sencillo, existen también inconvenientes, el principal es la pérdida de producto por residuos en los equipos extrusores que merma el rendimiento global η , según la Ecuación (1):

$$\eta = \frac{\rho_i - \rho_F}{\rho_i} \times 100 \quad (1)$$

ρ_i : Peso inicial ρ_F : Peso final

En nuestro sistema, no se realiza ningún tamizado de los pellets obtenidos, se utilizan en su totalidad. Siguiendo el trabajo de Mesiha y Valltés (1993), se usa Laurilsulfato de Sodio (LSS) como mejorador de la extrusión. Los autores discuten la acción lubricante del LSS, ya que, al mejorar la humectabilidad de la MCC por aumentar la capacidad de interacción de las fibras de celulosa con el agua, se reducen mucho las fuerzas necesarias para extrudar el malaxado, disminuyendo la energía necesaria para este paso y lo comúnmente llamado piel de tiburón (*shark skinning*) en los vermes. Esto también mejora la DTP final de la población de pellets, ya que al disminuir la piel de tiburón los sitios de fractura de los vermes estarán mejor distribuidos, generando menos finos. Otro parámetro que debe ser tenido en cuenta en el rendimiento global es el proceso de esferonizado, ya que la mayoría de los equipos presentan un espacio entre el disco giratorio y la pared del cilindro esferonizador por el cual se cuelan los finos generados en esta etapa. Law y Deasy (1998) incluyen PVP como mejorador de la esferonización, ya que aumenta la adhesividad de la masa a esferonizar, reteniendo en su superficie de los pellets los polvos finos generados en esta etapa, dándoles un aspecto rugoso al microscopio.

En este trabajo se pondrán a prueba el efecto de todos estos componentes en simultáneo, comparando el rendimiento de la formula IFA/MCC en estructura binaria contra una fórmula que reúna todos los excipientes previamente mencionados.

Materiales y métodos

Los pellets se elaboraron mediante extrusión-esferonización con Hidroclorotiazida (HCT) como droga modelo de baja solubilidad en lotes de 100g de polvos secos cada uno. La fórmula Binaria (Fórmula 1) HCT/MCC (25/75% p/p) se define como la fórmula base a mejorar. La fórmula candidata (Fórmula 2) que reúne todos los excipientes que mejoran la extrusión-Esferonización se establece como HCT (25%p/p), MCC PH 101 (c.s.p), Manitol (34.75%p/p), LSS (0.125%) y PVP K30 (1%p/p). Se utilizó Celulosa Microcristalina Avicel® PH 101 (IMCD Argentina), Hidroclorotiazida (Droguería Libertad), Lauril sulfato de Sodio (Cicarelli S.A) y polivinilpirrolidona (PVP) K30 (Droguería Libertad), todas utilizadas tal cual se recibieron. Cada fórmula posee un porcentaje añadido de líquido humectante óptimo, en el caso de la

fórmula 1 es del 60% p/p (con respecto a los polvos secos) y en el caso de la Fórmula 2, 40% p/p. Ambos porcentajes fueron cuidadosamente estudiados en ensayos previos a este trabajo, omitidos por la extensión de estos, pero son aquellos porcentajes de humectación que maximizaron por separado los rendimientos globales de cada fórmula, por lo tanto, resultan comparables entre sí. Para ambas fórmulas, los parámetros de todas las etapas son idénticos y también fueron puestos a punto en ensayos anteriores a este trabajo. Se utiliza granuladora de alto corte Diosna 1/6 con el Bowl de 1L y aspersión de líquidos mediante un pico atomizador y una bomba peristáltica Watson-Marlow. Los parámetros de cada una de las sub-etapas del malaxado se informan en la Tabla 1.

Tabla 1: Valores de los parámetros de cada sub-etapa de la técnica de extrusión esferonización. Para ambas fórmulas, el único cambio que se presenta entre ellas es el tiempo de humectación, ya que varía según el porcentaje de agua a añadir, regido por el caudal de 2gr agua/min.

