

RE TAC

PRODUÇÃO
DE COMPRIMIDOS →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folheto técnico
RetaLac[®]



Coprocessado MEGGLE de lactose e hipromelose (4000 mPa·s) para compressão direta (CD): RetaLac[®]

Informações gerais

As formas farmacêuticas de liberação modificada são uma estratégia de desenvolvimento para a indústria farmacêutica global. Essa abordagem pode ser muito vantajosa para se obter inovação e sobrevivência de produtos que estão próximos de terem sua patente expirada. Além disso, existem outros benefícios, como diminuição do custo de produção, melhora na aderência ao tratamento e melhora na eficácia, uma vez que estes produtos apresentam perfis de liberação do ingrediente ativo farmacêutico (IFA) mais estruturados. Com várias opções disponíveis para liberação modificada de IFAs, a hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose ou HPMC) tem sido, historicamente, o excipiente de escolha para formar matrizes hidrofílicas [1]. A estrutura básica

da mistura de éter metílico e hidroxipropílico de celulose, comumente conhecida, esta ilustrada na **Figura 1**.

No diagrama da estrutura química da hipromelose (mostrado abaixo), o substituinte "R" pode representar um átomo de hidrogênio ou grupos funcionais metil ou hidroxipropil. Estes, quando são usados como substituintes na estrutura molecular principal da celulose, formam compostos nomeados hipromelose. O grau de substituição, assim como o peso molecular, são características que afetam as propriedades físico-químicas da molécula. Para definir o nível do grau de substituição do metil ou hidroxipropil, as principais farmacopeias globais (Ph.Eur., USP-NF e JP) definem quatro tipos diferentes de hipromelose, classificadas de acordo com seu grau relativo de substituição, que são: 1828, 2208, 2906, 2910. Os primeiros dois dígitos indicam a porcentagem dos grupos metil, enquanto os dois dígitos subsequentes representam a porcentagem dos grupos hidroxipropil. Os limites exatos do grau de substituição foram estabelecidos. Além disso, há um método para determinar a extensão média da cadeia através da avaliação da viscosidade aparente. A hipromelose de grau 2208, com uma viscosidade nominal de aproximadamente 4000 mPa·s, é frequentemente utilizada no desenvolvimento e na fabricação de formulações de liberação modificada.

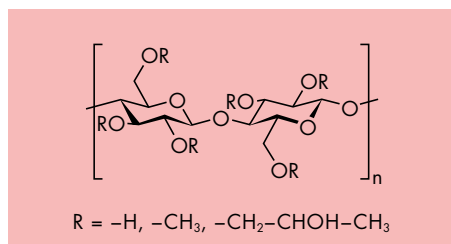


Figura 1: Estrutura química básica da hipromelose. O substituinte R representa um átomo de hidrogênio, um grupo metil ou um hidroxipropil. As propriedades físico-químicas correspondentes são fortemente afetadas pelo conteúdo, pela distribuição dos substituintes e pelo peso molecular (n).

Embora a hipromelose apresente diferentes níveis de substituição e peso molecular, o que oferece uma utilização ampla e ajustável em formulações de liberação modificada de IFA, a processabilidade é geralmente limitada ao trabalho tradicional, aos métodos de fabricação por granulação úmida, e ao consumo intenso de energia e tempo. Dada as características físicas que os derivados finos e fibrosos de celulose possuem, não é de se surpreender que a hipromelose não satisfaça as necessidades gerais de desenvolvimento ou produção. Ainda que os fabricantes de hipromelose tenham introduzido melhorias, como aglomeração, o material, até então, exibe um desempenho insatisfatório. Questões como segregação, baixa densidade, fluxo de pó desfavorável e compactabilidade reduzida impedem um adequado processamento por compressão direta (CD). A CD é o método proeminente na indústria farmacêutica, uma vez que oferece muitos benefícios, incluindo, entre outros, uma estabilidade química potencializada e uma contenção de custos [2]. Considerando que, além do que já foi mencionado, está havendo um constante aumento das exigências relacionadas ao aprimoramento do desempenho funcional de produção (como, melhores níveis de fluxo de pó e de uniformidade de conteúdo), é possível concluir que há a necessidade de incorporação de novos excipientes na indústria farmacêutica. Recentemente, através de um processo exclusivo de aglomeração, foi possível desenvolver uma composição coprocessada que contém hipromelose e lactose. De fato, oferece uma alternativa adequada para superar as limitações da produção. Possuindo desempenho funcional potencializado, o novo excipiente oferece características desejadas para um progresso mais apropriado de fabricação de formulações, sendo considerado de interesse relevante para empresas farmacêuticas que buscam produtividade e inovação, além de representar uma boa estratégia para os produtores de medicamentos genéricos.

Descrição do produto

O RetaLac® foi o primeiro excipiente com uma composição contendo hipromelose/lactose coprocessada especificamente criado para CD e granulação seca de formulações com liberação modificada.

O RetaLac® é uma composição binária que possui estrutura monoparticulada, contendo hipromelose e lactose em cada partícula. É caracterizado por possuir desempenho funcional superior, uma vez que apresenta, por exemplo, melhor fluidez e capacidade de mistura. Dado que o RetaLac® apresenta uma estrutura monoparticulada, é correto afirmar que apresenta características de deformação plástica e de fratura quebradiça, potencializando as propriedades de compressibilidade na DC, em comparação com a granulação úmida e misturas físicas tradicionais dos componentes originais.

Aplicação

Excipientes coprocessados são produtos diferenciados e inovadores, uma vez que exibem características funcionais únicas, inatingíveis utilizando mistura simples. O seguinte quadro fornece áreas recomendadas de aplicação dos coprocessados.

Áreas de aplicação					
Lactose coprocessada					
	Cápsula	Comprimido (Aplicação de liberação modificada)		Outras	
	Preenchimento de cápsula	Compressão direta (também para comprimidos de múltipla unidade e mini comprimidos)	Granulação seca	Preparação de formulações aquosa de HPMC	Extrusão, esferonização
RetaLac®	+	+	+	+	+
+ = Altamente adequado					

Informações regulatórias e de qualidade

O RetaLac® é produzido na Alemanha sob a certificação ISO 14001. A MEGGLE Wasserburg implementa as cBPF de acordo com o Guia de Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos de IPEC-PQG e o Capítulo de Informações Gerais da USP <1078>.

A MEGGLE investe consideravelmente em sustentabilidade dos recursos de matéria-prima, padrões de produção, eficiência e, de maneira ativamente engajada, proteção ambiental. Excipientes que atendam aos padrões farmacêuticos são nossa primeira prioridade.

As monografias das duas matérias-primas estão harmonizadas entre Ph.Eur., USP-NF e JP. Há um DMF tipo 4 e a carta de autorização de uso está disponível mediante solicitação. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados a partir de: www.meggle-pharma.com.

