



PREPARACIÓN DE TABLETAS →  
COMPRESIÓN DIRECTA →  
LACTOSA COPROCESADA

Folleto tecnico  
RetaLac®



# Coprocesado MEGGLE de lactosa y hipromelosa (4000 mPa·s) para compresión directa: RetaLac®

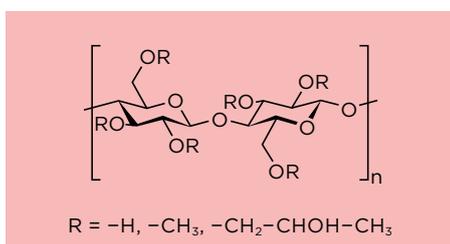
## Información general

Las aplicaciones de liberación modificada siguen siendo una estrategia de desarrollo para la industria farmacéutica global. Aquellos productos que se están acercando al vencimiento de la patente son candidatos a la gestión del ciclo de vida del producto mediante este enfoque; sin embargo, existen otros beneficios tales como la mejora de la eficacia a través de perfiles más estructurados de liberación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), la fabricación más eficiente de productos, y la mejora en la obediencia del paciente al tratamiento. Con varias opciones disponibles de liberación modificada de IFA, la hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) ha sido históricamente el excipiente preferido para formar matrices hidrofílicas [1]. La estructura básica del comúnmente conocido éter mixto de celulosa hidroxipropil y metil se ilustra en la **figura 1**.

En el diagrama de la estructura química de hipromelosa (que se muestra a continuación), el sustituyente "R" puede presentar un átomo de hidrógeno, o los grupos funcionales metilo o hidroxipropilo, que cuando se sustituyen en la cadena principal de celulosa, forman la estructura de hipromelosa. El grado de sustitución así como el peso molecular afectan las propiedades físico-químicas. Para definir el nivel del grado de sustitución de metilo o hidroxipropilo, las principales farmacopeas internacionales (Ph. Eur., USP-NF, y JP) difieren con cuatro especies de

hipromelosa definidas (1828, 2208, 2906, 2910), clasificadas en función de su grado relativo de sustitución: los dos primeros dígitos indican el porcentaje de grupos metilo, mientras que los dos dígitos siguientes representan el porcentaje de grupos hidroxipropilo. Se han establecido límites exactos para el grado de sustitución. Además existe un método para determinar el tamaño medio de la cadena por la evaluación de la viscosidad aparente. Hipromelosa grado 2208, con una viscosidad nominal de aproximadamente 4000 mPa·s, se puede considerar como un grado utilizado con mucha frecuencia en el desarrollo y en la fabricación de formulaciones de liberación modificada.

Aunque la hipromelosa ofrece una amplia flexibilidad en adaptación de liberación de IFA debido a los diferentes niveles de sustitución y pesos moleculares, la procesabilidad suele limitarse al método y a los tiempos tradicionales de la granulación húmeda con elevado consumo energético.



**Figura 1:** Estructura química básica de hipromelosa. El sustituyente R puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o hidroxipropilo. Las propiedades físico-químicas correspondientes se ven fuertemente afectadas por el contenido y la distribución de la sustitución, así como por el peso molecular (n).



La compresión directa (CD) es el método prominente en la industria farmacéutica. La CD ofrece muchos beneficios, incluyendo, pero sin limitarse a, una estabilidad química mejorada y contención de costos [2]. Con el crecimiento constante de requisitos para mejor desempeño funcional (tales como flujo de polvo mejorado y uniformidad del contenido), se necesitan nuevos excipientes. Dadas las características físicas que poseen los finos derivados fibrosos de la celulosa, no es de extrañar que la hipromelosa no satisfaga todas las necesidades de desarrollo o producción. Aunque los fabricantes de hipromelosa introdujeron mejoras tales como la aglomeración, el material aún presenta un rendimiento general insuficiente. Problemas tales como segregación, bajas densidades, fluidez pobre y compactibilidad reducida limitan su uso elegante en aplicaciones de CD.

Recientemente, a través de un proceso de aglomeración patentado, se ha desarrollado una composición coprocesada compuesta por hipromelosa y lactosa, que ofrece alternativas adecuadas para superar estas limitaciones. Con desempeño funcional mejorado, el nuevo excipiente ofrece las características deseadas en el desarrollo y en la fabricación de formulaciones y puede resultar de gran interés para las empresas farmacéuticas innovadoras y genéricas.

## Descripción del producto

RetaLac® es el primer excipiente coprocesado basado en hipromelosa/lactosa específicamente diseñado para la CD y la granulación en seco de formulaciones de liberación modificada.

Con una composición binaria, RetaLac® posee una estructura monopartícula, con hipromelosa y lactosa en cada partícula. Se caracteriza por desempeño funcional superior, como un flujo y una capacidad de mezcla mejorados. Además, debido a su estructura monopartícula, RetaLac® posee características de deformación plástica y de fractura por fragilidad, mejorando la capacidad de compactación en CD en comparación con las mezclas tradicionales físicas y de granulación húmeda de los ingredientes originales.

La liberación de API es controlada predominantemente por difusión a través de la matriz hidrofílica, y es más robusta en el rango de pH 1.0 a 7.4. Para minimizar el tiempo de desarrollo, es posible la predicción de disolución de API en función de la geometría de la tableta. Esto ocurre debido a mejora dramática de RetaLac® en la humectabilidad en comparación con HPMC solo o en granulaciones húmedas tradicionales y aditivos simples.

## Información reglamentaria y de calidad

Las materias primas utilizadas para producir RetaLac®, alfa-lactosa monohidrato, y hipromelosa, cumplen con los requerimientos de las monografías Ph.Eur., USP-NF y JP. Dado que no hay modificaciones químicas durante el co-procesado y las características químicas se mantienen, RetaLac® se puede considerar como una mezcla física de alfa-lactosa monohidrato, y hipromelosa [3].

El “drug master file” (DMF) de RetaLac® está disponible en la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para presentación, revisión y aprobación del proceso de registro de medicamentos. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar en [www.meggle-pharma.com](http://www.meggle-pharma.com).

Nuestra unidad dedicada a la producción farmacéutica en Wasserburg, Alemania, está certificada según DIN ISO 9001:2015 y ha implementado GMP de acuerdo con IPEC-PQG (Guía de buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos) y el Capítulo general de USP-NF <1078> BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANEL (GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS). MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCI PACT™ desde 2014.

Las instalaciones de Wasserburg demuestran la capacidad total de producción de lactosa, que incluye tamización, trituración, aglomeración, secado por pulverización y coprocesamiento.

Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

MEGGLE invierte considerablemente en la sostenibilidad del suministro de materias primas, estándares de producción y eficiencia. Estamos comprometidos activamente en la protección del medio ambiente. Para garantizar la calidad de nuestros productos, nuestro compromiso y adhesión a los estándares farmacéuticos establecidos siguen siendo nuestra mayor prioridad.

## Aplicación

Los excipientes coprocesados son productos innovadores y superiores que presentan características funcionales únicas que no se logran a través de una simple mezcla. La siguiente tabla muestra las áreas recomendadas de aplicación.

Áreas de aplicación					
Lactosa coprocesada					
	Cápsulas	Comprimido (liberación prolongada)		Otras	
	Relleno de la cápsula	Compresión directa (para capa múltiple y mini-comprimidos)	Granulación en seco	Preparación de formulaciones acuosas de HPMC	Extrusión, esferonización
RetaLac®	+	+	+	+	+

+ = Altamente adecuado



international excipients certification

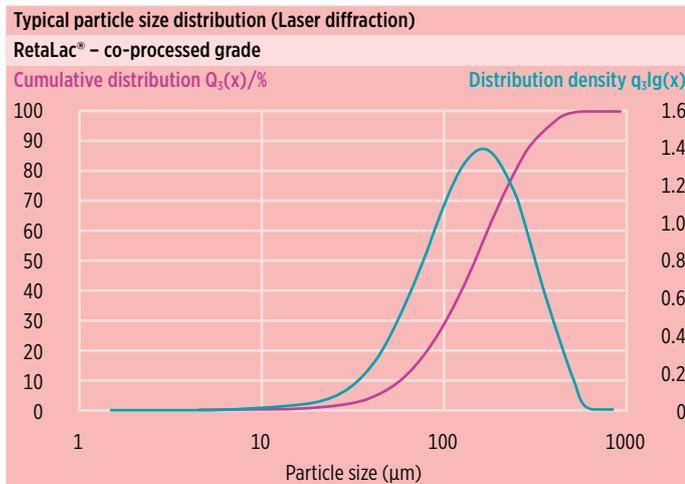
## BENEFICIOS

### RetaLac®

- Compresión directa para formulaciones de liberación prolongada
- Procesabilidad superior en comparación con la granulación húmeda y mezcla física correspondiente de ingredientes originales
- La disolución se puede predecir cuantitativamente como una función de la geometría del comprimido
- La liberación del fármaco desde la matriz hidrófila es controlada predominantemente por difusión y es muy robusta dentro de un rango de pH de 1.0–7.4
- RetaLac®, que exhibe una estructura de monopartícula, proporciona un comportamiento de deformación plástica y fractura frágil también, lo que conduce a una mejor compatibilidad general
- Sustancial mejora en la mojabilidad en comparación con la hipromelosa pura

## Distribución del tamaño de partícula (PSD)

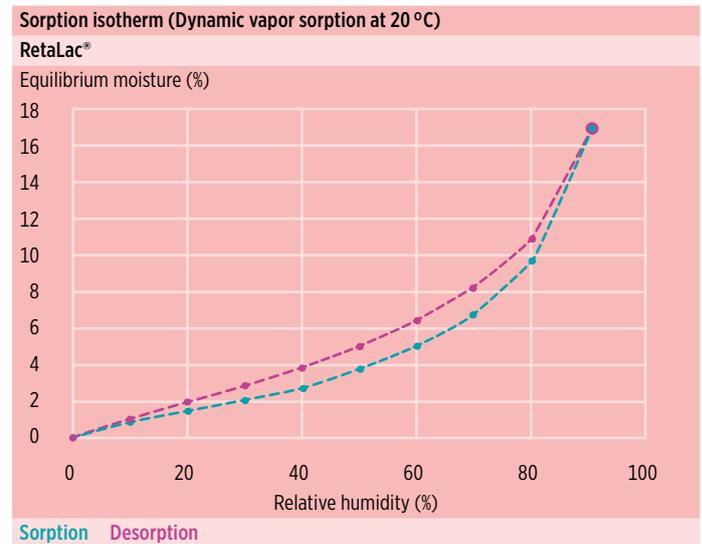
La **figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de las partículas por difracción láser para RetaLac®. Los resultados muestran valores típicos de  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  y  $x_{90}$  de 55, 150 and 260  $\mu\text{m}$ , respectively.



**Figura 2:** La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución del excipiente coprocesado de MEGGLE, RetaLac®, con valores típicos de  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  y  $x_{90}$  de 55, 150 and 260  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Analizada por el analizador del tamaño de partículas por difracción láser Sympatec®/Helos & Rodos.

## Isotermas

Debido a su contenido de hipromelosa, RetaLac® presenta una tendencia a absorber humedad en condiciones de elevada humedad relativa, como se muestra mediante la sorción dinámica de vapor (**figura 3**). Resulta interesante comprobar que la mezcla física equivalente mantiene un comportamiento en gran medida similar al de RetaLac® (que no se muestra).



**Figura 3:** Isotherma de absorción-desorción de agua (20 °C) de RetaLac®. La absorción de agua está impulsada principalmente por la hipromelosa y es proporcional a la humedad de la atmósfera circundante. El RetaLac® coprocesado y su mezcla física correspondiente muestran un comportamiento similar. Análisis por SPSx-1 $\mu$  sistema de prueba de sorción de humedad.

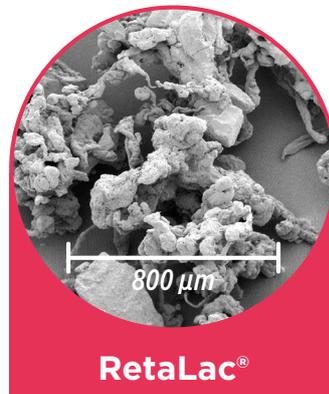
## Consistencia lote a lote

La consistencia lote a lote para todos los productos de lactosa se puede atribuir a la larga historia y experiencia de MEGGLE en la fabricación de lactosa, y a su amplia experiencia técnica. Las constantes pruebas en proceso y de producto final garantizan la consistencia y la calidad.

## Micrografía electrónica de barrido (SEM)

El excipiente coprocesado de MEGGLE RetaLac®, aparece como un polvo blanco o casi blanco, sin olor, que fluye libremente y es parcialmente soluble en agua fría. Está compuesto por partes iguales de hipromelosa (tipo 2208, a.k.a. Tipo K) con una viscosidad nominal de 4000 mPa·s, junto con alfa-lactosa monohidrato molida, ambos de calidad compendial. Un proceso especializado de aglomeración por aspersión genera partículas con textura, altamente estructuradas, de composición binaria y de mono-partícula con  $x_{50}$  en el rango de muchos excipientes directamente compresibles, 100  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ .

La imagen SEM de RetaLac® demuestra la aglomeración de alfa-lactosa monohidrato cristalina y de hipromelosa fibrosa en partículas esféricas porosas, deseadas para el desarrollo y la fabricación de formulaciones. Los componentes individuales, lactosa y hipromelosa, no se pueden separar por medios físicos. Las propiedades de flujo y compactación de RetaLac® coprocesado superan las de una simple mezcla física.

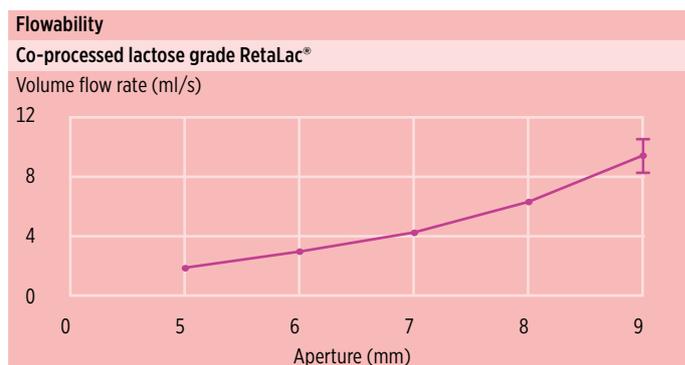


**Figura 4:** La imagen SEM de las partículas de RetaLac® exhibe propiedades morfológicas deseadas para el desarrollo y la fabricación de formulaciones. La hipromelosa es aglomerada con alfa-lactosa monohidrato cristalina, resultando en una partícula esférica porosa, con excelentes propiedades de flujo y compactación, Zeiss Ultra 55 FESEM (U= 5 kV; Au/Pd sputtered).

## Características funcionales relacionadas

### Fluidez

El flujo es una consideración importante en muchas preparaciones ya que puede impactar en atributos críticos de una formulación, tales como la uniformidad de peso de comprimidos así como en la productividad. Para la cuantificación se suelen utilizar diversos métodos: ángulo de reposo, factores derivados de la densidad, flujo de volumen y/o masa, o índice de fluidez mediante FlowRatex® [4]. Si desea obtener más información, consulte las **figuras 5 y 6**.



**Figura 5:** Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para RetaLac® coprocesado de MEGGLE, analizado por FlowRatex®.

### Superficie específica

RetaLac® exhibe una estructura rugosa con mucha textura y a la vez un valor de superficie BET relativamente bajo (**figura 6**). El coprocesamiento de los ingredientes originales reduce los valores de superficie específica en comparación con la mezcla física correspondiente dentro de un factor de 0.5.

Fluidez						
Lactosa coprocesada						
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)	Superficie BET (m <sup>2</sup> /g)
RetaLac®	36	340	460	1.35	26.09	0.27

**Figura 6:** Valores funcionales de polvo típicos para RetaLac® coprocesado. Todos los métodos realizados bajo estándares compendiales. Las mediciones del área de superficie BET y del volumen de poro se realizaron por Quantachrome Autosorb®-3, (adsorbente Kr<sub>2</sub>, tiempo y temperatura de desgasado: 7 hs a 50 °C, al vacío).

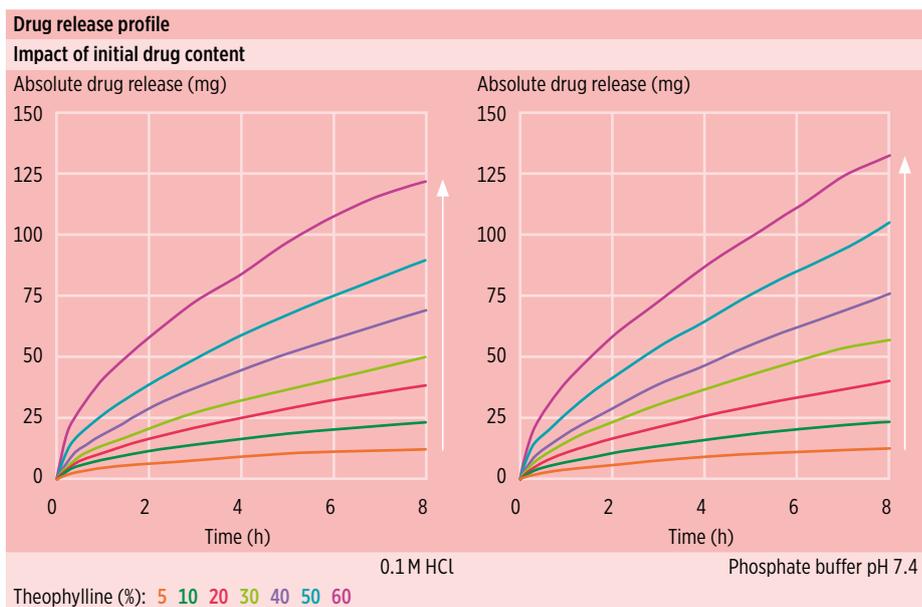
### Cinética de liberación de API

El mecanismo general de liberación de fármacos de las formulaciones farmacéuticas basadas en hipromelosa depende en gran medida de la composición, la solubilidad de API, los excipientes y los polímeros utilizados, así como de la geometría del comprimido [5]. Se evaluarán perfiles de liberación de tres APIs modelo, con diferentes solubilidades y con cargas iniciales de fármaco variables (0-60% teofilina, paracetamol y diprofilina) en las pruebas de disolución en dos medios, 0.1 M HCl y en un sistema de tampón fosfato (**figura 7**). El impacto del contenido inicial del fármaco en la liberación absoluta del fármaco se muestra para la teofilina. Se observa el aumento monotónico de las cantidades absolutas de fármaco, independientemente del medio de disolución (**figura 8a**).