Parámetros	Mezcla en seco	Humectación	Amasado en húmedo
Velocidad cuchilla (rpm)	300	300	300
Velocidad impulsor (rpm)	200	150	150
Tiempo total (segundos)	180	Variable*	180

Se utiliza un extrusor de doble rodillo Caleva Extruder 25 (tipo canasta) con malla de 1 mm de diámetro de perforación a 25 rpm y esferonizador de plato cross-hatched Calea Multibowl Spheronizer a 700 rpm por 1 minuto. Los pellets obtenidos fueron secados en estufa a 45°C por 24 horas. Se calcularon los rendimientos globales según la Ecuación (1), pesando los gramos obtenidos de pellets secos como Pf, los 100 gramos iniciales como Pi. La DTP fue evaluada en un analizador de partículas dinámico por imágenes Microtrac Camsizer XT, obteniendo las frecuencias de tamaño, ya que también se comparan los rendimientos globales con la fracción modal, es decir, aquella fracción que resulta mayoritaria en la DTP en cada lote. En este mismo equipo también se reportan el Span, índice de Esfericidad (según imagen 2D), Simetría y

relación de aspecto b/L. El Span se calcula según la Ecuación (2)

$$\text{Span} = (D90 - D10) / D50 \quad (2)$$

Donde:

D10 es el diámetro en el que el 10 % de la muestra (en base acumulada) está por debajo, D50 es la mediana (50 % por debajo y 50 % por encima), D90 es el diámetro en el que el 90% de la muestra está por debajo. Esfericidad de calcula según la Ecuación (3)

$$\Psi = (\pi \cdot d_{\min} \cdot d_{\max}) / [p \cdot (d_{\max} + d_{\min})] \quad (3)$$

dmin es el diámetro de Feret mínimo. dmax es el diámetro de Feret máximo, p es el perímetro del pellet. La Simetría se calcula con la Ecuación (4)

$$S = 1 - ((1/N) \cdot \sum_{i=1}^N R_i - \bar{R}) / \bar{R} \quad (4)$$

Con R_i como el radio medido en el ángulo i , R es el radio medio = $(1/N) \cdot \sum R_i$; N es el número de radios muestreados.

Un $S = 1$ indica simetría perfecta (círculo ideal). Valores menores reflejan desviaciones del contorno respecto a la forma esférica.

La relación de aspecto b/L se calcula según la Ecuación (5):

$$b/L = D_{\min} / D_{\max} \quad (5)$$

$d_{\min}$ es el diámetro de Feret mínimo. $d_{\max}$ es el diámetro de Feret máximo.

Resultados

El rendimiento global de la Fórmula 1 es, en promedio, 72% en el punto óptimo de humectación luego del secado. Durante la etapa de extrusión, el remanente en la cámara del extrusor es de 17-19 gramos, sin contar el residuo que queda entre los poros de la malla cribada del extrusor. Durante la esferonización se pierden otros 7 gramos debajo del plato en forma de finos. La DTP de la Fórmula 1 se muestra en la Figura 1. En contraste, la fórmula 2 eleva los rendimientos hasta alrededor del 92% luego de secado, con un residuo de 5 gramos en la cámara del extrusor (sin contar la malla del extrusor) y menos de 1 gramo de finos debajo del plato esferonizador. La DTP de la fórmula 2 se informa en la Figura 2.