BENEFÍCIOS

RetaLac®

- Compressão direta de formulações de liberação modificada
- Processabilidade superior em comparação com a granulação úmida e mistura física de componentes originais
- Atende às exigências compendiais
- A cinética de liberação do ativo é predominantemente controlada por difusão pura
- Mantém sem alterações, mesmo em condições ácidas (entre pH 1 e 7)
- A dissolução pode ser quantitativamente prevista em função da geometria do comprimido
- Os mecanismos de compactação dupla potencializam a compressibilidade
- Melhoria evidente nos índices de molhabilidade em comparação com a hipromelose pura.

Distribuição de tamanho de partícula (PSD)

A **Figura 2** expõe a análise típica da distribuição de tamanho de partícula do Retalac®, utilizando difração de laser. Resultados mostram típico d_{10} , d_{50} e d_{90} de 55, 125 e 260 μm , respectivamente.

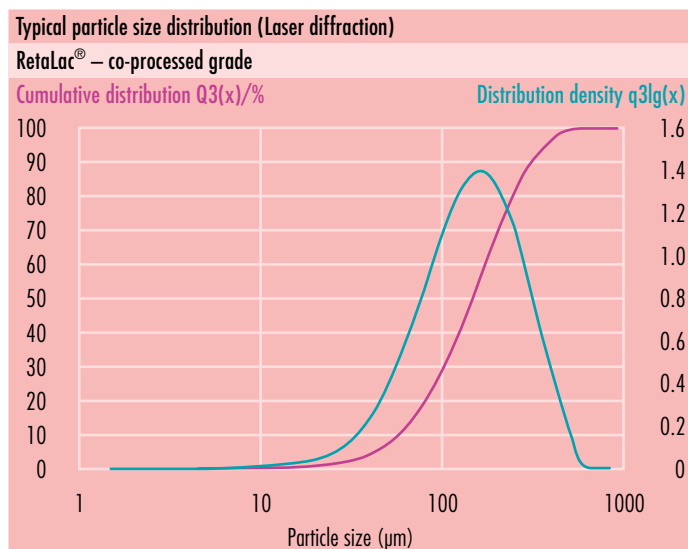


Figure 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição do excipiente coprocessado da MEGGLE, Retalac®, com típico d_{10} , d_{50} e d_{90} de 55, 125 e 260 μm , respectivamente. Estudadas por analisador de tamanho de partícula de difração a laser Sympatec®/Helos & Rodos.

Isotermas

Devido ao conteúdo de hipromelose, o Retalac®, quando exposto a níveis altos de umidade relativa, apresenta uma propensão a absorver umidade, demonstrada pela técnica de sorção dinâmica de vapor (**Figura 3**). De forma interessante, a mistura física equivalente mantém um comportamento muito similar ao observado no Retalac® (não mostrado).

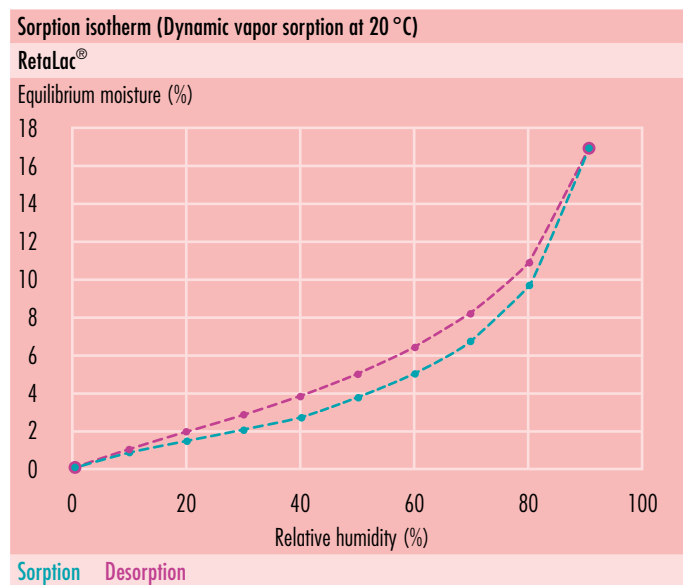


Figure 3: Isoterma de absorção-desorção de água (20 °C) do Retalac®. A captação de água é principalmente gerida pela hipromelose e é proporcional à umidade da atmosfera circundante. O Retalac® coprocessado e sua mistura física correspondente apresentam um comportamento semelhante. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1 μ .

Consistência lote a lote

A consistência lote a lote para todos os produtos a base de lactose pode ser atribuída à experiência de fabricação de lactose e ao longo histórico da MEGGLE, bem como ampla experiência técnica. Testes constantes durante o processo e no produto final garantem consistência e qualidade.

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

O excipiente coprocessado da MEGGLE, RetaLac[®], tem características de um pó inodoro, branco, ou quase branco, que flui livremente, sendo parcialmente solúvel em água fria. Contém partes iguais de hipromelose tipo 2208 (anteriormente conhecida como tipo K) com viscosidade nominal de 4000 mPa·s, e alfa-lactose monoidratada moída, ambas com qualidade compendial. Um processo especializado de aglomeração por aspersão gera partículas texturizadas, altamente estruturadas, de composição binária e monoparticulada com d_{50} , entre 100 μm a 200 μm , que equivale ao tamanho de partícula de vários excipientes para compressão direta.

A imagem SEM do RetaLac[®] demonstra a aglomeração da alfa-lactose monoidratada cristalina com a hipromelose fibrosa, que se apresenta como uma partícula esferoidal e porosa, exatamente como desejado para o desenvolvimento e fabricação de uma formulação. Os componentes individuais, lactose e hipromelose, não podem ser separados por meios físicos. As propriedades de fluxo e compactação do RetaLac[®] coprocessado superam as de uma mistura física simples.

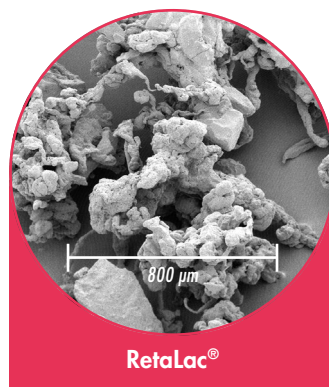


Figure 4: Imagem SEM de partículas do RetaLac[®]; exibe propriedades morfológicas desejadas para desenvolvimento e fabricação de formulação. A hipromelose é aglomerada com alfa-lactose monoidratada cristalina, o que resulta em uma partícula esferoidal, porosa, com excelente propriedade de fluxo e compactação.

