



COMPRESSÃO →  
COMPRESSÃO DIRETA →  
LACTOSE COPROCESSADA

Folhetos técnicos  
RetaLac®



# Coprocessado MEGGLE de excipientes lactose e hipromelose (4000 mPa·s) para compressão direta: RetaLac®

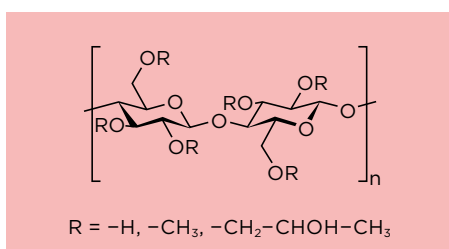
## Informações gerais

Aplicações de liberação modificada continuam sendo uma estratégia de desenvolvimento para a indústria farmacêutica global. Itens próximos a expiração da patente são candidatos para gerenciamento do ciclo de vida do produto utilizando esta abordagem, entretanto, existem outros benefícios como eficácia aprimorada por meio de perfis de liberação do ingrediente farmacêutico ativo (IFA ou API) mais estruturados, fabricação de produtos com boa relação de custo-benefício e melhora na adesão do paciente. Com várias opções disponíveis para liberação modificada do API, a hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose ou HPMC) tem sido historicamente o excipiente de escolha para formar matrizes hidrofílicas [1]. A estrutura básica comumente conhecida da mistura de éter metílico e hidroxipropílico de celulose está 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 (solução 2%, 20 °C), é frequentemente utilizada no desenvolvimento e na fabricação de formulações de liberação modificada.

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.



**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).

## Descrição do produto

A compressão direta (CD) é o método de destaque na indústria farmacêutica. CD oferece muitos benefícios, incluindo, entre outros, melhora na estabilidade química e contenção de custos [2]. Com requisições de aperfeiçoamento no desempenho funcional (como fluxo aprimorado de pó e uniformidade de conteúdo), é necessário que ocorra um crescimento contínuo de novos excipientes. Dada as características físicas que os derivados de celulose fibrosa fina possuem, já é de se esperar que a hipromelose não seja capaz de satisfazer todas as necessidades de desenvolvimento ou produção. Embora os fabricantes de hipromelose tenham introduzido melhorias como o processo de aglomeração, o material ainda apresenta, no geral, desempenho insuficiente. Questões como segregação, baixas densidades, baixo fluxo de pó e compressibilidade reduzida limitam seu excelente uso em aplicações para CD.

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.

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 CD, em comparação com a granulação úmida e misturas físicas tradicionais dos componentes originais.

A liberação de API é controlada predominantemente por difusão através da matriz hidrofílica, e é mais robusta na faixa de pH 1.0 a 7.4. Para minimizar o tempo de desenvolvimento, é possível prever a dissolução do API em função da geometria do comprimido. Isso é proporcionado devido a melhora drástica na molhabilidade do RetaLac®, se comparado com HPMC sozinho ou em granulações úmidas tradicionais e misturas simples.

## Informações regulatórias e de qualidade

As matérias-primas usadas para produzir RetaLac®, alfa-lactose monoidratada e hipromelose, atendem aos requisitos de monografia de Ph. Eur., USP-NF e JP. Como não ocorre modificação química durante o coprocessamento e as identidades químicas individuais são preservadas, o RetaLac® pode ser considerado como uma mistura física de alfa-lactose monoidratada e hipromelose [3].

O “drug master file” (DMF) do RetaLac® está disponível no FDA (Food and Drug Administration) para submissão, revisão e aprovação do processo de registro do medicamento. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados em [www.meggle-pharma.com](http://www.meggle-pharma.com).

Nossa unidade dedicada à produção farmacêutica em Wasserburg, na Alemanha, é certificada de acordo com a DIN ISO 9001:2015 e implementou as BPF de acordo com o IPEC-PQG (Guia de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos) e o Capítulo Geral da USP-NF <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos a granel). MEGGLE é um fabricante e fornecedor de excipiente certificado pela EXCIPACT™ desde 2014.

A instalação em Wasserburg demonstra capacidade total de produção de lactose, incluindo peneiramento, trituração, aglomeração, secagem por aspersão e coprocessamento. Além disso a MEGGLE é membro do IPEC (Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos).

MEGGLE investe consideravelmente no abastecimento de matéria prima sustentável, nos padrões de produção e na eficiência. Estamos ativamente engajados na proteção ambiental. A fim de garantir a qualidade dos nossos produtos, nosso compromisso e aderência aos padrões farmacêuticos estabelecidos permanecem nossa maior prioridade.