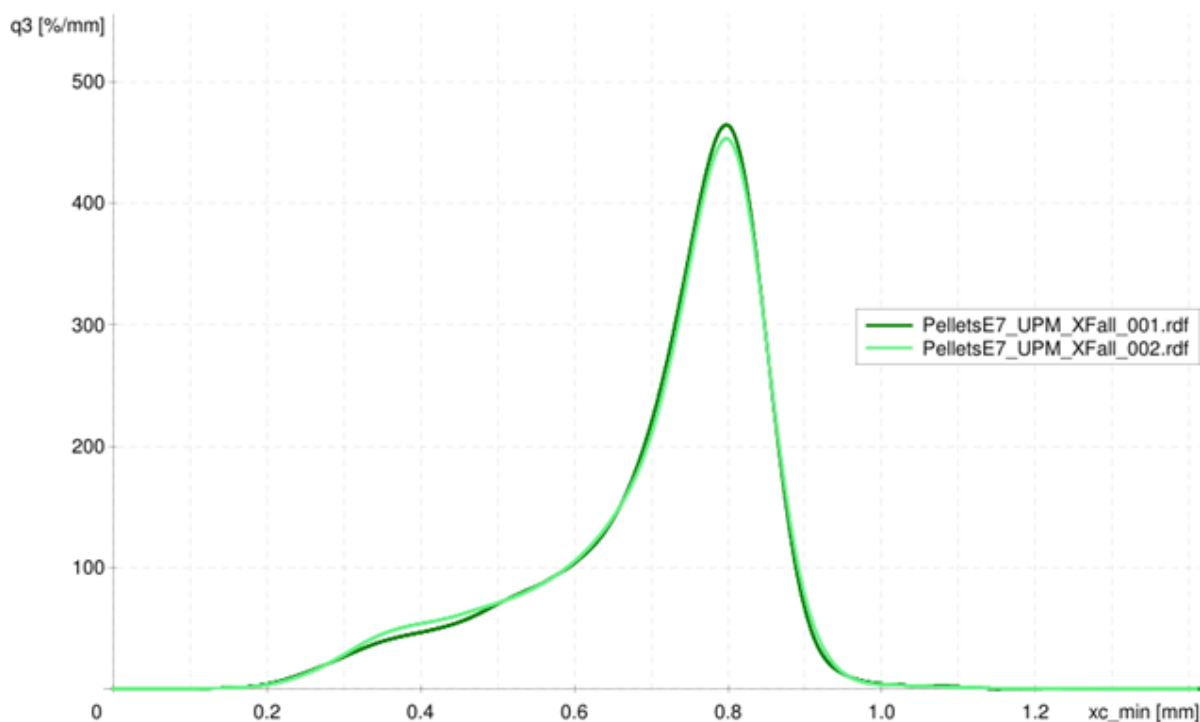


Figura 1: Determinación de la Distribución del tamaño de partículas (DTP) obtenida con la fórmula 1 (HCT/MCC 101)

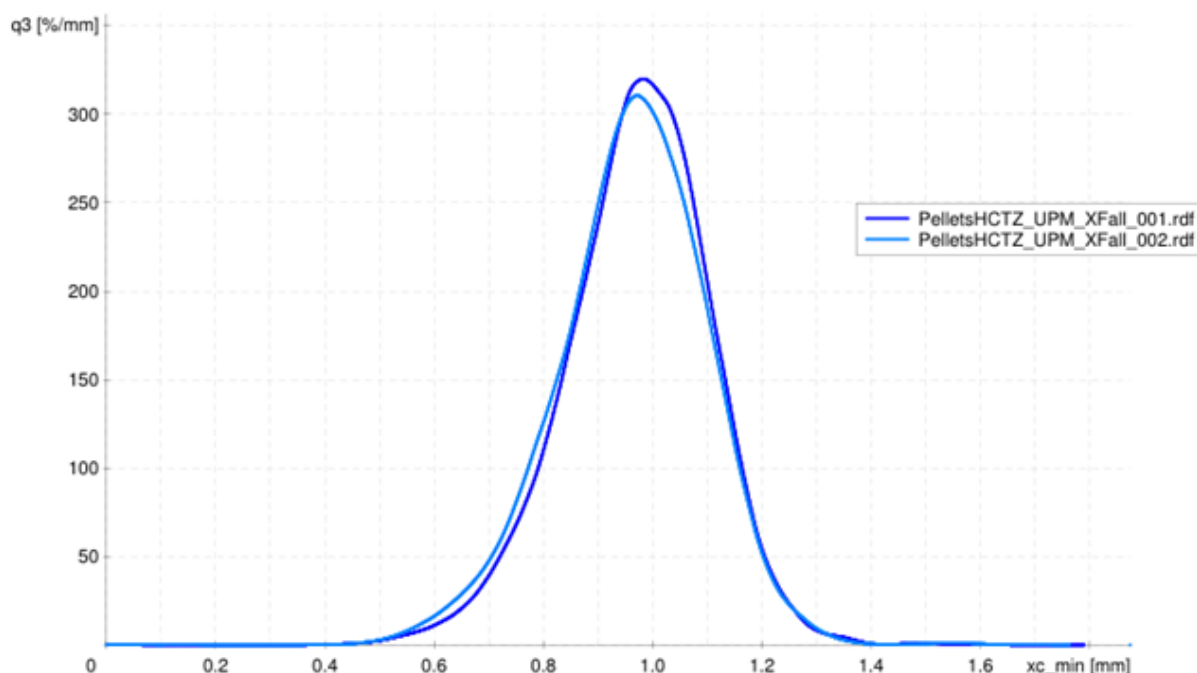


Figura 1: Determinación del tamaño de partículas (DTP) obtenida con la fórmula 2 (HCT/MCC/Manitol/LSS/PVP)

Tabla 2: Valores obtenidos en las determinaciones de parámetros en el analizador por imágenes.

