

# DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN SÓLIDA MEDIANTE TECNOLOGÍA DE SECADO POR *SPRAY* PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE UN MEDICAMENTO

R. Gauna Peter<sup>1</sup>, V. Martínez<sup>2</sup>, S. Amore<sup>3</sup>, R. Ruíz Díaz<sup>2</sup>, D. Lelli<sup>2</sup>, M. S. Frangie<sup>2</sup>, M. Sakson<sup>4</sup>, L. Díaz<sup>4</sup>, A. Martínez<sup>4</sup>, N. Mondelo<sup>4</sup>, D. Tombari<sup>4</sup>, M.V. Defain Tesoriero<sup>1</sup>

INTI Química (<sup>1</sup>Lab. Sistemas de Liberación Controlada, <sup>2</sup>Lab. Planta Piloto y <sup>3</sup>Lab. Especies Cristalinas), <sup>4</sup>Gador [mvd@inti.gov.ar](mailto:mvd@inti.gov.ar)

## Introducción

El polimorfismo juega un papel clave en la producción de fármacos y es la capacidad que presenta una sustancia de ordenarse formando diferentes estructuras cristalinas llamadas polimorfos. Cada uno de ellos presenta diferentes propiedades fisicoquímicas, lo cual tiene incidencia sobre la biodisponibilidad, el comportamiento farmacotécnico y la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas. La forma amorfa —no cristalina— de una sustancia posee la mayor solubilidad teórica, comparada con otras formas cristalinas.

Las dispersiones sólidas amorfas (DSAs) están compuestas por moléculas de un principio activo dispersas en carriers poliméricos. El rol de los polímeros no se limita a la estabilización, sino que además son responsables de los mecanismos para la mejora de la disolución y absorción del principio activo.

El secado por *spray* es un proceso de secado intensivo, continuo y escalable. Históricamente, ha sido empleado en la industria química y alimenticia. Este proceso involucra la atomización de una dispersión o solución en una cámara de secado que se encuentra a temperatura elevada lo que resulta en una rápida evaporación del solvente. El daño térmico sufrido por el material a secar es muy leve debido al efecto de enfriamiento por evaporación durante el período crítico del secado y al corto tiempo de exposición a alta temperatura. Por este motivo, podría ser utilizado para formular DSAs.

## Objetivo

Obtener un principio activo amorfo mediante tecnología de secado por *spray*. Establecer los parámetros óptimos de operación en el proceso de secado por aspersión. Dicho principio activo, sintetizado por una empresa farmacéutica nacional, constituye un tratamiento, actualmente no disponible en nuestro país, para una enfermedad genética potencialmente letal.

## Descripción

El proceso de obtención de las DSAs consiste en la dispersión y/o solubilización del principio activo en un solvente orgánico junto con el/los carriers polimérico/s según describe la Figura

1. Dadas las características fisicoquímicas de las materias primas esta etapa puede requerir trabajar a temperaturas mayores a la temperatura ambiente para mejorar la solubilidad y/o la dispersión obtenida. Una vez finalizada esta etapa se adiciona una solución acuosa con el/los tensioactivos para lograr un sistema disperso.

La dispersión obtenida fue procesada en el secador *spray* (*Spray dryer* marca Buchi modelo B-290 con el accesorio *Inert loop*) y el producto fue un polvo levemente húmedo. Para la eliminación de las trazas de solventes se continuó con el secado en estufa de vacío (Estufa de vacío marca Numak Modelo EVN-50). La etapa de secado por *spray* es crucial para la obtención de DSAs. La temperatura de entrada y el caudal de alimentación son parámetros claves para la obtención de los resultados deseados.

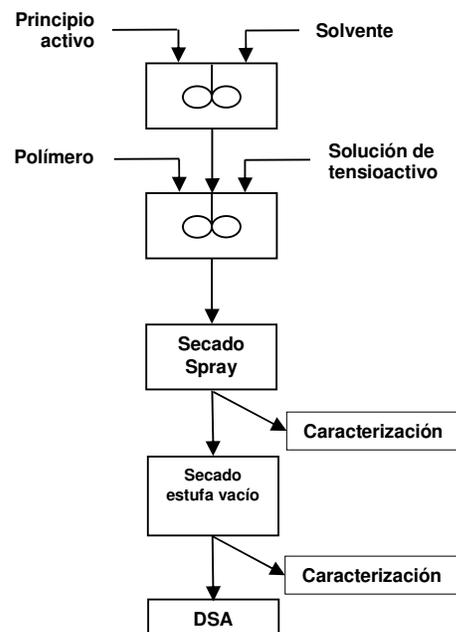


Figura 1: Esquema de obtención de las DSAs.