## 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					
	Cápsulas	Comprimidos (aplicação em liberação modificada)		Outras	
	Preenchimento de cápsula	Compressão direta (adequado para comprimidos de camadas múltiplas e mini comprimidos)	Granulação seca	Preparação de formulações aquosas de HPMC	Extrusão, esferonização
RetaLac®	+	+	+	+	+
+ = Altamente adequado					



international excipients certification

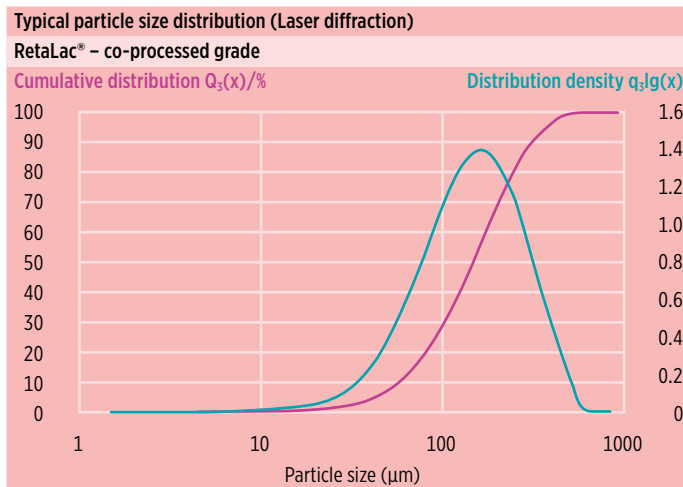
## BENEFÍCIOS

### RetaLac®

- Compressão direta de formulações de liberação modificada
- Processabilidade superior em comparação com a granulação úmida e mistura física de componentes originais
- A dissolução pode ser quantitativamente prevista em função da geometria do comprimido
- A liberação do fármaco a partir da matriz hidrofílica é governada pela difusão e é muito robusta dentro de uma faixa de pH de 1.0 a 7.4
- O RetaLac®, que exhibe estrutura monoparticulada, fornece comportamento de deformação plástica e de efeito quebradiço, o que leva a uma melhora geral na compressibilidade
- Melhoria evidente nos índices de molhabilidade em comparação com a hipromelose pura

## Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

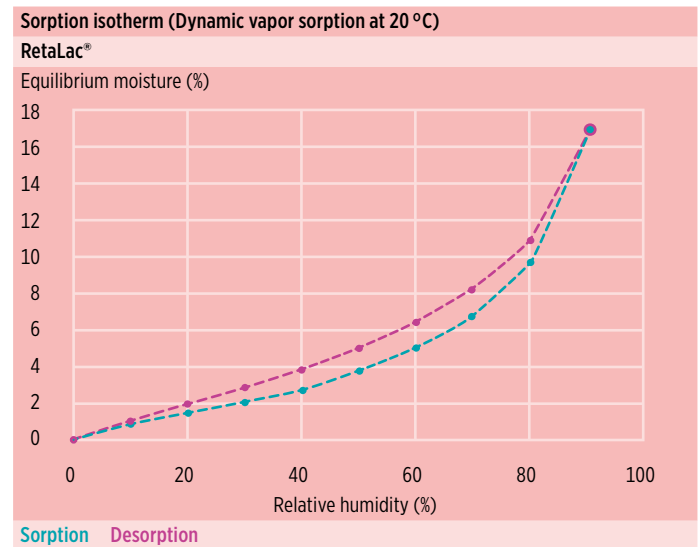
**Figura 2** expõe a análise típica da distribuição de tamanho de partícula do RetaLac®, comprocessado MEGGLE de excipiente hipromelose/lactose. Resultados mostram valores típicos  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  e  $x_{90}$  de 55, 150 e 260  $\mu\text{m}$ , respectivamente.



**Figura 2:** PSD cumulativa típica e densidade de distribuição do excipiente coprocessado da MEGGLE, RetaLac®, com típico  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  e  $x_{90}$  de 55, 150 e 260  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Estudadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

## Curvas isotérmicas

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).



**Figura 3:** Isoterma de sorção/dessorção 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 $\mu$ .

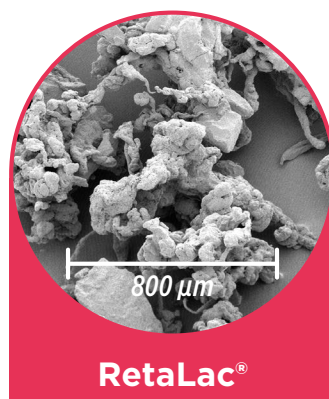
## Consistência lote a lote

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  $x_{50}$ , entre 100  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , 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 compressão do RetaLac® coprocessado superam as de uma mistura física simples.