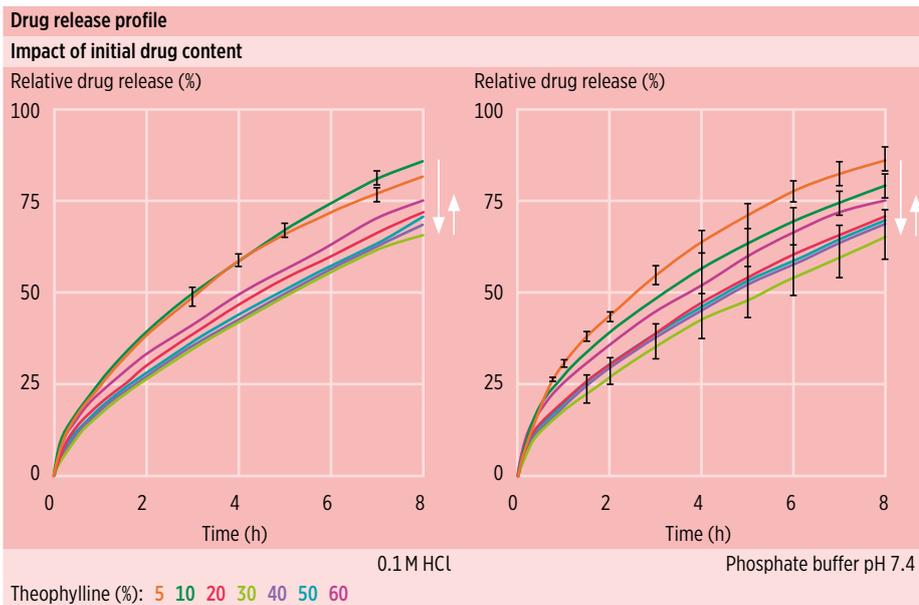
Composición							
Cinética de liberación de API							
Contenido de fármaco (%)	5	10	20	30	40*	50*	60*
Fármaco (g)	5.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
RetaLac® (g)	94.5	89.5	79.5	69.5	58.5	48.5	38.5
Estearato de Mg (g)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

\* Adición del 1% de dióxido de silicio coloidal

**Figura 7:** Composición de sistemas investigados compuestos por excipiente RetaLac® de lactosa coprocesada MEGGLE y los siguientes fármacos: teofilina, paracetamol y diprofilina. La fabricación de comprimidos (prensa de comprimidos mono estación Korsch; Berlín, utilizando punzones planos) se realizó por CD a una dureza comparable (60-70 N), diámetro (11.3 mm) y altura del comprimido (2.4 mm) constantes. La liberación del fármaco se analizó utilizando un aparato de disolución USP 35 (método de paletas, 80 rpm, 37 °C; Sotax®, Basel, Switzerland) en 900 ml 0.1 M HCl o tampón fosfato, pH 7.4. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.



**Figura 8a:** Efectos del contenido inicial de teofilina (como se indica en los diagramas) en la liberación absoluta del fármaco de los comprimidos basados en RetaLac® ante la exposición a sistemas de tampón 0.1 M HCl y tampón fosfato, pH 7.4 (Altura inicial del comprimido 2.4 mm y diámetro de 11.3 mm).



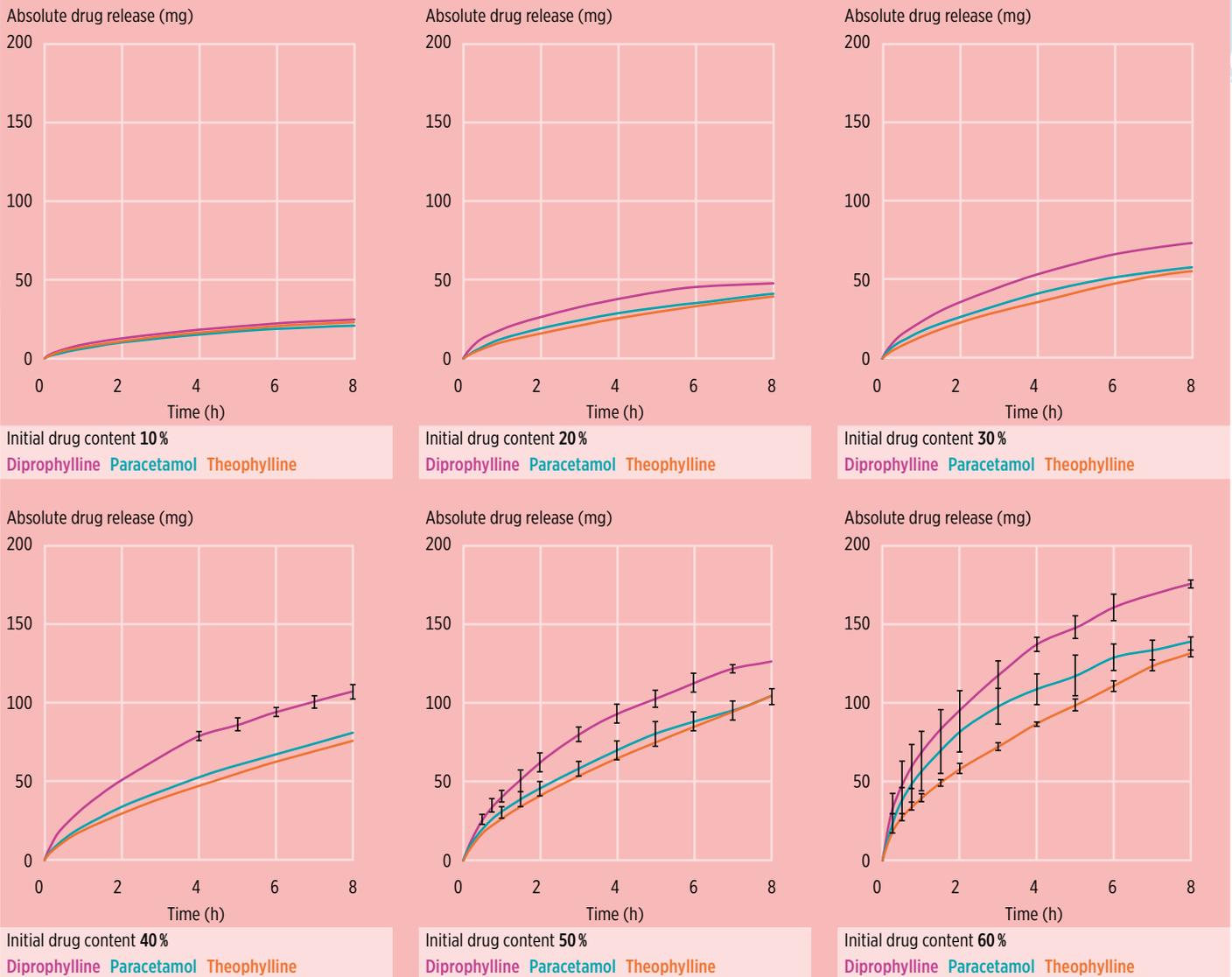
**Figura 8b:** Efectos del contenido inicial de teofilina en la liberación **relativa** del fármaco de los comprimidos basados en RetaLac® ante la exposición al sistema de tampón 0.1 M HCl y tampón fosfato, pH 7.4 (Altura inicial del comprimido 2.4 mm y diámetro de 11.3 mm).

