

Referencia: TRD/JUL04		EUDRAGIT RS 30 D + L 100-55
Diltiazem HCl 90 mg	Liberación Sostenida - Matriz	Granulación Húmeda
<i>Principio Activo</i>	<i>Aplicación</i>	<i>Procedimiento</i>
Nuestros consejos técnicos son entregados sin obligación. El cliente es responsable por el uso y el procesamiento de nuestros productos y está sujeto a observar los derechos de terceros. Los datos técnicos concernientes a nuestros productos son valores típicos. Sujeto a modificación.		Traducido al castellano y Adaptado por: Farm. Leopoldo Abdón Coordinador Regional Sudamérica – Degussa Argentina S.A. leopoldo.abdon@degussa.com
Röhm GmbH & Co. Damrstadt, Alemania		

1- FUNDAMENTOS

- **Consideraciones generales:** La granulación húmeda es una forma muy efectiva de producir matrices de liberación controlada para comprimidos utilizando dispersiones acuosas de EUDRAGIT. En este proceso los metacrilatos realizan una función dual: por un lado actúan como *binders* o ligantes formando núcleos muy fuertes y por otro lado como formadores de matriz la que actuará como controladora de difusión, permitiendo la liberación del ingrediente activo en un período extendido de tiempo.
- **Principio Activo:** el Diltiazem HCl (anti-anginoso) es una droga ligeramente ácida con una buena solubilidad en agua y una corta vida media *in vivo*. Por ello, el uso de formulaciones de liberación sostenida permite administrar una o dos dosis diarias.
- **Polímeros recomendados:** El EUDRAGIT RS 30 D es una dispersión acuosa de polímero permeable, pH independiente con una muy baja tendencia a interaccionar con otras sustancias. Este polímero está codificado en USP/NF como “ Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B (EUDRAGIT RS)”. El EUDRAGIT L 100-55 es un polvo aniónico obtenido por secado por *spray* y corresponde en la USP/NF a “Methacrylic Acid Copolymer, Type C”.
- **Características del Proceso:** El procedimiento sigue las técnicas convencionales. El EUDRAGIT RS 30 D es usado como ligante y agente controlador de difusión; el EUDRAGIT L 100-55 es utilizado como un formador de matriz adicional. Los mezcladores más recomendados son los “*High speed mixers*” con los que se logra una distribución más homogénea del polímero.

Un secado efectivo a un mínimo de humedad residual es requerido para asegurar buenas características del proceso y obtener productos finales estables. Un contenido residual de agua inferior al 2% es necesario para evitar influencias en el perfil de liberación de la droga.

Pueden utilizarse equipos monopunción o rotativos para elaboración de los comprimidos; las fuerza de compresión y dureza deberán ser monitoreadas y mantenidas constantes.

2- FORMULACION

- **Generalidades:** Las cantidades habituales de polímero recomendadas son de 5 – 20 % P/P sobre el total de la formulación del comprimido. Cantidades elevadas de polímero producen una prolongación en el perfil de liberación de la droga *in vitro*. Las características de solubilidad, hinchamiento y porosidad del diluyente usado pueden ser utilizadas como un mecanismo de control adicional del perfil de disolución *in vitro*. La utilización de excipientes de baja solubilidad como fosfatos o sulfatos de calcio favorecerá una liberación más lenta de la droga desde la matriz del comprimido. El agregado de lactosa o celulosa microcristalina, por el contrario, favorecerá un perfil de liberación más acelerado.

La proporción de lubricantes a agregar en la fase externa de los gránulos depende sobre todo de las propiedades físico-químicas del principio activo y puede estar entre 0,1 y 3,0 %.

▪ **Formulación**

La formulación que se detalla corresponde a nuestras recomendaciones generales para el uso de polímeros EUDRAGIT. Los resultados informados pueden tomarse como base para los primeros ensayos y pueden servir para trabajos de desarrollo individuales de diferentes productos.

Batch 13500/11

	g / batch	Sólidos	%
<i>Diltiazem HCl</i>	450.0 g	450.0 g	26.7
<i>Fosfato de monoácido de calcio (1)</i>	900.0 g	900.0 g	53.3
<i>Aerosil 200 (2)</i>	36.0 g	36.0 g	2.1
<i>EUDRAGIT L 100-55</i>	180.0 g	180.0 g	10.7
<i>EUDRAGIT RS 30 D</i>	375.0 g	113.0 g	6.7
<i>Estearato de Magnesio</i>	8.4 g	8.4 g	0.5
		1687.4	100 %

(1) CaHPO₄·2H₂O (Ecompress, J. Rettenmaier & Söhne GmbH)

(2) Degussa AG

▪ **Procedimiento:**

Los gránulos fueron preparados mezclando todas las sustancias, excepto el Estearato de Mg, con el EUDRAGIT RS 30 D en un mezclador Stephan UM 12 a 2000 rpm; luego, tamizados a través de una malla de 1.6 mm y secados durante 16 hs a 40 °C en cabina de circulación de aire. Los gránulos secos fueron tamizados nuevamente a través de una malla de 1.0 mm y mezclados con Estearato de Mg durante 10 min en un mezclador de volteo. (30 rpm)

Las tabletas fueron comprimidas con una prensa mono-punzón (Korsch EK 0) con una fuerza de 15 kN (punzón 10.0 mm de diámetro, radio de curvatura 19 mm). El peso fue ajustado a 338 mg, correspondientes a 90 mg de Diltiazem.

3- RESULTADOS

Se obtuvieron comprimidos blancos con una suave superficie.

- **Peso:** 337.6 mg
- **Diámetro:** 10 mm

▪ **Perfil de liberación:**

En ensayo fue realizado de acuerdo a USP 23, aparato 2, 50 rpm. 1 tableta/900 ml de agua desmineralizada.

Tiempo (hs)	1	2	3	4	5	6
% D liberada	35	49	57	63	67	69