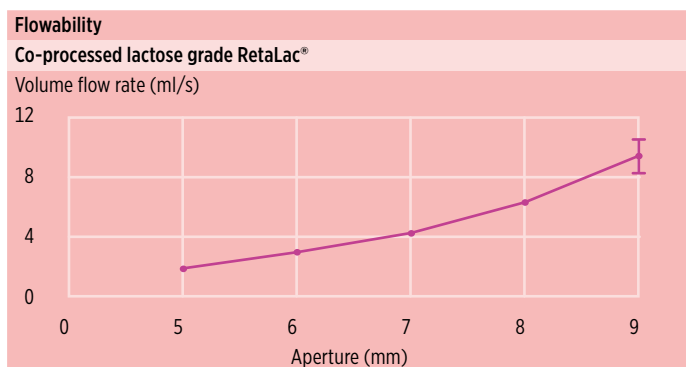


**Figura 4:** Imagem SEM de partículas do RetaLac®; *exibe propriedades morfológicas desejadas para desenvolvimento e fabricação de formulação. A hipromelose é aglomerada com alfa-lactose monoidratada cristalina, o que resulta em uma partícula esferoidal, porosa, com excelente propriedade de fluxo e compressão, Zeiss Ultra 55 FESEM (U= 5 kV; Au/Pd sputtered).*

## Características funcionais

### Fluidez do 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®) [4]. Para dados, vide as figuras 5 e 6.



**Figura 5:** Taxa de fluxo de volume (ml/s), em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para RetaLac® coprocessado da MEGGLE, analisado por FlowRatex®.

### 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 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.

Fluidez						
Lactose coprocessada						
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice Hausner	Índice de Carr (%)	superfície BET (m <sup>2</sup> /g)
RetaLac®	36	340	460	1.35	26.09	0.27

**Figura 6:** Valores funcionais típicos de pó para o coprocessado RetaLac®. Todos os métodos foram realizados de acordo com os padrões compendiais. Medições da área de superfície BET e do volume de poro foram realizadas por um Quantachrome Autosorb®-3 instrumentado (Kr<sub>2</sub> adsorvente, tempo e temperatura da desgaseificação: 7 horas a 50 °C, a vácuo).

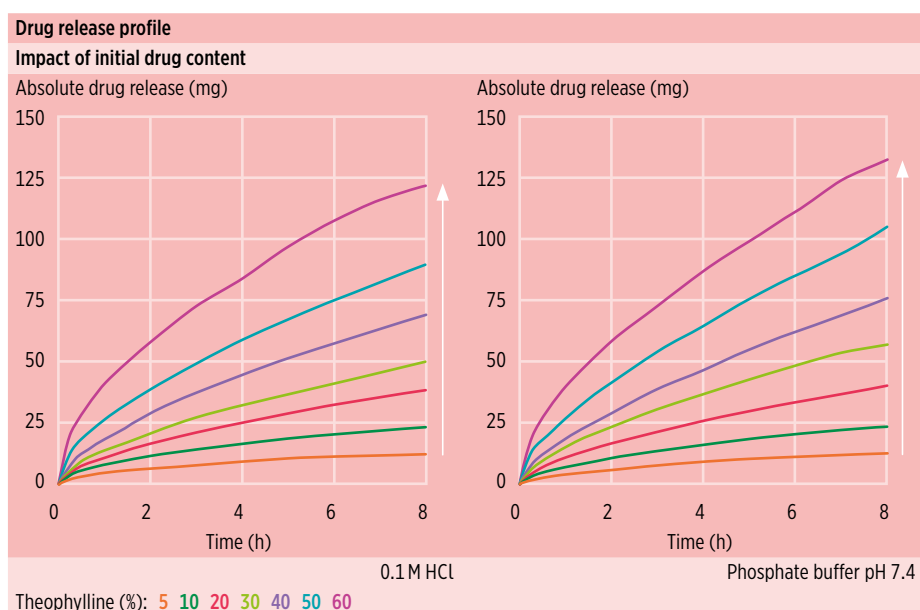
### Cinética da liberação do ativo

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 [5]. 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 0.1 M e um sistema tampão de fosfato (figura 7). O impacto do conteúdo inicial do medicamento na liberação absoluta do medicamento é mostrado para a teofilina. Observa-se um aumento monotônico de quantidades absolutas de fármaco, 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