Sin embargo, el impacto del contenido inicial de fármaco en la liberación **relativa** del fármaco brinda una idea de los fenómenos que se producen durante la disolución del mismo. La liberación relativa del fármaco disminuye primero y comienza a aumentar nuevamente en cargas de fármacos mayores que el 40% de teofilina. Una posible explicación de esta disminución observada puede ser que, para fármacos poco solubles en agua, la cantidad dentro del comprimido podría exceder la cantidad de fármaco disuelto y por lo tanto no estar disponible para la difusión. Por el contrario, con altas cargas de fármacos (>40% de teofilina) aumenta la porosidad de la matriz, provocando un aumento de las transferencias absolutas de fármacos (**figura 8b**).

Este efecto es notablemente menos pronunciado para paracetamol y diprofilina. Un panorama representativo de la cinética de liberación absoluta y relativa con varios contenidos iniciales de fármacos se representa en las **figuras 9a y 9b**.

## Summary absolute release kinetics from RetaLac®-based tablets

### Impact of initial drug content



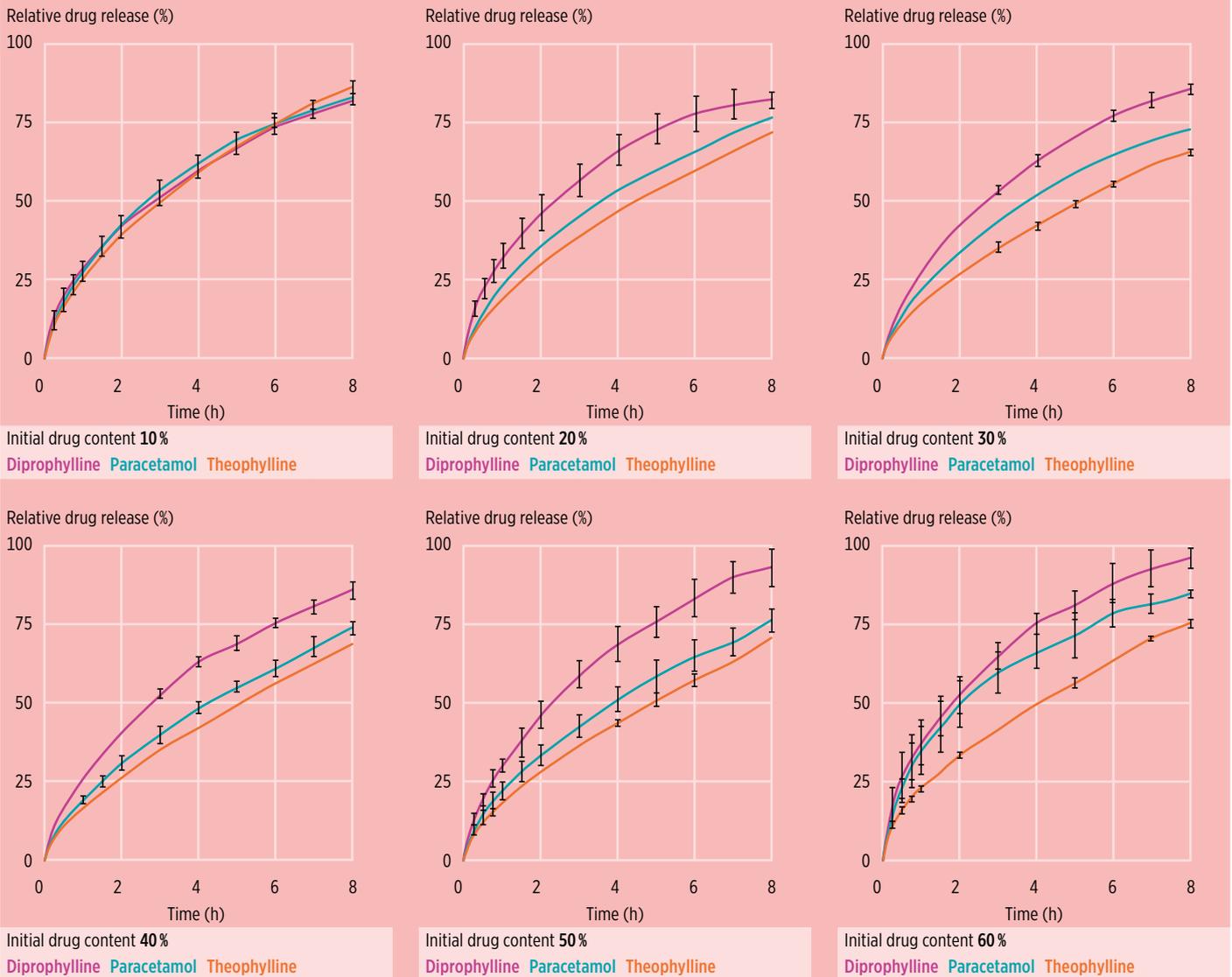
**Figura 9a:** Efectos del tipo de fármaco (teofilina, paracetamol y diprofilina) en la cinética de liberación **absoluta** de los comprimidos basados en RetaLac® con diferentes contenidos de fármacos iniciales, ante la exposición de 0.1 M HCl sistema de tampón, pH 7.4 (altura inicial del comprimido: 2.4 mm y diámetro de 11.3 mm). No en todos los casos se ven las barras de error.

Desde la introducción de formulaciones de liberación prolongada, se han efectuado constantes intentos para predecir teóricamente los perfiles de liberación de fármacos [6]. El intento básico es apoyar el desarrollo racional y minimizar la experimentación excesiva en los esfuerzos de desarrollo de formulación en práctica, y de este modo ayudar a reducir los costos. Para los comprimidos basados en RetaLac®, se aplicaron diversos enfoques de variada complejidad: (i) Se utilizó la segunda ley de Fick de la difusión de un dispositivo cilíndrico como modelo predictivo, asumiendo la distribución de fármaco uniforme, el transporte masivo radial y axial y las condiciones de inmersión perfectas. (ii) Un análisis numérico complejo que, adicionalmente, toma en cuenta la solubilidad limitada del fármaco y (iii) una aproxima-

ción, en la fase inicial, excesivamente simplificada. En todos los casos hubo una correlación positiva entre la teoría y los datos experimentales, permitiendo simplificaciones significativas en la predicción del diseño de la liberación de fármacos de RetaLac®, exclusivamente [7, 8]. Por primera vez, se puede utilizar una aproximación muy simple para la predicción cuantitativa del diseño de comprimidos de hipromelosa/lactosa en la liberación de fármacos que presentan una solubilidad en agua muy diferente. El motivo de este inesperado atajo puede estar dado por el drástico aumento de la mojobilidad de hipromelosa debido al coprocesamiento con lactosa. El alto contenido de agua (primordial para la movilidad de los fármacos) se logra dentro de un período de tiempo relativamente corto y permanece "casi