Parámetros	Fórmula 1	Fórmula 2
Span	0.486	0.343
Esfericidad	0.928	0.955
Simetría	0.932	0.944
Relación b/L	0.788	0.870

Los valores de Span, esfericidad, simetría y relación de aspecto b/L (promedio de dos determinaciones) se informan en la Tabla 2

Discusión

La extrusión resulta ser el paso que más afecta negativamente al rendimiento del proceso global. En este paso, la fórmula binaria deja muchos residuos en la cámara del extrusor, suceso que se produce en menor proporción con el añadido de LSS. No es irrelevante ejemplificar que la pérdida por residuos es un valor fijo por lote. En nuestro caso, usamos lotes de 100g por comodidad, pero si se

aumenta el tamaño del lote, esa suma fija de residuos se refleja en un porcentaje menor de pérdida. El malaxado luego de añadido el LSS adquiere una apariencia casi espumosa, con una apariencia menos densa. Si se compara con la fórmula binaria HCT-MCC, presenta un aspecto “seco” a la vista, pero luego de la extrusión se densifica y se obtienen vermes con el mismo aspecto que la fórmula 1. La fórmula 2 presenta un aspecto incluso aún más seco todavía, pero el Manitol, al estar parcialmente disuelto en el líquido de humectación, no logra retener agua durante la extrusión y genera también unos buenos vermes. Al no disponer de un extrusor equipado con un medidor de

consumo eléctrico, las comparaciones son meramente cualitativas, aun así la fórmula 2 presenta mucho menos el efecto piel de tiburón sobre su superficie, por lo que se podría intuir que la fuerza de extrusión también fue mucho menor. La piel de tiburón de los vermes es la principal fuente de polvos finos durante la esferonización, ya que generan puntos de ruptura dispersos y muy cercanos, lo que no permite el proceso de formación de pellets similares al diámetro de los vermes, como ejemplifica Newton en uno de sus trabajos, (Newton et al., 1995). Si se reducen la piel de tiburón, se reducen los finos. En la esferonización, los polvos finos producidos por el choque entre pellets se pierden por el espacio entre la pared y el plato y caen al fondo. En la fórmula 1, la MCC sola pierde bastantes finos, a pesar de que durante la esferonización ya presente la estructura de gel que explica Kleinebudde en su teoría (Kleinebudde, 1997), no alcanza a tener la adhesividad de poder retener la totalidad del polvo generado por las colisiones entre los pellets, la pared y el plato giratorio. La PVP añade adhesividad a la fórmula, reteniendo estos polvos, lo que les da una estructura algo más rugosa a los pellets obtenidos. La sinergia LSS/Manitol/PVP aportan lubricidad durante la extrusión y solubilidad-deformabilidad a la masa húmeda durante la esferonización, lo que genera que los quiebres sean más precisos y se refleje en una DTP mucho más estrecha. A su vez, la incorporación de Manitol desplaza la fracción modal desde el valor de alrededor de 800 micrones (figura 1) a 1000 micrones (figura 2). Esto se explica debido a la falta de capacidad de retener agua del Manitol, como ocurre con todos los diluyentes de naturaleza soluble utilizados en esta técnica. Varios trabajos, Iyer et al. (1996), Kleinebudde et al. (1999), Goyanes, Souto y Martínez (2010), Otero-Espinar, Luzardo-Alvarez y Blanco-Méndez (2010), Ghebre-Selassie (2022), ejemplifican que los asistentes de la pelletización de carácter soluble no logran retener el líquido humectante y se mojan superficialmente

durante la esferonización debido a la fuerza centrífuga. Este efecto, sumado a la adhesividad de la PVP, desplazan la fracción modal hacia valores retenidos de tamiz mayores. El secado se realiza a 50°C ya que, a esa temperatura, se elimina toda el agua que se incorporó durante la humectación del malaxado, pero no se elimina el agua ligada que presenta naturalmente la MCC.