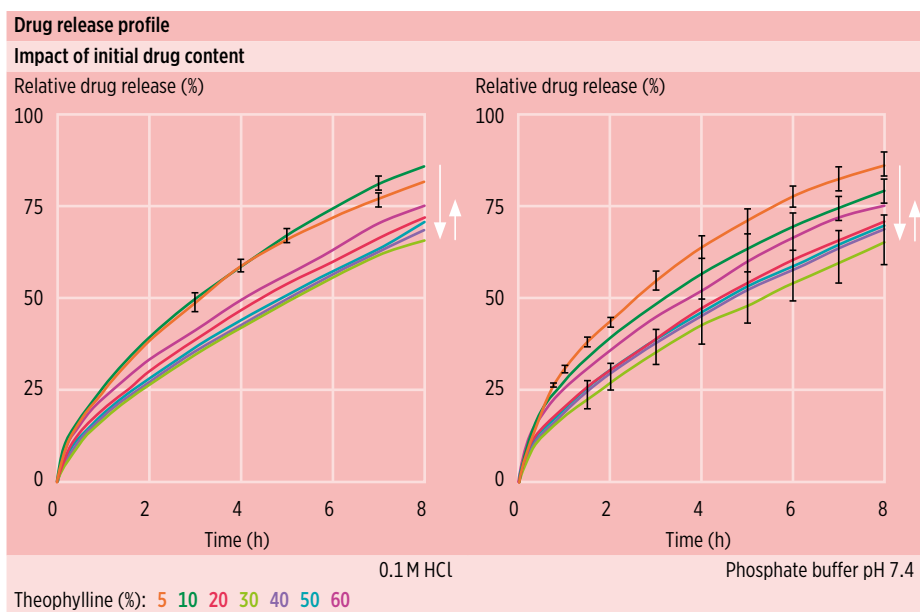
\* Adição de sílica pirogênica a 1%

**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 (compressora 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 pã, 80 rpm, 37 °C; Sotax®, Basileia, Suíça) em 900 ml de HCl a 0.1 M 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) na 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).





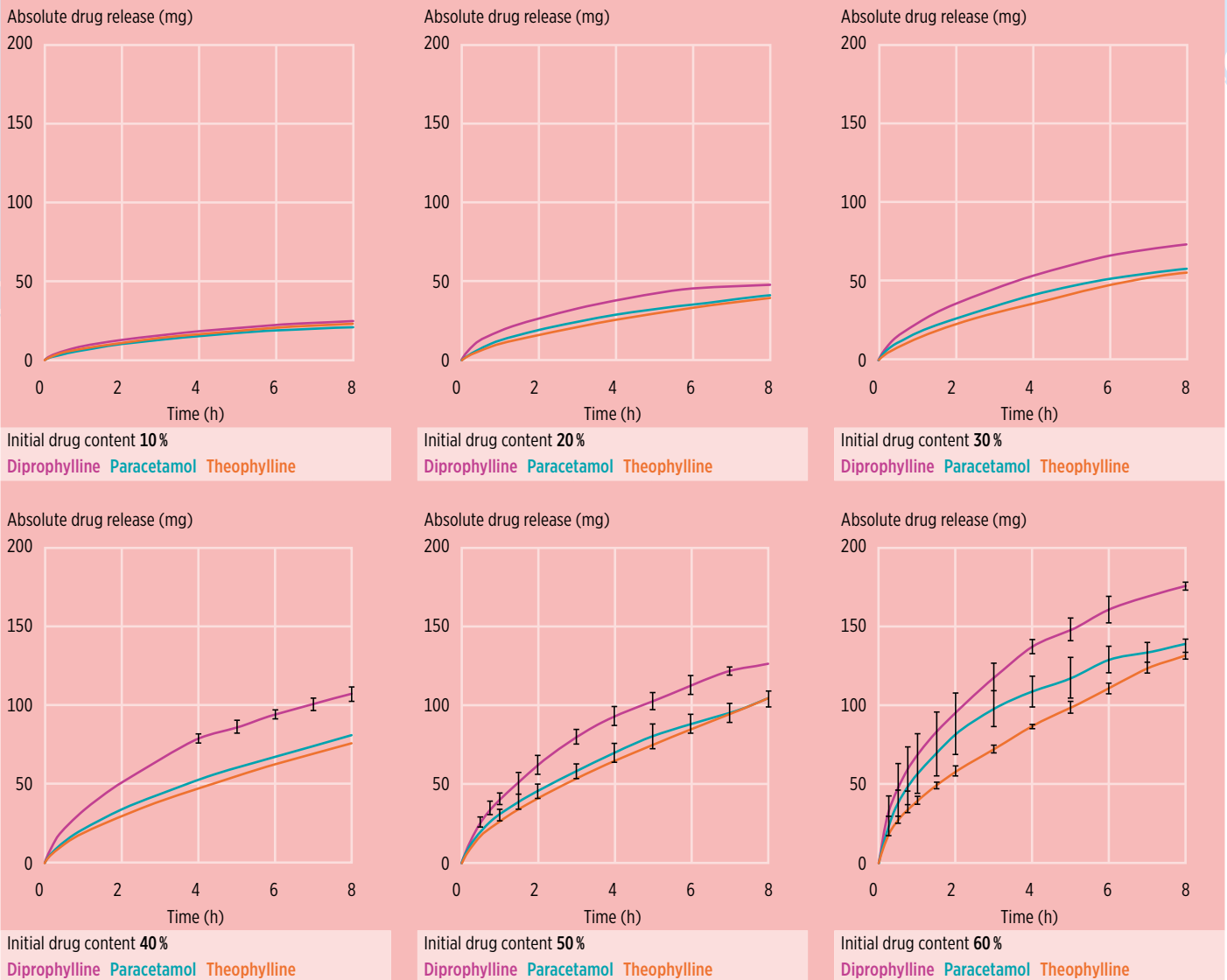
**Figura 8b:** Efeitos do conteúdo inicial de teofilina na liberação **relativa** do ativo dos comprimidos que contém RetaLac® mediante exposição ao sistema de tampão HCl a 0,1 e tampão fosfato pH 7,4 (Altura inicial do comprimido 2,4 mm e diâmetro 11,3 mm).