Características relacionadas à função

Fluidez de pó

A fluidez é uma consideração importante que deve ser avaliada nas muitas preparações, já que pode impactar em atributos críticos da formulação, como uniformidade do peso do comprimido e taxas de produção. A fluidez pode ser descrita utilizando inúmeros métodos, como ângulo de repouso, fatores derivados de densidade, volume e/ou fluxo de massa ou ainda, índice de fluidez (utilizando FlowRatex®) [3]. Para dados, vide as Figuras 5 e 6.

Superfície específica

Se Retalac® exibe, por um lado, uma estrutura áspera e altamente texturizada, por outro, apresenta valores de superfície BET relativamente baixos (Figura 6). O processo de coprocessamento dos componentes originais ocasionou uma redução nos valores de superfície específica dentro de um fator de 0,5, em comparação com a mistura física correspondente.

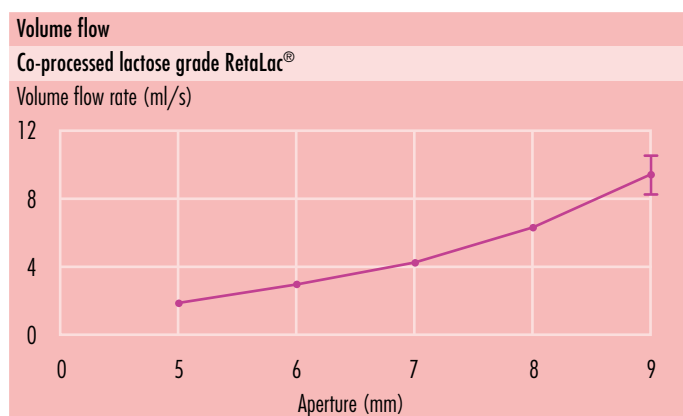


Figure 5: Taxa de fluxo de volume (ml/s), em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para Retalac® coprocessada da MEGGLE, analisado por FlowRatex®.

Fluidez						
Lactose coprocessada						
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Razão de Hausner	Índice de Carr (%)	Superfície BET (m ² /g)
Retalac®	36	340	460	1.35	26.09	0.27

Figura 6: Valores funcionais típicos de pó para Retalac® coprocessada. Todos os métodos foram realizados de acordo com os padrões compendiais. Medições da área de superfície BET e do volume do poro foram realizadas por um Quantachrome Autosorb-3 instrumentado (Kr2 adsorvente, tempo e temperatura da degaseificação: 7 horas a 50°C, a vácuo).

Cinética da liberação do ativo

O mecanismo geral de liberação do ativo nas formulações farmacêuticas que contém hipromelose decorrem estreitamente da composição, da solubilidade do IFA, do(s) excipiente(s) e do(s) polímero(s) usado(s), bem como da geometria do comprimido [4]. Os perfis de liberação de três IFAs modelo, com diferentes solubilidades, foram avaliados modificando as cargas iniciais de ativo (0–60% de teofilina, paracetamol e diprofilina) mediante teste de dissolução em dois meios, HCl a 0,1M e um sistema tampão de fosfato (Figura 7).

O impacto do conteúdo de ativo inicial, no caso a teofilina, na liberação **absoluta** é mostrado. Um aumento monotônico das quantidades absolutas do ativo é observado, independente do meio de dissolução (Figura 8a).

Composição							
Cinética da liberação do ativo							
Conteúdo do medicamento (%)	5	10	20	30	40*	50*	60*
Medicamento (g)	5.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
RetaLac® (g)	94.5	89.5	79.5	69.5	58.5	48.5	38.5
Estearato de Mg (g)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

* Adição de sílica pirogênica a 1 %

Figura 7: Composição dos sistemas investigados que contém excipientes coprocessados RetaLac® da MEGGLE e os seguintes ativos: teofilina, paracetamol e diprofilina. A preparação de comprimido (prensa de comprimido de estação única Korsch; Berlim, usando punções de face plana) foi realizada por CD com dureza comparável (60–70 N), diâmetro (11,3 mm) e altura de comprimido (2,4 mm) constantes. A liberação do medicamento foi analisada usando o aparato de dissolução USP 35 (método de pá, 80 rpm, 37 °C; Sotax, Basileia, Suíça) em 900mL de HCl a 0,1M ou tampão fosfato de pH 7,4. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

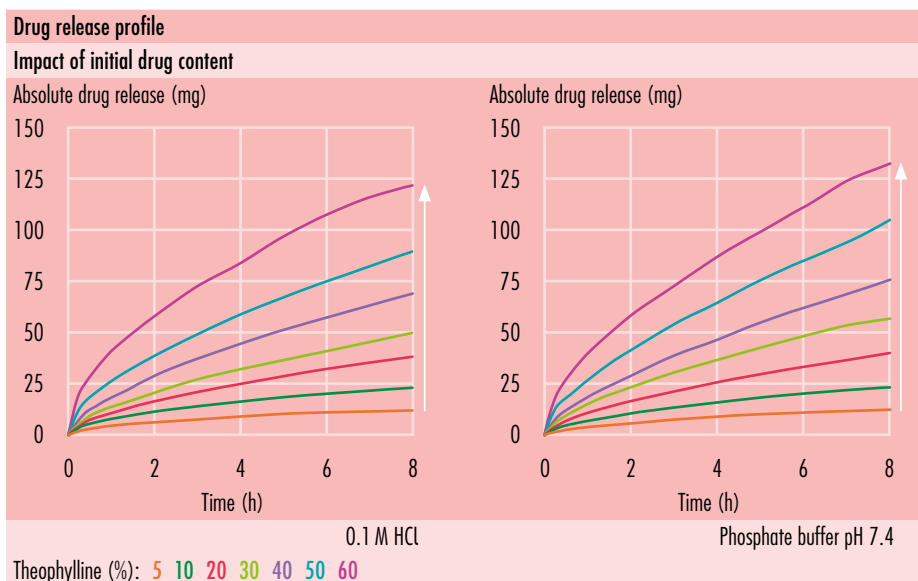


Figura 8a: Efeitos do conteúdo inicial de teofilina (conforme indicado nos diagramas) liberação absoluta de ativo dos comprimidos à base de RetaLac® mediante exposição aos sistemas de tampão HCl a 0,1 e tampão fosfato pH 7,4 (Altura inicial do comprimido 2,4 mm e diâmetro 11,3 mm).