### Summary relative release kinetics from RetaLac®-based tablets

#### Impact of initial drug content



**Figura 9b:** Efectos del tipo de fármaco (teofilina, paracetamol y diprofilina) en la cinética de liberación *relativa* de los comprimidos basados en RetaLac®, con diferentes contenidos de fármacos iniciales ante la exposición de 0.1 M HCl sistema de tampón, pH 7.4, (altura inicial del comprimido: 2.4 mm y 11.3 mm de diámetro). No en todos los casos se ven las barras de error.

constante," independiente de la carga de fármacos. Esto se puede reflejar en difusividades constantes. Desde un punto de vista práctico, se pueden utilizar ecuaciones muy simples para la optimización del producto y la reducción del tiempo de desarrollo (**figura 10**).

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

**Figura 10:** Se puede utilizar una simple aproximación para predecir la liberación de fármacos de formulaciones basadas en RetaLac® asumiendo dispositivos cilíndricos, donde  $M_t$  corresponde a cantidades acumulativas absolutas de fármaco liberado en los momentos  $t$  y  $M_\infty$  para cantidades acumulativas absolutas de fármaco liberado al infinito.  $D$  denota la difusividad y  $R$  corresponde al radio del comprimido cilíndrico. Sólo se considera la difusión radial [7, 8].

### Requisitos compendiales

RetaLac® se diseñó para permitir la CD de formulaciones de matriz basada en hipromelosa. Sin embargo, diversas farmacopeas realizan demandas específicas en las propiedades básicas del comprimido, tales como la uniformidad del contenido de fármaco, la uniformidad de masa o la friabilidad.

Las formulaciones basadas en RetaLac® cumplen fácilmente con los criterios de Ph. Eur. con respecto al contenido de fármacos y a la masa del comprimido, independientemente de la carga de fármaco. De acuerdo con el método de análisis la “uniformidad del contenido de preparaciones de dosis simple (2.9.6.)”, los contenidos individuales de fármaco de diez comprimidos con un peso general > 250 mg deben ubicarse entre el 85% y el 115% del contenido promedio.

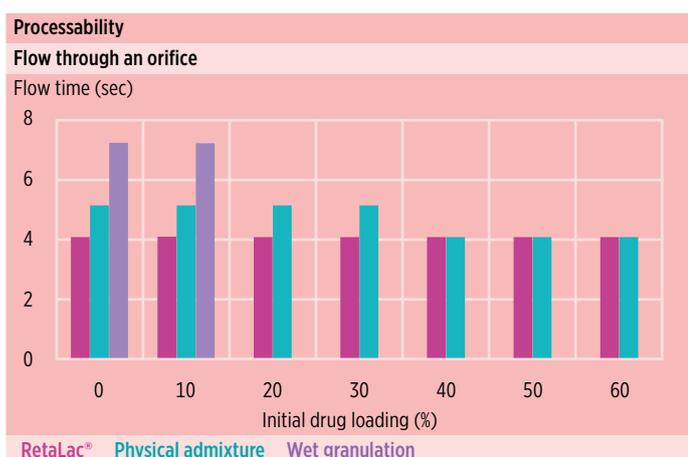
Los resultados para las formulaciones basadas en RetaLac® con diferentes cargas iniciales de teofilina se muestran en la **figura 11** y se encontraron en plena conformidad con los requisitos aceptables. Ninguna de las muestras presentó un contenido individual por fuera del requerimiento de 85-115%, mientras que la desviación estándar relativa (DER) no superó el 6.54%.

Asimismo, la prueba sobre “uniformidad de masa de preparaciones de dosis única” se ha determinado en función de Ph. Eur. (2.9.5.) y no debe exceder el  $\pm 5\%$  de la masa media del comprimido. Los resultados de las cargas iniciales de fármaco entre 10% y 60% de contenido de teofilina indican la conformidad y ninguna carga de fármaco simple superó una DER de 3% (que no se muestra).

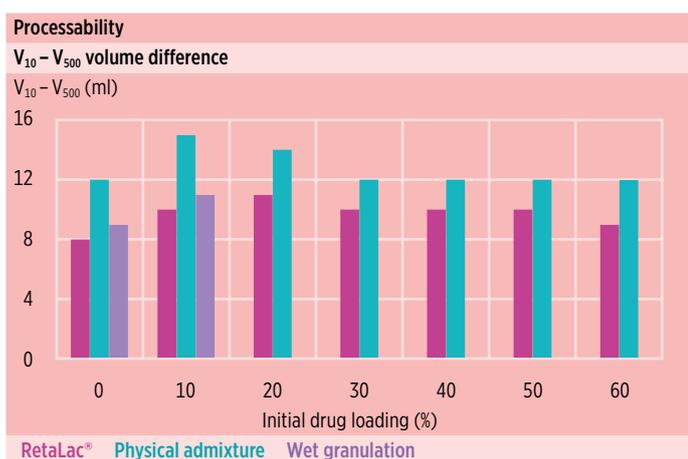
Finalmente, la friabilidad de los comprimidos no debe superar el 1%. Una prueba gravimétrica mostró valores máximos que no superaban el 0.5% en la carga máxima de fármaco de 60% de teofilina.

Requisitos compendiales						
Uniformidad de contenido de preparaciones de dosis simple						
Carga inicial de fármaco (%)	10	20	30	40	50	60
Comprimido Contenido de fármaco (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
medio	<b>28.21</b>	<b>55.24</b>	<b>81.39</b>	<b>110.36</b>	<b>142.61</b>	<b>170.18</b>
de	1.20	1.53	5.33	6.23	8.02	6.12
DER (%)	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% medio	23.98	46.95	69.18	93.81	121.22	144.65
115% medio	31.05	63.53	93.60	126.91	164.00	195.71
número de comprimidos no conforme	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	conforme					

**Figura 11:** Resultados individuales de la prueba “uniformidad de contenido de preparaciones de dosis única, Ph. Eur. (2.9.6.)”. Ninguno de los ejemplos con carga inicial de fármaco de entre 10% y 60% de teofilina mostró un valor individual por fuera del 85-115% del requisito de uniformidad de contenido del fármaco. DER no superó el 6.54%.