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 ativo 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



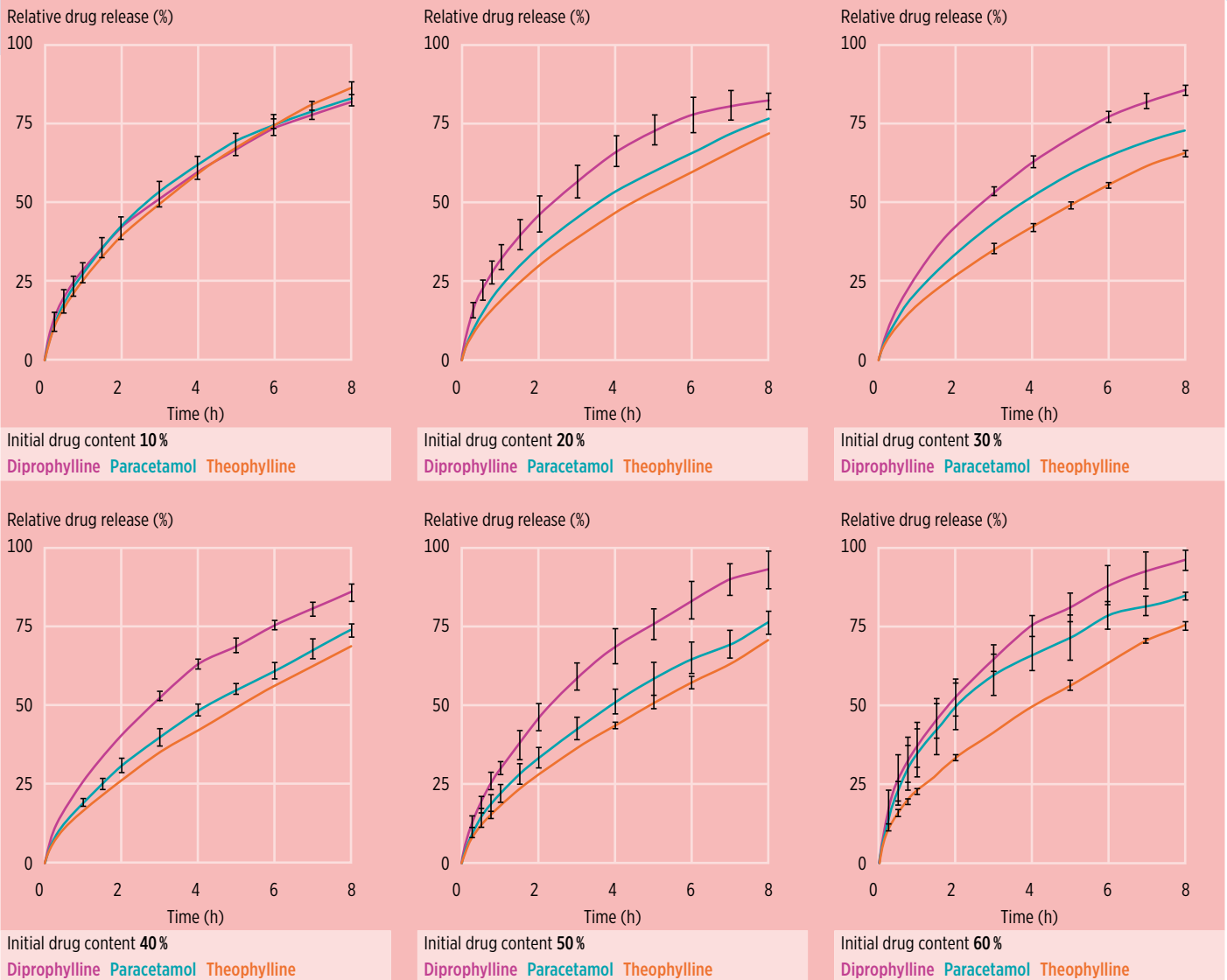
**Figura 9a:** Efeitos do tipo do ativo (teofilina, paracetamol e diprofilina) na cinética de liberação **absoluta** dos comprimidos de RetaLac® com diferentes conteúdos de fármaco inicial mediante a exposição de HCl a 0.1 M sistema tampão, pH 7.4 (Altura inicial do comprimido: 2.4 mm e diâmetro 11.3 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 [6]. A intenção primordial é apoiar o desenvolvimento racional, minimizando a experimentação excessiva, culminando assim, em redução de tempo e custo. Com relação aos comprimidos 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 contém RetaLac®, predições muito simplificadas sobre o perfil de liberação de medicamento [7, 8]. 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 estar relacionada ao aumento drástico de molhabilidade da hipromelose, que ocorreu