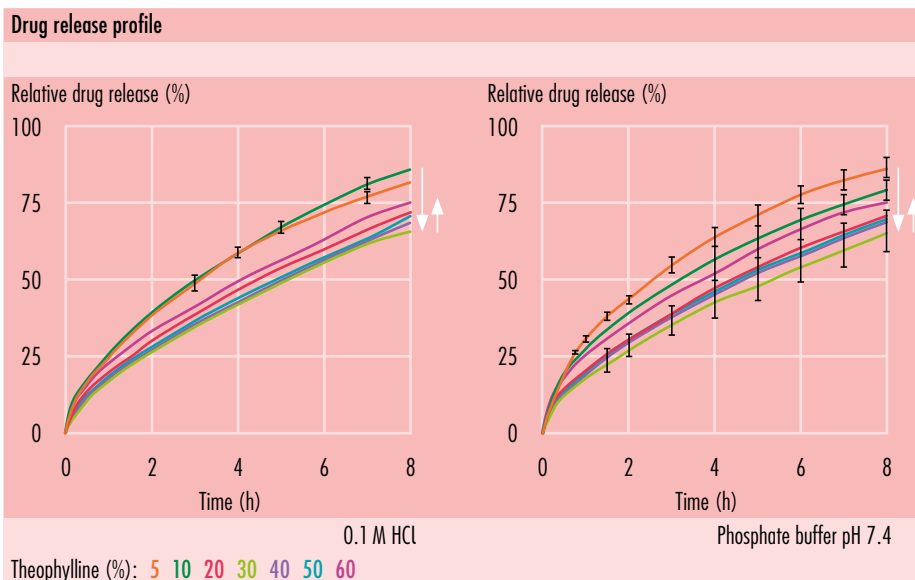


Figura 8b: Efeitos do conteúdo inicial de teofilina na liberação relativa do ativo dos comprimidos que contêm RetoLac[®] mediante exposição ao sistema de tampão HCl a 0,1 e tampão fosfato pH 7,4 (Altura inicial do comprimido 2,4 mm e diâmetro 11,3 mm).

O impacto do conteúdo inicial de ativo na sua liberação relativa fornece uma percepção dos fenômenos durante a dissolução do ativo. Primeiramente, a liberação relativa de ativo sofre uma diminuição. Esse padrão começa a ser alterado quando os níveis de drogas chegam a 40% de teofilina, sendo possível observar um aumento na liberação relativa do ativo. Uma possível explicação para a diminuição de valor observada é a baixa solubilidade do ativo em água, uma vez que, nesse caso, a quantidade de dentro do comprimido poderia exceder o total de princípio ativo dissolvido, o que o tornaria indisponível para a difusão. Porém, em cargas de ativo mais elevadas (> 40% de teofilina), a porosidade da matriz aumenta, resultando na ampliação dos níveis de transferência absoluta de medicamento. (**Figura 8b**).

Esse efeito é consideravelmente mais tênue para o paracetamol e a diprofilina. Uma visão representativa geral da cinética de liberação absoluta e relativa, variando os conteúdos iniciais de medicamento, é ilustrada nas **Figuras 9a e 9b**.

Summary absolute release kinetics from Retalac[®]-based tablets

Impact of initial drug content

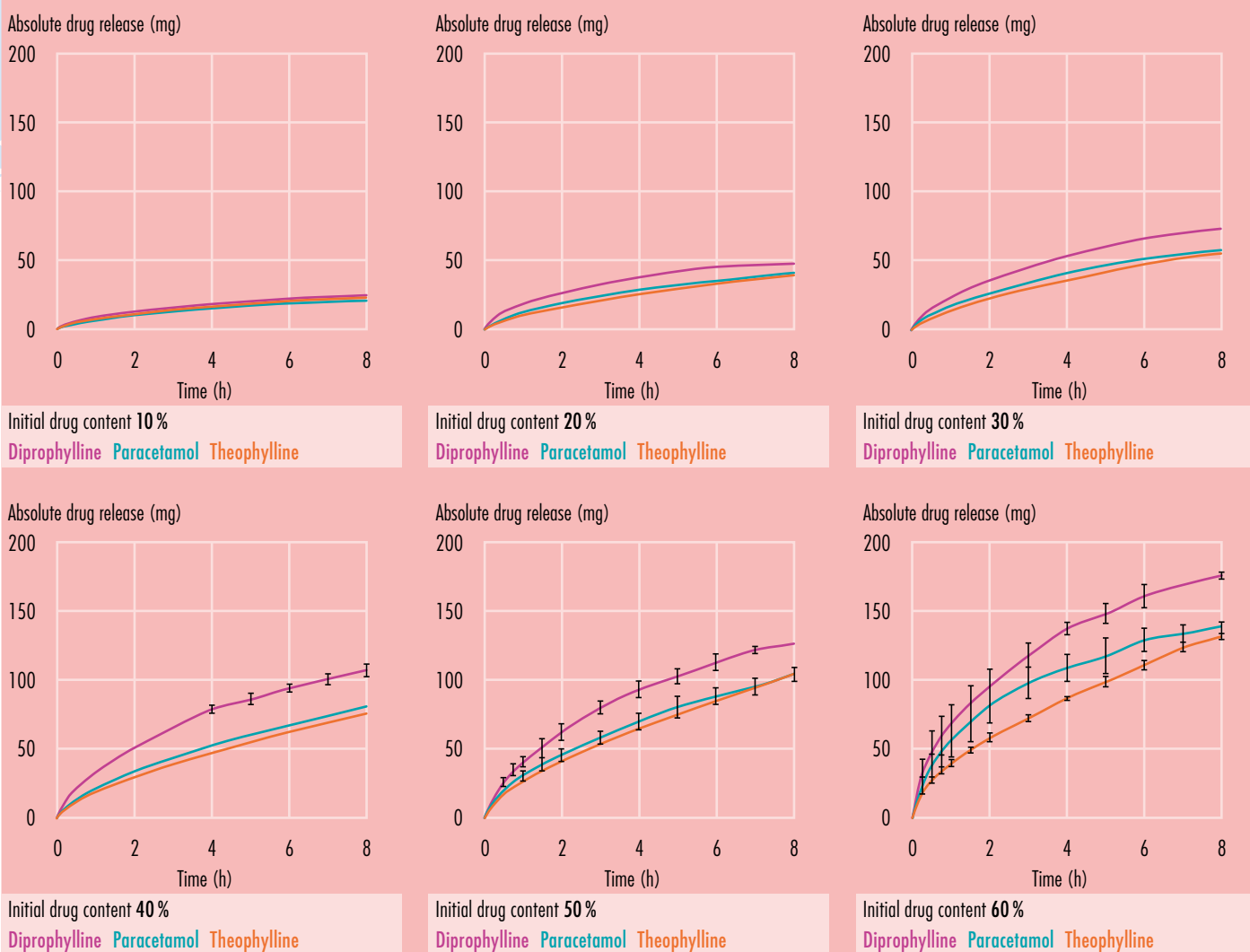


Figura 9a: Efeitos do tipo do ativo (teofilina, paracetamol e diprofilina) na cinética de liberação absoluta dos comprimidos a base de Retalac[®], mediante a exposição ao sistema tampão HCl a 0,1, variando o conteúdo de medicamento inicial (Altura inicial do comprimido: 2,4 mm e diâmetro 11,3 mm). As barras de erro não são visíveis para todos os casos.