**Figura 12:** Efecto del método de preparación en el tiempo de flujo de propranolol HCl en polvo/gránulos. La forma granulada por vía húmeda (carga de fármaco posible sólo hasta el 10%) demostró tiempos de flujo más lentos, seguidos por la mezcla física y por RetaLac®. El tiempo de flujo se midió utilizando un embudo estandarizado.



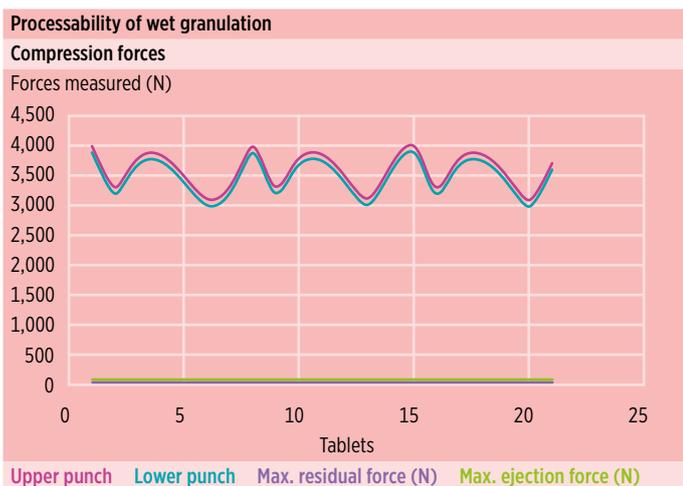
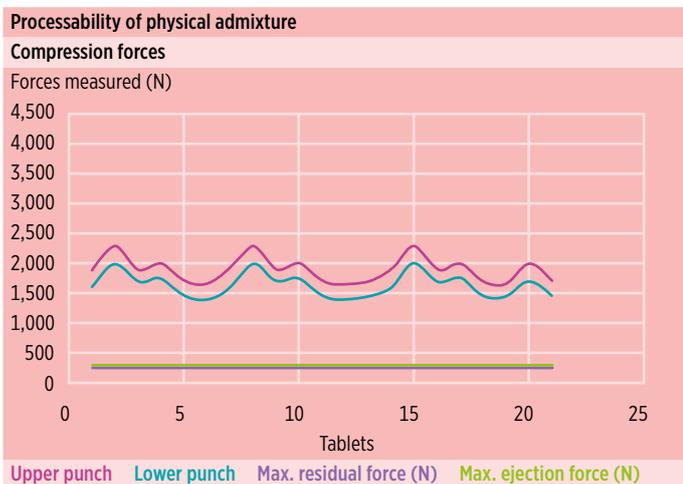
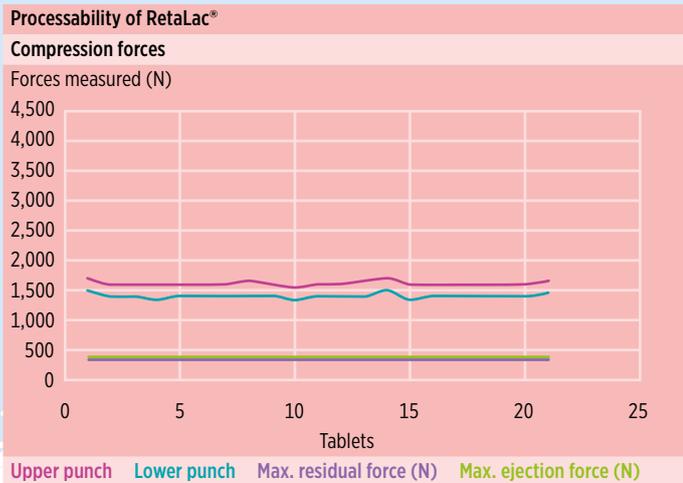
**Figura 13:** Efecto del método de preparación en la diferencia de volumen de V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub> del polvo/gránulos. La compactabilidad se midió con un volúmetro de golpeteo. Los volúmenes aparentes se registraron luego de 10 y 500 golpeteos (V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>). Las combinaciones de polvo basadas en RetaLac® mostraron los valores de V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub> más bajos.

## Procesabilidad

Los excipientes producidos por el coprocesamiento deben tener una mejor funcionalidad en comparación con la mezcla física con los mismos componentes. Esto se puede mostrar para RetaLac®. En una formulación modelo que usa Propranolol HCl como ingrediente farmacéutico activo, se comparó RetaLac® con la mezcla física de una hipromelosa aglomerada especial y lactosa aglomerada, contra una formulación preparada por granulación húmeda usando etanol.

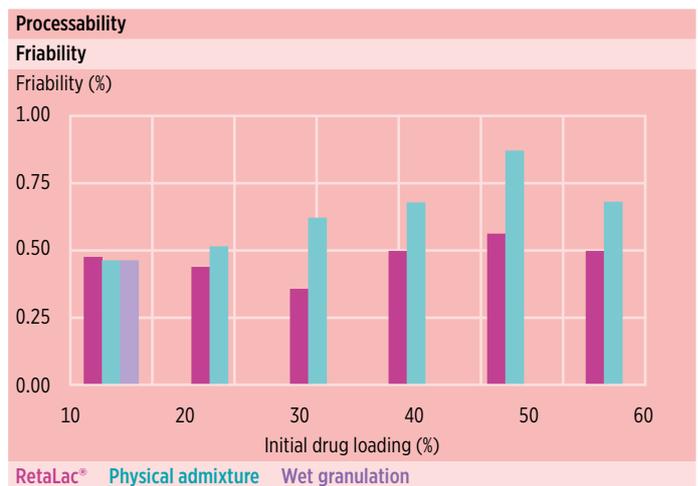
RetaLac® exhibe un rendimiento superior en comparación con la mezcla física y la formulación granulada húmeda. Los excipientes coprocesados deben tener un rendimiento superior, en comparación con la mezcla física correspondiente. En una formulación que contiene propranolol HCl, RetaLac® se comparó con la mezcla física compuesta de hipromelosa especial de grado CD, formada a partir del proceso de aglomeración y un proceso tradicional de granulación en húmedo a base de etanol. Dado que el flujo de polvo es una función principal en la CD, se evaluó el tiempo de flujo para varias cargas iniciales de medicamentos usando un embudo estandarizado. Las mezclas con RetaLac® muestran los tiempos de flujo más cortos, seguidos de mezclas que comprenden una mezcla física. Curiosamente, cuando fue utilizado cargas de fármacos superiores al 10%, no fue posible producir preparaciones granuladas por método húmedo, ya que los gránulos gruesos exhibían una alta variación en peso y dureza. El tiempo de flujo de las mezclas con RetaLac® no fue observado afectado por el aumento de la carga del fármaco (figura 12).