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

#### Impact of initial drug content



**Figura 9b:** Efeitos do tipo do ativo (teofilina, paracetamol e diprofilina) na cinética de liberação **relativa** dos comprimidos a base de Retalac® variando o conteúdo de ativo inicial mediante a exposição de HCl a 0.1 M sistema tampão, pH 7.4 (Altura inicial do comprimido: 2.4 mm e diâmetro 11.3 mm). As barras de erro não são visíveis para todos os casos.

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 Retalac®, assumindo dispositivos cilíndricos, no qual  $M_t$  significa quantidades cumulativas absolutas de medicamento liberado durante o tempo  $t$  e  $M_\infty$  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 [7, 8].

### 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 elaboram 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 de 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.

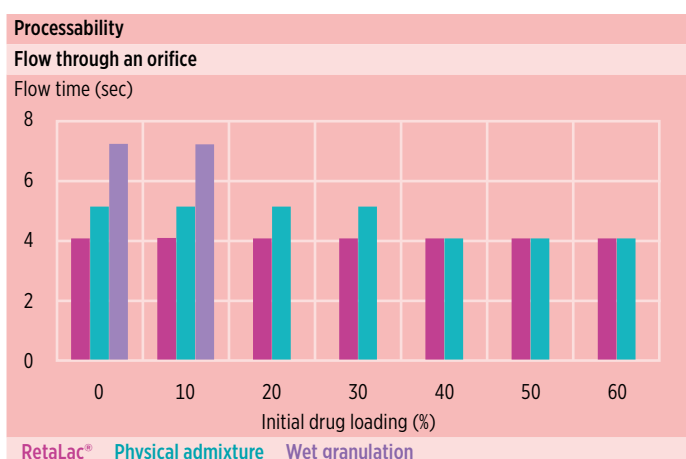
Resultados de formulações a base de RetaLac® com diferentes cargas iniciais de teofilina são mostrados na **figura 11** e foram considerados em total conformidade com as exigências compendiais. Nenhuma das amostras mostrou um conteúdo individual fora da exigência de 85-115%, enquanto o desvio padrão 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  $\pm 5\%$  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).

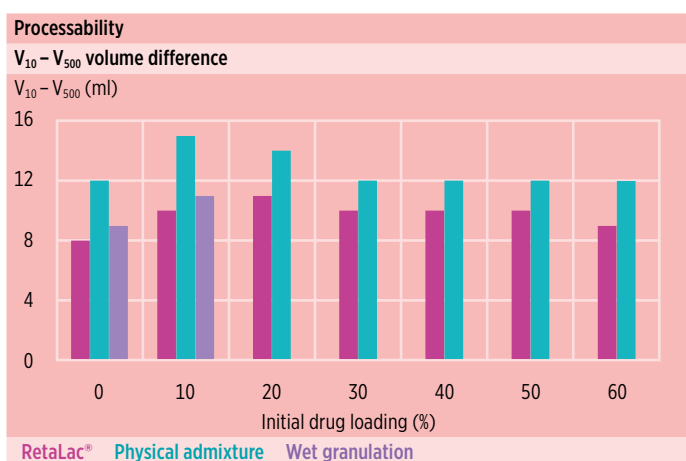
Finalmente, a friabilidade dos comprimidos não deve exceder 1%. Um teste gravimétrico constatou que, para uma carga máxima de medicamento de 60% de teofilina, os valores máximos não excedem 0.5%.