En la industria es muy común realizar tamizados de la población de pellets para quedarse con lo que se denomina fracción útil, la mayoría del tiempo, con lo retenido entre 1000 y 710 μm . En este trabajo no se consideró necesaria esta práctica ya que las DTP de ambas fórmulas son estrechas, se presentan pocos pellets más allá de los tamaños de 1000 μm y los residuos por debajo de 420 μm no representan un porcentaje de impacto. Ahorrarnos el paso de tamizado maximiza aún más los rendimientos globales.

Conclusiones

La extrusión-esferonización continúa siendo una técnica muy robusta para obtener micropartículas. A pesar de las problemáticas que presenta la combinación base celulósica-IFAs poco solubles, es posible ajustar la técnica para incorporar diluyentes solubles y, en el caso desarrollado en este trabajo, obtener mejores resultados que la matriz de MCC sola. La sumatoria de efectos de los 3 adyuvantes descriptos por separado presentan un efecto sinérgico muy notorio, elevando los rendimientos y mejorando el desempeño global de la masa húmeda a lo largo de todo el proceso si la comparamos con la fórmula binaria MCC-HCT. Todos los parámetros evaluados (fracción modal, rendimiento, Span, esfericidad, Simetría y relación b/L) se vieron mejorados frente a la fórmula binaria, lo cual fundamenta la elección y recomendación de estos excipientes con este modelo de droga de baja solubilidad para futuros desarrollos.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Droguería Libertad por proporcionar Hidroclorotiazida en gran cantidad para comenzar con el desarrollo de esta forma farmacéutica. Al staff de IMCD Argentina, representantes de IFF, por la donación de MCC PH 101 y a la oficina de Merck Argentina por la generosa donación de Manitol (tanto

de compresión directa como para granulación). Todas estas donaciones hicieron posible el desarrollo de este trabajo. También se agradece al Personal del Instituto de tecnología Celulósica de la Universidad Nacional del Litoral (FIQ-UNL) por las determinaciones de DTP en el equipo Camsizer XT.

REFERENCIAS

- Abdul, S., Chandewar, A.V. y Jaiswal, S.B. (2010) 'A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS)', *Journal of Controlled Release*, 147(1), pp. 2-16.
- Agrawal, S., Fernandes, J., Shaikh, F. y Patel, V. (2022) 'Quality aspects in the development of pelletized dosage forms', *Heliyon*, 8(2), e08956.
- Baert, L., Vermeersch, H., Remon, J.P., Smeyers-Verbeke, J. y Massart, D.L. (1993) 'Study of parameters important in the spheronisation process', *International Journal of Pharmaceutics*, 96(1), pp. 225-229.
- Baldi, A. (2015) 'Recent technological advancements in multiparticulate formulations: the smart drug delivery systems', *Asian Journal of Pharmaceutics*, 9(4).
- Bechgaard, H., Brodie, R., Chasseaud, L., Houmøller, P., Hunter, J., Siklos, P. y Taylor, T. (1982) 'Bioavailability of indomethacin from two multiple-units controlled-release formulations', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 21, pp. 511-515.
- Berggren, J. y Alderborn, G. (2001) 'Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose pellets', *International Journal of Pharmaceutics*, 227(1-2), pp. 81-96.
- Dilip, M.R. y Joseph, J.R. (2020) 'A review on pelletization techniques', *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 11, pp. 143-147.
- Dreu, R., Širca, J., Pintye-Hodi, K., Burjan, T., Planinšek, O. y Srčič, S. (2005) 'Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology', *International Journal of Pharmaceutics*, 291(1), pp. 99-111.
- Dukić-Ott, A., Thommes, M., Remon, J.P., Kleinebudde, P. y Vervaet, C. (2009) 'Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(1), pp. 38-46.
- Dyer, A.M., Khan, K.A. y Aulton, M.E. (1994) 'Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(20), pp. 3045-3068.
- Elsergany, R.N., Lenhart, V. y Kleinebudde, P. (2020) 'Influence of the surface tension of wet massing liquid on the functionality of microcrystalline cellulose as pelletization aid', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 153, pp. 285-296.
- Follonier, N. y Doelker, E. (1992) 'Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms', *STP Pharma Sciences*, 2(2), pp. 141-158.
- Ghebre-Selassie, I. (2022) *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Boca Raton: CRC Press.
- Ghebre-Sellassie, I. (1989) 'Pellets: a general overview', in *Pharmaceutical Pelletization Technology*. pp. 1-13.
- Ghebre-Sellassie, I. y Martin, C. (2003) *Pharmaceutical Extrusion Technology*. New York: Marcel Dekker.
- Goyanes, A., Souto, C. y Martínez-Pacheco, R. (2010) 'Control of drug release by incorporation of sorbitol or mannitol in microcrystalline-cellulose-based pellets prepared by extrusion-spheronization', *Pharmaceutical Development and Technology*, 15(6), pp. 626-635.