Para evaluar el impacto de la capacidad de "compactación" y/o la segregación de combinaciones de polvos farmacéuticos, se utilizó un volúmetro de golpeteo. Los volúmenes de combinaciones de polvo se miden luego de 10 y 500 golpeteos (V<sub>10</sub> y V<sub>500</sub>), respectivamente. Un valor de V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub> bajo puede indicar una menor fluctuación en el llenado de la matriz y por ende un peso y una dureza del comprimido más uniformes. Se recomienda que la diferencia de volumen sea inferior a 20 ml. Los resultados de la mezcla física compuesta por hipromelosa y lactosa y de la forma granulada en húmedo valoran claramente a RetaLac® en sus magnitudes de V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>, independientemente de la carga de fármaco inicial. Se encontraron gránulos de granulación en húmedo en el medio, mostrando resultados ligeramente más altos que RetaLac® (figura 13).



Para garantizar la compactación de polvo adecuada y predecible, las fuerzas de compresión máximas, tal como se miden en el punzón superior e inferior, así como la fuerza residual y de eyección, se monitorean constantemente. En general, fuerzas constantes, dentro de ciertos límites, se prefieren durante las operaciones de producción [9]. Caso una formulación que contenga el 10 % de propranolol HCl sea preparada mediante tres métodos diferentes (basado en RetaLac®, mezcla física y granulación húmeda) dando como resultado combinaciones de polvo que presentan desempeños divergentes en la prensa de comprimidos. Para RetaLac® y la mezcla física, las fuerzas de compactación son significativamente inferiores en comparación con la granulación húmeda. La granulación húmeda y la mezcla física muestran una excesiva fluctuación a través del tiempo. No obstante, el RetaLac® coprocesado tiene un rendimiento consistente (figura 14).

Independientemente del método de preparación y carga de fármaco, todos los comprimidos presentaron valores de friabilidad inferiores al 1%. Todos los comprimidos producidos con una carga inicial del 10 % mostraron resultados similares. Por encima del 10 % de carga de fármaco, RetaLac® presenta un rendimiento superior comparado con la mezcla física (figura 15).



**Figura 14:** Fuerza de compresión máxima medida por la fuerza superior (púrpura), inferior (verde manzana) de punzón y residual máxima (violeta) y eyección (verde hoja) para comprimidos que contienen el 10 % de propranolol HCl preparado por tres métodos diferentes. Los comprimidos basados en RetaLac® y la mezcla física mostraron valores generales más bajos en la medición de fuerza, en comparación con la forma granulada en húmedo. No obstante, el RetaLac® coprocesado tiene un rendimiento más consistente. Los comprimidos cilíndricos se prepararon mediante una prensa de comprimidos de punzón simple (Korsch EK O; Berlín) utilizando punzones de cara plana.

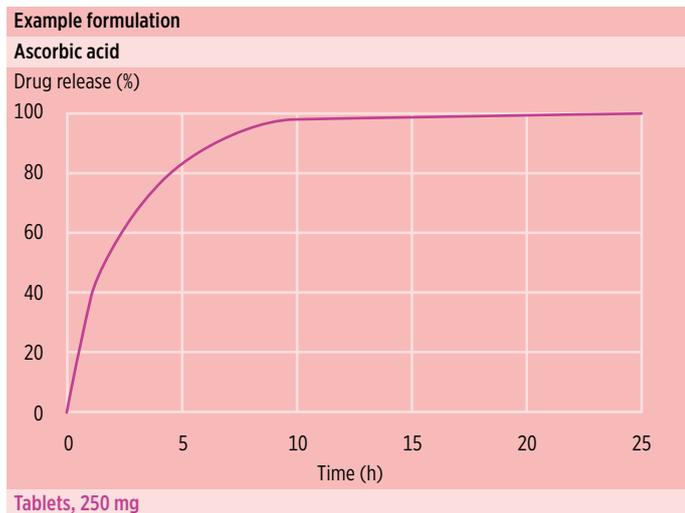
**Figura 15:** Efecto del método de preparación en la friabilidad de los comprimidos basado en lactosa, hipromelosa y propranolol HCl con una carga inicial de fármaco diferente.

### Example formulation: Vitamina C en una formulación de liberación sostenida

Con RetaLac®, es posible lograr una liberación sostenida simplificada de Vitamina C en exceso de 80 %, luego de 8 horas de uso de CD. El flujo y la densidad del polvo se mostraron muy bien. La fuerza de compactación de 200 MPa resultó en una dureza de comprimido de aproximadamente 100N con una friabilidad correspondiente del 0.5 %. La compactación se llevó a cabo en una prensa de comprimidos excéntrica mediante punzones planos redondos con 11.3 mm de diámetro (figuras 16 y 17).

Formulación ejemplo		
Composición		
Contenido	(%)	(mg)
Ácido ascórbico 97 %	51.54	257.7
RetaLac®	47.96	239.8
Estearato Mg	0.50	2.5
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>500</b>

**Figura 16:** Composición de una aplicación ejemplo compuesta por excipiente de hipromelosa y lactosa coprocesada de MEGGLE RetaLac® y Vitamina C. La preparación del comprimido se realizó por CD (prensa de punzón simple Korsch EK 0; Berlín, mediante punzones de cara plana con un diámetro de 11.3 mm).



**Figura 17:** Liberación relativa de fármaco de Vitamina C de un comprimido basado en RetaLac® en un medio acuoso en función de la monografía "Comprimidos de ácido ascórbico" (USP-NF). La preparación de comprimidos se realizó por CD, todas las pruebas se efectuaron seis veces.

### Embalaje y vida útil

El material de embalaje cumple con la Regulación (EC) N° 1935/2004 y 21 CFR 174, 175, 176, 177 y 178. Las pruebas de estabilidad se han realizado en función de las directrices ICH y se está llevando a cabo un programa de estabilidad en curso. La figura 18 brinda una vista general sobre el tamaño y material del embalaje y sobre la vida útil del producto.

Embalaje y vida útil			
RetaLac®			
	Tamaño	Material	Vida útil
RetaLac®	12 kg	Tambor de plástico con revestimiento interior de PE-EVOH-PE	24 meses

**Figura 18:** Embalaje y vida útil de RetaLac® de MEGGLE.

## Bibliografia

- [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] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [4] FlowRateX® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [5] 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.
- [6] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106 – 117.
- [7] Siepmann, J., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826 – 834.
- [8] Siepmann, F., Karrou, 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.
- [9] Bogda, M. J. (2007). Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3614.

Enviado por