Exigências compendiais						
Uniformidade de conteúdo de preparações de dose única						
Carga inicial de ativo (%)	10	20	30	40	50	60
Conteúdo de medicamento do comprimido (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	<b>28.21</b>	<b>55.24</b>	<b>81.39</b>	<b>110.36</b>	<b>142.61</b>	<b>170.18</b>
sd	1.20	1.53	5.33	6.23	8.02	6.12
CV (%)	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 mostraram 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%.



**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.



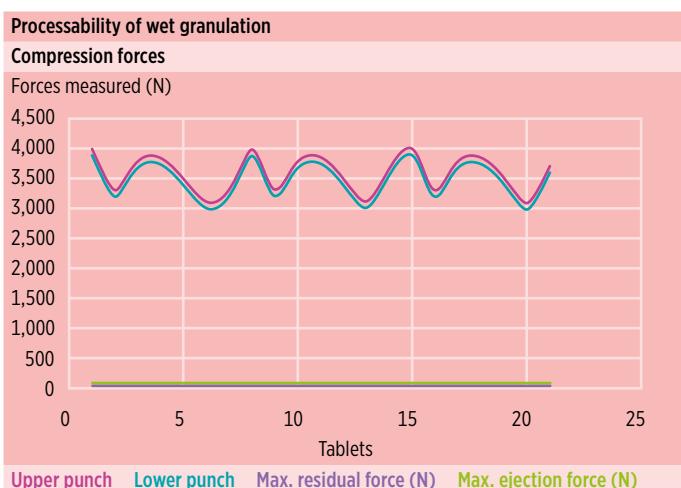
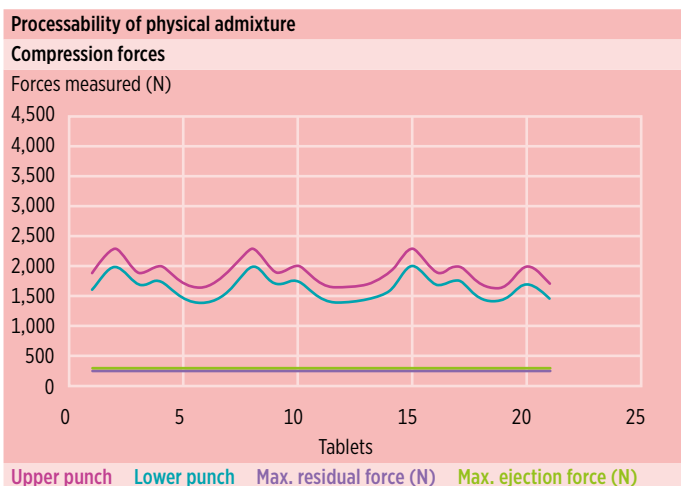
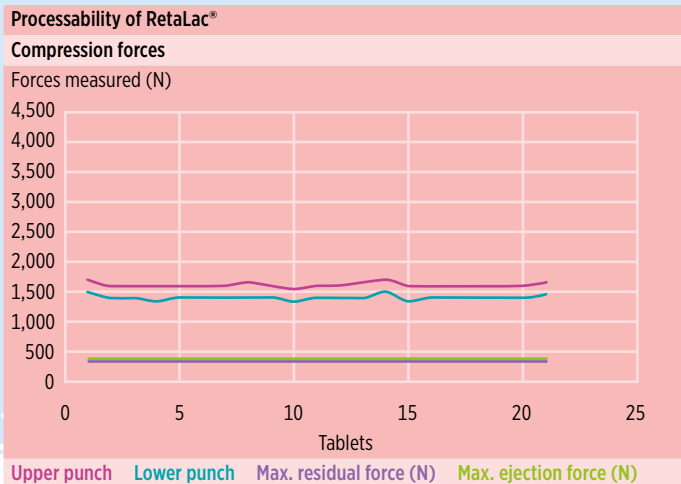
**Figura 13:** Efeito do método de preparação na diferença de volume de  $V_{10} - V_{500}$  de pó/grânulos. A compactabilidade foi medida com um volúmetro de batidas. Os volumes aparentes foram registrados após 10 e 500 batidas ( $V_{10} - V_{500}$ ). As misturas de pó a base de RetaLac® foram as que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

## Processabilidade

Os excipientes produzidos por coprocessamento devem apresentar uma melhor funcionalidade em comparação com a mistura física com os mesmos componentes. Isso pode ser mostrado para o RetaLac®. Em uma formulação modelo que utiliza Propranolol HCl como ingrediente farmacêutico ativo, o RetaLac® foi comparado com a mistura física de uma hipromelose aglomerada especial e lactose aglomerada, contra uma formulação preparada por meio de granulação úmida usando etanol.