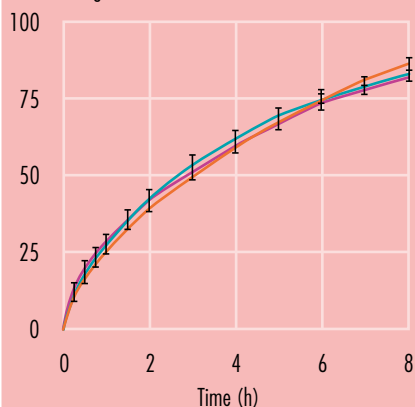
Desde a introdução das formulações de liberação modificada, foram desenvolvidas tentativas sustentáveis de prever teoricamente os perfis de liberação do ativo [5]. A intenção primordial é apoiar o desenvolvimento racional, minimizando a experimentação excessiva, culminando assim, em redução de tempo e custo. Com relação aos comprimidos a base de Retalac[®], numerosas abordagens de complexidades variadas foram adotadas: (i) a segunda lei de difusão de Fick para dispositivo cilíndrico foi usada como um modelo preditivo, assumindo, para tanto, que a distribuição de medicamento é uniforme, que o transporte de massa é radial e axial e que as condições de dissipação são mantidas perfeitas.

(ii) Uma análise numérica complexa que leva em consideração os limites adicionais de solubilidade do medicamento e, (iii) uma aproximação inicial que é considerada simplificada. Em todos os casos, houve uma correlação positiva da teoria e dos dados experimentais, o que nos permite fazer, exclusivamente para os produtos que contêm Retalac[®], predições muito simplificadas sobre o perfil de liberação de medicamento [6, 7]. Pela primeira vez foi possível usar uma aproximação simples para prever quantitativamente a relação do design dos comprimidos de hipermelose/lactose na liberação de medicamentos que exibem padrões de solubilidade distintos. A razão dessa simplificação inesperada pode

Summary relative release kinetics from RetoLac®-based tablets

Impact of initial drug content

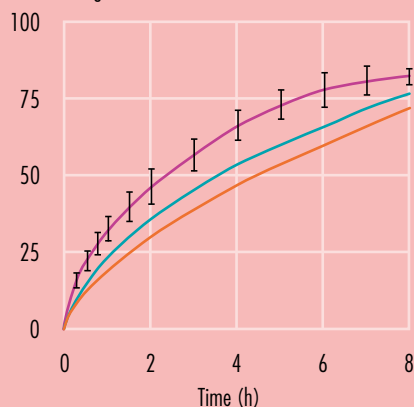
Relative drug release (%)



Initial drug content 10 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

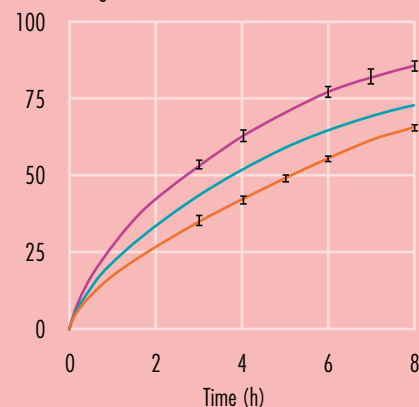
Relative drug release (%)



Initial drug content 20 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

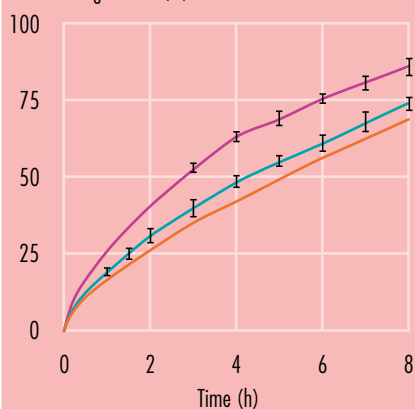
Relative drug release (%)



Initial drug content 30 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

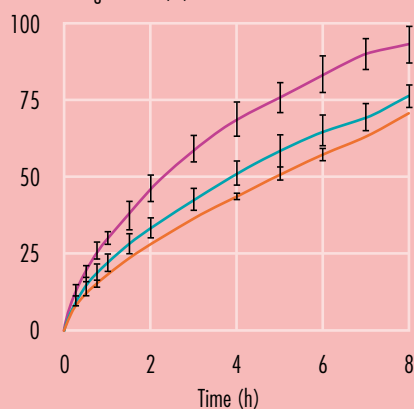
Relative drug release (%)



Initial drug content 40 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

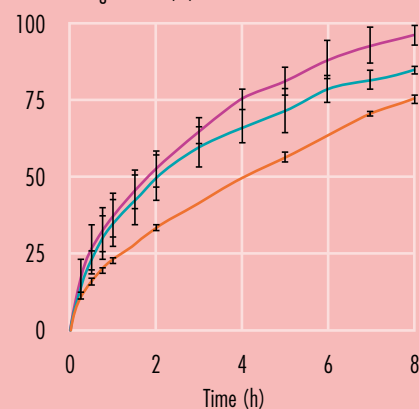
Relative drug release (%)



Initial drug content 50 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

Relative drug release (%)



Initial drug content 60 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

Figura 9b: Efeitos do tipo do ativo (teofilina, paracetamol e diprofilina) na cinética de liberação relativa dos comprimidos a base de RetoLac® variando o conteúdo de ativo inicial mediante a exposição ao sistema tampão HCl a 0,1 (Altura inicial do comprimido: 2,4 mm e diâmetro 11,3 mm). As barras de erro não são visíveis para todos os casos.

estar relacionada ao aumento drástico de molhabilidade da hipromelose, que ocorreu devido ao coprocessamento com lactose. Alto conteúdo de água (primordial para a mobilidade do medicamento) é atingido dentro de um período de tempo relativamente curto e permanece “quase constante”, independente da carga de medicamento. Isso provavelmente ocasiona difusividades constantes. De um ponto de vista prático, equações muito simples podem ser usadas para otimização do produto e redução do tempo do desenvolvimento (Figura 10).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} - \frac{Dt}{R^2}$$

Figura 10: Uma simples aproximação pode ser usada para prever a liberação do ativo de formulações contendo RetoLac®, assumindo dispositivos cilíndricos, no qual M_t significa quantidades cumulativas absolutas de medicamento liberado durante o tempo t e M_∞ sobre quantidades cumulativas absolutas de medicamento liberado no infinito. O D denota a difusividade e R expressa o raio do comprimido cilíndrico. Apenas a difusão radial é considerada [6, 7].