El análisis del patrón de difracción de Rayos X (DRX) se empleó como control de proceso para verificar la cristalinidad de los lotes producidos. (Difractómetro de Rayos X, marca Philips PW 1730/10).

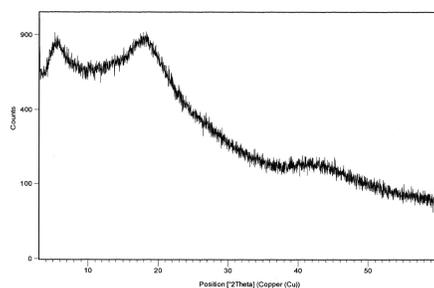
La caracterización de las muestras obtenidas se complementó con el análisis de la

distribución de tamaño de partícula por difracción láser, el control de la morfología por microscopía electrónica de barrido (SEM), el estudio de las transiciones térmicas por calorimetría diferencial de barrido (DSC), la determinación del título por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) y de los solventes residuales por *Head Space* acoplado a un cromatógrafo gaseoso (GC).

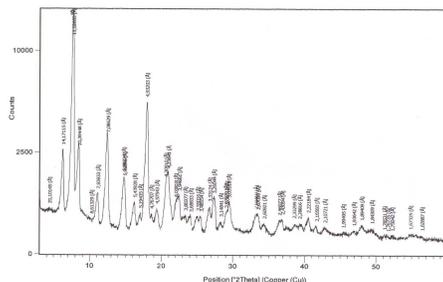
## Resultados

Las muestras obtenidas evidenciaron un patrón amorpho (Figura 2a) al ser analizadas por DRX. Con fines comparativos, se muestra el patrón cristalino del principio activo (Figura 2b). El control por DSC demostró la presencia de cuatro patrones amorphos diferentes.

a)

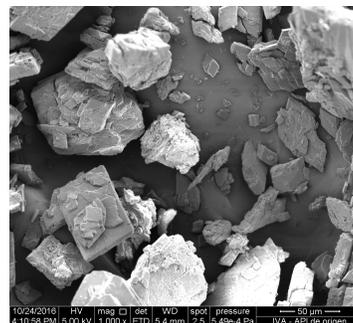


b)

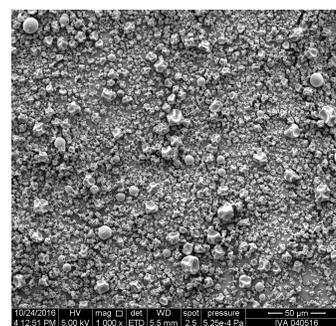


**Figura 2:** Patrones de DRX a) patrón amorpho de la DSA y b) patrón cristalino del principio activo.

Los solventes residuales cumplieron con las especificaciones según USP clase 3 y su concentración fue menor a 50 ppm. El título logrado fue de 76-78% y el rendimiento general del proceso fue de 75-80 %. Ambos valores fueron los esperados según bibliografía. El tamaño de partícula obtenido ( $D_v, 0.9$ ) quedó comprendido entre 11 y 15  $\mu\text{m}$ . En las figuras 3 y 4 se pueden observar las imágenes donde se aprecia la diferencia morfológica de las especies sólidas cristalinas y la DSA. El menor tamaño de partícula y la mayor homogeneidad de las DSAs podrían contribuir a la mejora de los parámetros farmacotécnicos y de formulación.



**Figura 3:** Imagen SEM del principio activo (forma cristalina).



**Figura 4:** Imagen SEM de la dispersión sólida amorpha (DSA) luego del secado por spray.

## Conclusiones

Mediante este trabajo se logró la optimización del proceso de producción a escala laboratorio de un nuevo principio activo amorpho destinado a la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad genética letal más frecuente.

Este proceso permitió disminuir el número de etapas de cristalización del principio activo con la consecuente reducción de los costos y del impacto ambiental. Los ensayos de preformulación y los tests de disolución de un producto farmacéutico formulado con la DSA referida han presentado resultados acordes a especificaciones establecidas y actualmente se encuentran en evaluación de estabilidad a largo plazo.

Además, INTI Química realizó el asesoramiento técnico para la adquisición del equipamiento a escala industrial para la transferencia tecnológica del proceso a la empresa solicitante.

## Bibliografía

- Amidon, G.L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability. *Pharm Res* (1995) 12: 413.
- Singh A. et al. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.* 8 (2011) 1361–1378.
- Surikutchi B.T. et al Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions, *J. Excip. Food Chem.* 4 (2013) 70–94.
- Vasconcelos T. et al. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today* 12 (2007) 1068–1075.