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 propranolol HCl, RetaLac® foi comparado com uma mistura física composta de uma hipromelose especial aglomerada de grau CD, e um processo de granulação úmida tradicional a base de etanol. Como o fluxo de pó é uma função primária em CD, o tempo de fluxo foi avaliado para várias cargas iniciais de medicamento utilizando um funil padronizado. As misturas com RetaLac® mostram os menores tempos de fluxo, seguidas pelas misturas que compreendem uma mistura física. Curiosamente, ao utilizar cargas de fármaco superiores a 10 % não foi possível produzir preparações granuladas por via úmida, uma vez que os grânulos grossos exibiram alta variação de peso e dureza. O tempo de fluxo das misturas com RetaLac® não foi afetado pelo aumento da carga do medicamento (figura 12).

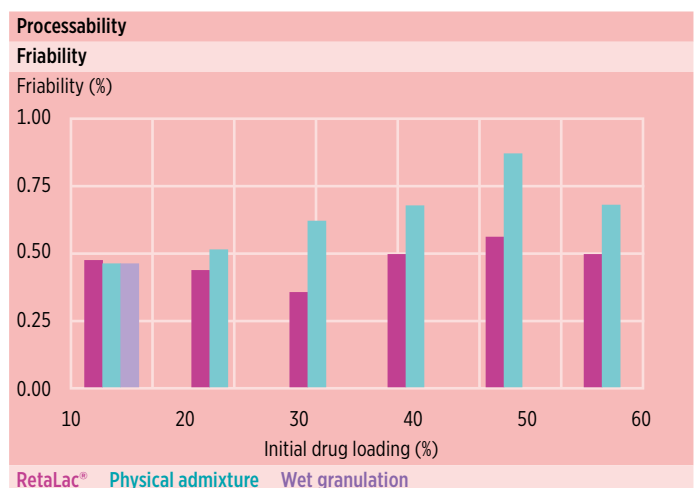
Para avaliar o impacto da compactabilidade e/ou da segregação nas misturas a granel de pó farmacêuticas, um volúmetro de batidas é frequentemente usado. Os volumes de mistura em pó são medidos após 10 e 500 batidas ( $V_{10}$  e  $V_{500}$ ), respectivamente. Um valor baixo de  $V_{10} - V_{500}$  pode 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).



**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 hortelã) 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 uma compressora monopunção de comprimido (Korsch EK 0; Berlim) usando punções de face plana.

Para garantir uma compressão 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 [9]. 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 compressão 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).



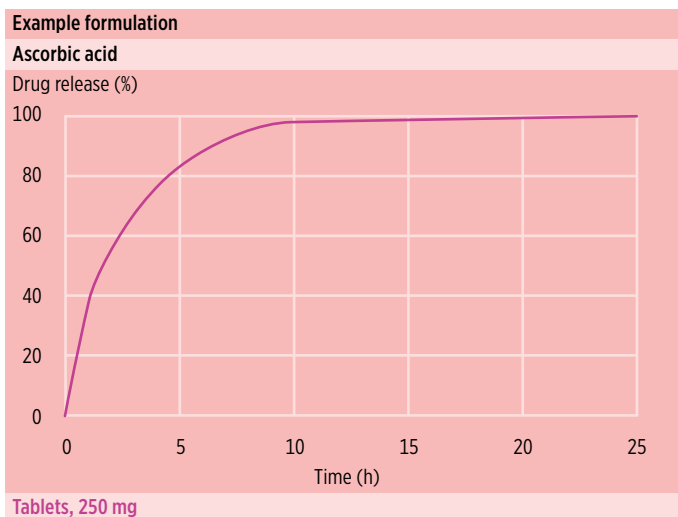
**Figura 15:** Efeito do método de preparação na friabilidade dos comprimidos a base de lactose, hipromelose e HCl de propranolol em diferentes cargas iniciais de ativo.

### Exemplo de formulação: 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 compressão de 200 MPa resultou em uma dureza de comprimido de aproximadamente 100 N com uma friabilidade correspondente de 0.5%. A compressão foi realizada em uma compressora 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
Mg stearate	0.50	2.5
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>500</b>

**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 (compressora 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 prazo de validade

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) n° 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 é aplicado. A figura 18 fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho de embalagem e o prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
RetaLac®			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
RetaLac®	12 kg	Tambor de plástico com polietileno PE-EVOH-PE	24 meses

**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] 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.

Submetido por