Exigências compendiais

Retalac® foi criada para permitir que seja possível utilizar o processo CD para fabricação de formulações que tenham a matriz constituída por hipromelose. É importante ressaltar que várias farmacopeias elaboraram demandas específicas sobre propriedades básicas de comprimido, como uniformidade de conteúdo do ativo e/ou de massa ou friabilidade.

As formulações a base de Retalac® atendem facilmente aos critérios da Ph.Eur. no que diz respeito ao conteúdo de ativo e a massa de comprimido, independente da carga do medicamento. De acordo com o método de análise “uniformidade do conteúdo de preparações de dose única (2.9.6)”, em um espaço amostral de dez comprimidos, os conteúdos de medicamento com um peso geral > 250 mg devem variar entre 85% e 115% do conteúdo médio.

Resultados de formulações a base de Retalac® com diferentes cargas iniciais de teofilina são mostrados na Figura 11 e foram considerados em total conformidade com as exigências compendiais. Nenhuma das amostras mostrou um conteúdo individual fora da exigência de 85/115%, enquanto o desvio padrão relativo (RSD) não excedeu 6,54%.

De forma semelhante, o teste sobre “uniformidade de massa de preparações de dose única” foi determinado de acordo com a Ph.Eur. (2.9.5.) e não deve exceder + 5% da massa média de comprimido. Os resultados das cargas iniciais de medicamento entre 10% e 60% de conteúdo de teofilina indicaram conformidade e nenhuma carga única de ativo excedeu um RSD de 3% (não mostrado).

Exigências compendiais						
Uniformidade de conteúdo de preparações de dose única						
Carga inicial de ativo (%)	10	20	30	40	50	60
Comprimido						
Conteúdo de medicamento (mg)						
# 1	27.00	55.96	86.52	109.97	147.74	176.97
# 2	27.73	55.05	86.86	110.17	147.67	171.89
# 3	27.17	55.41	86.66	110.07	149.72	176.60
# 4	30.21	54.95	74.55	100.41	128.55	162.58
# 5	30.04	53.77	72.61	107.31	127.2	165.43
# 6	29.27	54.29	82.23	100.37	138.48	160.98
# 7	28.18	52.83	88.46	117.17	149.25	179.65
# 8	26.66	54.52	79.68	111.09	147.06	165.29
# 9	27.34	57.73	79.01	118.69	142.83	172.55
# 10	28.52	57.90	77.32	118.35	147.56	169.85
média	28.21	55.24	81.39	110.36	142.61	170.18
sd	1.20	1.53	5.33	6.23	8.02	6.12
RSD (%)	4.25	2.76	6.54	5.64	5.62	3.59
mín.	26.66	52.83	72.61	100.37	127.20	160.98
máx.	30.21	57.90	88.46	118.69	149.72	179.65
85 % média	23.98	46.95	69.18	93.81	121.22	144.65
115 % média	31.05	63.53	93.60	126.91	164.00	195.71
Quantidade de comprimidos fora de conformidade	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Conforme					

Figura 11: Resultados individuais do teste “uniformidade de conteúdo de preparações de dose única, Ph.Eur. (2.9.6.)”. Nenhuma das amostras com carga inicial de ativo entre 10% e 60% de teofilina mostrou um valor individual fora das exigências de uniformidade de conteúdo de comprimido (que deve estar entre 85/115% do peso médio). RSD não excedeu 6,54%.

Finalmente, a friabilidade dos comprimidos não deve exceder 1%. Um teste gravimétrico constatou que, para uma carga máxima de medicamento de 60% de teofilina, os valores máximos não excedem 0,5%.

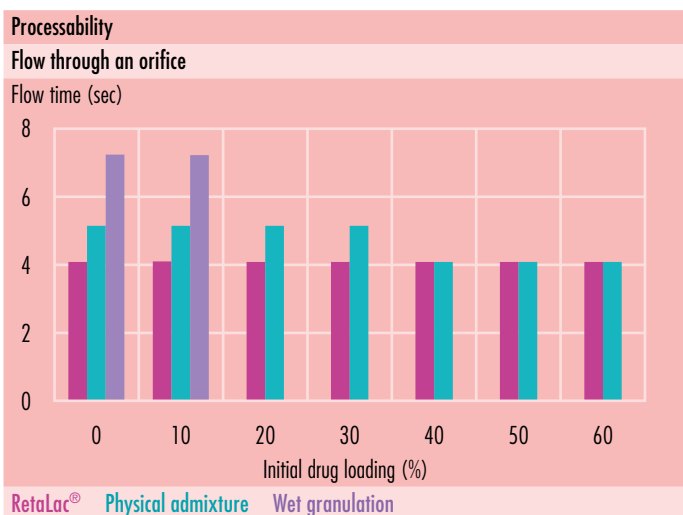


Figura 12: Efeito do método de preparação no tempo de fluxo de pó/grânulos de cloridrato de propranolol. A forma granulada úmida (apenas possível até 10% de ativo) demonstrou fluxo mais lentos, seguidos pela mistura física. Retalac® apresentou os resultados mais rápidos de fluxo. A fluidez foi medida usando um funil padronizado.