- Hicks, D.C. y Freese, H.L. (1989) 'Extrusion and spheronizing equipment', en *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Boca Raton: CRC Press, pp. 71-100.
- Hu, L.-D., Liu, Y., Tang, X. y Zhang, Q. (2006) 'Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained-release metformin hydrochloride pellets', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(2), pp. 185-192.
- Ibrahim, M.A. y El-Badry, M. (2014) 'Formulation of immediate release pellets containing famotidine solid dispersions', *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(2), pp. 149-156.
- Iyer, R.M., Augsburger, L.L., Pope, D.G. y Shah, R.D. (1996) 'Extrusion/spheronization--effect of moisture content and spheronization time on pellet characteristics', *Pharmaceutical Development and Technology*, 1(4), pp. 325-331.
- Jerwanska, E., Alderborn, G., Newton, J.M. y Nyström, C. (1995) 'The effect of water content on the porosity and liquid saturation of extruded cylinders', *International Journal of Pharmaceutics*, 121(1), pp. 65-71.
- Kleinebudde, P. (1997) 'The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization', *Pharmaceutical Research*, 14(6), pp. 804-809.
- Kleinebudde, P., Schröder, M., Schultz, P., Müller, B.W., Waaler, T. y Nymo, L. (1999) 'Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on the properties of extruded pellets made from binary mixtures', *Pharmaceutical Development and Technology*, 4(3), pp. 397-404.
- Knobel, H., Codina, C., Miró, J., Carmona, A., García, B., Antela, A., Gómez-Domingo, M., Arrizabalaga, J., Iruin, A. y Lagunah, F. (2000) 'Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral', *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 18(1), pp. 27-39.
- Kyroudis, A., Markantonis, S.L. y Beckett, A.H. (1989) 'The effect of food on the movement of pellets in the gastro-intestinal tract', *Pharmaceutisch Weekblad*, 11, pp. 44-49.
- Lavanya, K., Senthil, V. y Rath, V. (2011) 'Pelletization technology: a quick review', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(6), pp. 1337.
- Law, M.F.L. y Deasy, P.B. (1998) 'Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45(1), pp. 57-65.
- Martín Alfonso, L., Bayarre Vea, H., Corugedo Rodríguez, M.C., Vento Iznaga, F., La Rosa Matos, Y. y Orbay Araña, M.C. (2015) 'Adherencia al tratamiento en hipertensos atendidos en áreas de salud de tres provincias cubanas', *Revista Cubana de Salud Pública*, 41.
- Mesiha, M.S. y Valltés, J. (1993) 'A screening study of lubricants in wet powder masses suitable for extrusion-spheronization', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(8), pp. 943-959.
- Millili, G.P. y Schwartz, J.B. (1990) 'The strength of microcrystalline cellulose pellets: the effect of granulating with water/ethanol mixtures', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(8), pp. 1411-1426.
- Muley, S., Nandgude, T. y Poddar, S. (2016) 'Extrusion-spheronization a promising pelletization technique: in-depth review', *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(6), pp. 684-699.
- Newton, J., Chapman, S. y Rowe, R. (1995) 'The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation', *International Journal of Pharmaceutics*, 120(1), pp. 101-109.
- O'Reilly, S., Wilson, C.G. y Hardy, J.G. (1987) 'The influence of food on the gastric emptying of multiparticulate dosage forms', *International Journal of Pharmaceutics*, 34(3), pp. 213-216.
- Okada, S., Nakahara, H. e Isaka, H. (1987) 'Adsorption of drugs on microcrystalline cellulose suspended in aqueous solutions', *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 35, pp. 761-768.