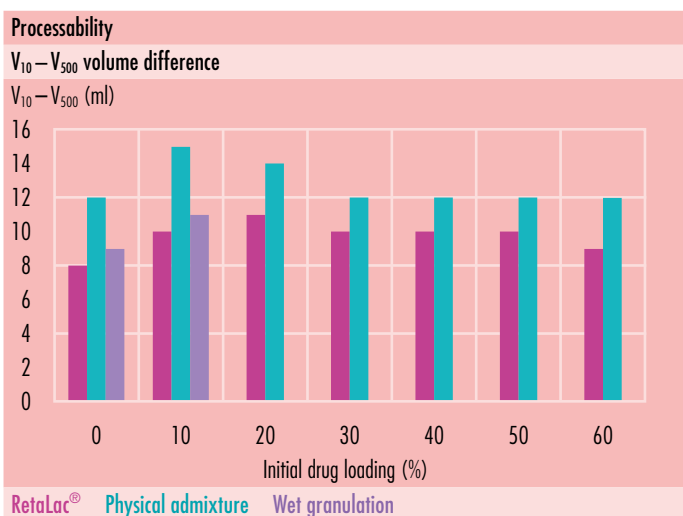


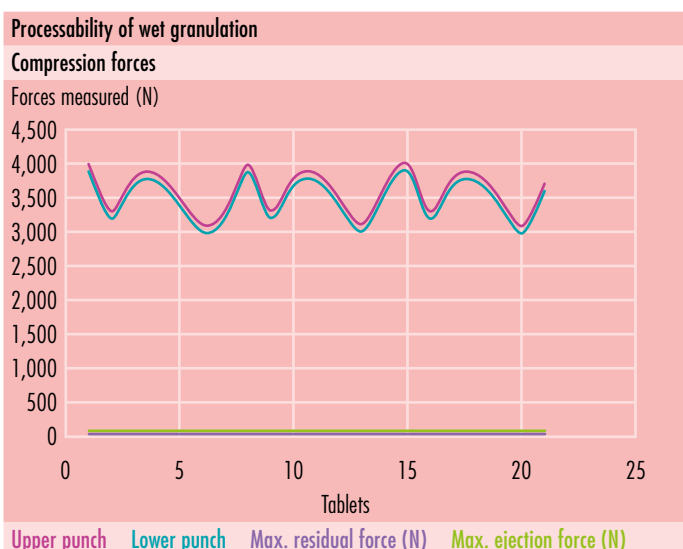
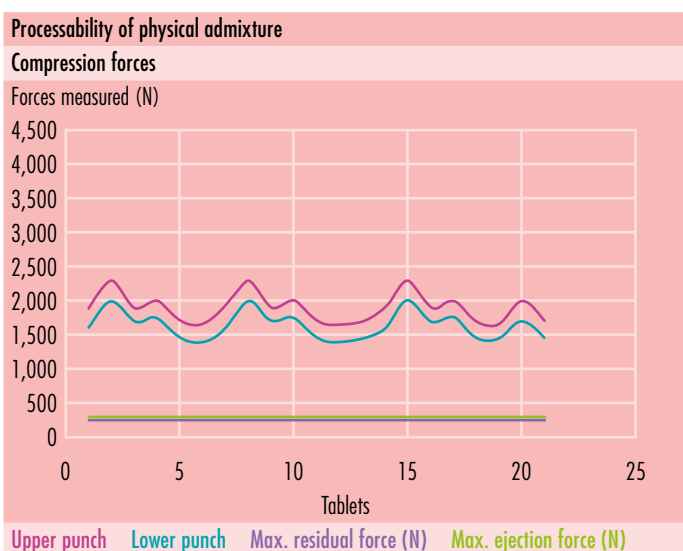
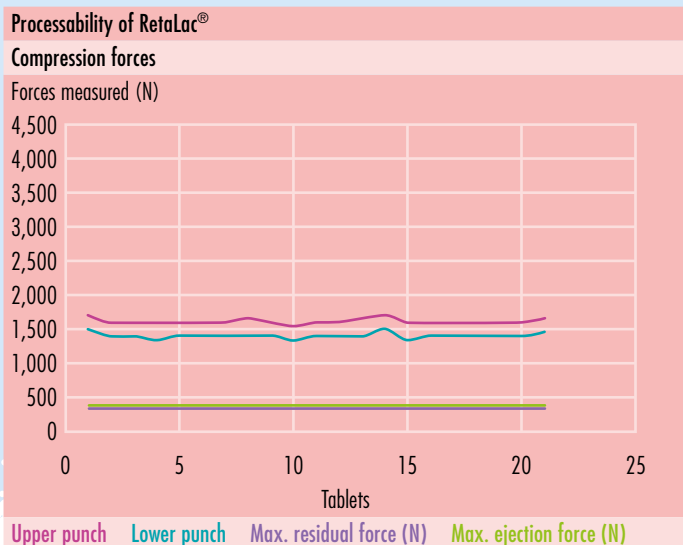
Figura 13: Efeito do método de preparação na diferença de volume de $V_{10} - V_{500}$ de pó/grânulos. A compactabilidade foi medida com um volúmetro de batidas. Os volumes aparentes foram registrados após 10 e 500 batidas ($V_{10} - V_{500}$). As misturas de pó a base de Retalac® foram as que apresentaram menor valor de $V_{10} - V_{500}$.

Processabilidade

Retalac® exibe desempenho superior, se comparada com a mistura física e a formulação granulada úmida. Os excipientes coprocessados apresentam performance superior, em comparação com a mistura física correspondente. Em uma formulação contendo cloridrato de propranolol, Retalac® foi comparada com uma **mistura física** composta de uma hipromelose especial, formada a partir do processo de aglomeração grau-CD e, um processo de **granulação úmida** tradicional a base de etanol.

Uma vez que a fluidez de pó é uma função primária na CD, o tempo de fluxo foi avaliado utilizando um funil padronizado para as várias cargas iniciais de ativo. As misturas a base de Retalac® apresentaram tempos de fluxo mais curtos, seguidas por misturas constituídas de uma mistura física. Não foi possível fabricar preparações granuladas úmidas que possuem cargas de ativo superiores a 10%, uma vez que os grânulos grossos exibem alto peso e variações de dureza. O tempo de fluxo de misturas a base de Retalac® não foi afetado pelo aumento da carga do ativo (**Figura 12**).

Para avaliar o impacto da compactabilidade e/ou da segregação nas misturas a granel de pó farmacêuticas, um volúmetro de batidas é frequentemente usado. Os volumes de mistura em pó são medidos após 10 e 500 batidas (V_{10} e V_{500}), respectivamente. Um valor baixo de $V_{10} - V_{500}$ pode indicar menos flutuação no preenchimento da matriz, o que resulta, dessa forma, em comprimidos com peso e dureza considerados mais uniformes. É recomendado que a diferença no volume não ultrapasse o valor de 20 ml. Independente da carga inicial de medicamento, tanto a mistura física quanto a forma granulada úmida contendo hipromelose e lactose excederam, em grandeza, os valores obtidos de $V_{10} - V_{500}$ para Retalac®. Os grânulos produzidos



por granulação úmida apresentaram resultados intermediários, levemente maiores do que a Retalac® (**Figura 13**).

Para garantir uma compactação do pó adequada e passível de ser prevista, é necessário monitorar, rotineiramente, força de compressão máxima, punção superior e inferior, bem como força residual e de ejeção. No geral durante as operações de produção prefere-se utilizar, dentro de certos limites, forças constantes [8]. É possível constatar que, se uma formulação contendo cloridrato de propranolol a 10% for preparada por três métodos diferentes (a base de Retalac®, mistura física e granulação úmida), o desempenho observado nas misturas de pó finais serão considerados divergentes. Tanto o Retalac® quanto a mistura física, apresentaram valores menores de forças de compactação se comparados com a granulação úmida. A granulação úmida e a mistura física apresentam uma flutuação excessiva com o tempo, o que não ocorre com Retalac®, que exibe um desempenho coeso (**Figura 14**).

Independente do método de preparação e carga de medicamento, todos os comprimidos exibiram valores de friabilidade abaixo de 1%. Todos os comprimidos que foram produzidos com uma carga inicial de medicamento de 10% exibiram resultados semelhantes. Além desse fator, o Retalac® exibe desempenho superior em comparação com a mistura física (**Figura 15**).