Otero-Espinar, F.J., Luzardo-Alvarez, A. y Blanco-Méndez, J. (2010) 'Non-MCC materials as extrusion-spheronization aids in pellets production', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 20(4), pp. 303-318.

Rivera, S.L. y Ghodbane, S. (1994) 'In vitro adsorption-desorption of famotidine on microcrystalline cellulose', *International Journal of Pharmaceutics*, 108(1), pp. 31-38.

Sarkar, S. y Liew, C.V. (2014) 'Moistening liquid-dependent de-aggregation of microcrystalline cellulose and its impact on pellet formation by extrusion-spheronization', *AAPS PharmSciTech*, 15(3), pp. 753-761.

Schröder, M. y Kleinebudde, P. (1995) 'Structure of disintegrating pellets with regard to fractal geometry', *Pharmaceutical Research*, 12(11), pp. 1694-1700.

Širca, J., Pintye-Hodi, K., Burjan, T., Planinšek, O. y Srčič, S. (2005) 'Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology', *International Journal of Pharmaceutics*, 291(1-2), pp. 99-111.

Song, B., Rough, S. y Wilson, D. (2007) 'Effects of drying technique on extrusion-spheronisation granules and tablet properties', *International Journal of Pharmaceutics*, 332(1-2), pp. 38-44.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczek, F. y Newton, J.M. (1996) 'Influence of process conditions on drug release from pellets', *International Journal of Pharmaceutics*, 144(2), pp. 159-169.

Vervaet, C., Baert, L. y Remon, J.P. (1995) 'Extrusion-spheronisation: a literature review', *International Journal of Pharmaceutics*, 116(2), pp. 131-146.

Vervaet, C. y Remon, J.P. (1997) 'Bioavailability of hydrochlorothiazide from pellets, made by extrusion/spheronisation, containing polyethylene glycol 400 as a dissolution enhancer', *Pharmaceutical Research*, 14(11), pp. 1644-1646.

Williams, D.B., O'Reilly, W.J., Boehm, G. y Story, M.J. (1990) 'Absorption of doxycycline from a controlled release pellet formulation: the influence of food on bioavailability', *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 11(2), pp. 93-105.

Los ensayos se realizaron entre febrero y noviembre de 2023. Están incluidos en los trabajos preliminares para el plan de trabajo de tesista doctoral del primer autor. En la institución Unidad de Producción de Medicamentos (UPM) dependiente de la Secretaría de Extensión de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. (upm.galenico@exactas.unlp.edu.ar)

AUTORES

DUBLUK, Jonathan

Farmacéutico por la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ayudante Diplomado en la Unidad de Producción de Medicamentos (UPM) de la UNLP asistiendo en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas. Actual Becario del sistema cofinanciado CONICET-ANLAP para desarrollos de orfandades medicinales, con un plan de trabajo orientado al desarrollo de medicamentos en sistemas de multipartículas basados en microesferas de celulosa incluyendo IFAs que traten la Hipertensión Arterial (HTA). También se desempeña como Ayudante Diplomado en la cátedra de Tecnología Farmacéutica 2, materia del último año de la carrera de Farmacia como así también en el módulo de Tecnología de formulaciones sólidas de Fitofármacos en la Maestría en Plantas Medicinales de la UNLP. Además, soy Jefe de Trabajos Prácticos en la cátedra de Farmacotecnia 1, FFNE de la carrera de Técnico Universitario en Farmacia Hospitalaria (TUFH) en la Universidad Arturo Jauretche.

jdubluk@exactas.unlp.edu.ar

HOYA, Arturo

Farmacéutico y Bioquímico de la Universidad Nacional de La Plata, profesor de Tecnología Farmacéutica 2 y del módulo de Tecnología de formulaciones sólidas de Fitofármacos en la Maestría en Plantas Medicinales de la UNLP. Actual Director Técnico de la Unidad de Producción de Medicamento de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP), con experiencia en el área de tecnología farmacéutica de formas sólidas desde hace más de 30 años.

NOTA DEL EDITOR

cet - Revista de Ciencias Exactas e Ingeniería se mantiene neutral con respecto a las reivindicaciones jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.