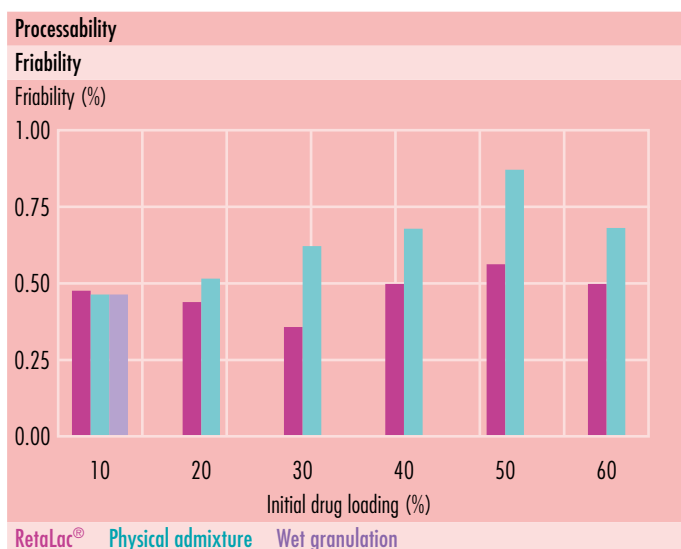


Figura 14: Comprimidos contendo cloridrato de propranolol a 10%, preparados por três métodos diferentes. Valores de força de compressão máxima, medidos por punção superior (roxo) e inferior (verde mint) e forças máximas residuais (violeta) e de ejeção (verde grama). Os comprimidos produzidos a base de Retalac® e por mistura física apresentaram valores gerais de medição da força mais baixos, em comparação com a forma granulada úmida. Entretanto, a Retalac® funciona mais consistentemente. Os comprimidos cilíndricos foram preparados por um prensa monopunção de comprimido (Korsch EK 0; Berlim) usando punções de face plana.

Figura 15: Efeito do método de preparação na friabilidade dos comprimidos a base de lactose, hipromelose e HCF de propranolol em diferentes cargas iniciais de ativo.

Exemplo de aplicação:

Vitamina C em uma formulação de liberação prolongada

Com RetaLac[®], é possível atingir um nível de liberação prolongado e simplificado de Vitamina C, em excesso de 80%, após 8 horas usando CD. O fluxo e a densidade do pó possuem uma aparência e eficiência excelentes. A força de compactação de 200MPa resultou em uma dureza de comprimido de aproximadamente 100N com uma friabilidade correspondente de 0,5%. A compactação foi realizada em uma prensa de comprimido excêntrica usando punções circulares planas com 11,3 mm de diâmetro (Figuras 16 e 17).

Formulação de exemplo		
Composição		
Conteúdo	(%)	(mg)
Ácido ascórbico a 97 %	51.54	257.7
RetaLac [®]	47.96	239.8
Estearato de Mg	0.50	2.5
Total	100	500

Figura 16: Exemplo de composição de uma formulação contendo o excipiente de hipromelose/lactose coprocessada RetaLac[®] da MEGGLE e Vitamina C. A preparação de comprimido foi realizada por DC (prensa monopunção Korsch EK 0; Berlim, utilizando punção de face plana com um diâmetro de 11,3 mm).

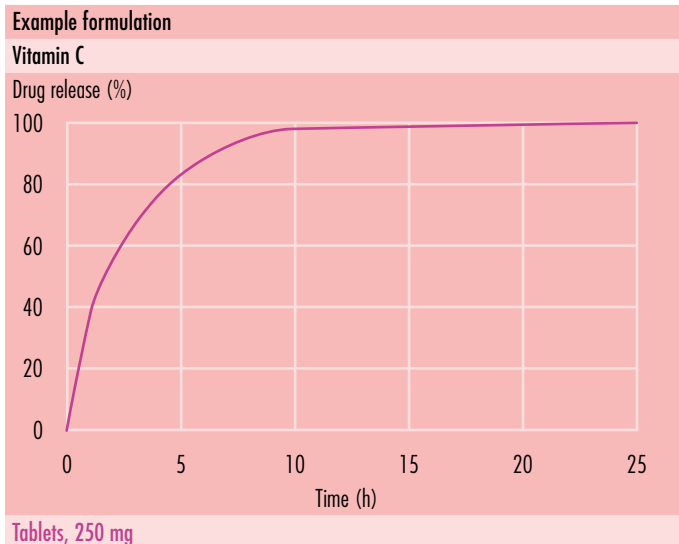


Figura 17: Liberação relativa do ativo de Vitamina C de um comprimido a base de RetaLac[®] em meio aquoso, reproduzido de acordo com a monografia "Comprimidos de ácido ascórbico" (USP-NF). A preparação de comprimido foi realizada por CD, todos os estudos foram reproduzidos seis vezes.

Embalagem e vida de prateleira

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) n^o 1935/2004 e 21 CFR 174, 175, 176, 177 e 178. Testes de estabilidade foram realizados de acordo com as diretrizes ICH e um programa de estabilidade contínuo foi aplicado. A Figura 18 fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho da embalagem, e o prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
RetaLac [®]			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
RetaLac [®]	12 kg	Caixa de papelão com interior de PE-EVOH-PE	24 months

Figura 18: Embalagem e prazo de validade de RetaLac[®] da MEGGLE.

Literatura

- [1] Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11: 37–57
- [2] Shangraw, R. F. (1989). Compressed Tablets by Direct Compression Granulation *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets*, Vol. 1, Marcel Dekker, USA, 2nd ed: 195–246
- [3] FlowRatex® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [4] Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model. *Pharmaceutical Research* 19: 306–314
- [5] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106–117
- [6] Siepmann, J., Karrout, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826–834
- [7] Siepmann, F., Karrout, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, J. (2013). A Simple Mathematical Model Allowing for the Prediction of Drug Release from HPMC/lactose-based Controlled Release Matrix Tablets. Poster, AAPS
- [8] Bogda, M. J. (2007). Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. Swarbrick J., informa health-care, New York, London: 3614

MEGGLE App:



Consultor da MEGGLE

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglesstrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@megggle.de
www.megggle-pharma.com

MEGGLE warrants that its products conform to MEGGLE's written specification and makes no other expressed or implied warranties or representations. For any specific usage, the determination of suitability of use or application of MEGGLE products is the sole responsibility of the user. The determination of the use, application, and compliance of this product with regard to any national, regional, or local laws and/or regulations is the sole responsibility of the user, and MEGGLE makes no representation with regards to same. Nothing herein shall be construed as a recommendation or license to use the product or any information that conflicts with any patent or intellectual property of MEGGLE or others and any such determination of use is the sole responsibility of the user. © MEGGLE