

# FORMAS FARMACÊUTICAS MONOLÍTICAS COMO SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

Cristiane de P. KRATZ; Paulo E. MAYORGA; Pedro Ros PETROVICK

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Desenvolvimento Galênico, UFRGS

**RESUMO:** Sistemas multiparticulados revestidos, tais como grânulos (*pellets*), têm ganhado crescente atenção nos últimos anos. Eles apresentam melhorias na biodisponibilidade e na segurança da liberação do fármaco. A possível utilização destes sistemas como constituintes de cápsulas e comprimidos traz, como principal vantagem, a divisibilidade da forma farmacêutica sem perda de seu perfil biofarmacêutico. Isto possibilita maior flexibilidade da dosagem e maior adesão do paciente ao tratamento. Neste trabalho é apresentada revisão sobre a tecnologia de comprimidos multi-dose, considerando também o emprego de grânulos revestidos.

**UNITERMOS:** Formas monolíticas, sistemas multiparticulados, *Pellet*, *soft pellets*, comprimido, revestimento

**ABSTRACT:** *MONOLITHIC DOSAGE FORM AS A MULTIPLE UNIT PARTICULATE SYSTEM.* Multiple unit particulate Systems (MUPS), such as coated pellets, became a rising interest in the last years. They show higher confidence on drug release and bioavailability. This system transformed in a solid oral dosage form offer the divisibility how advantage. Therefore, it enables better patient adherence to the treatment. Though, it has small knowledge about the coated pellets compression technology. This article presents a revision about the technology of multi-unit dose tablets, regarding also coated pellets.

**KEYWORDS:** Single unit dosage forms, multiple unit particulate systems, pellet, soft pellets, tablet, coating

## INTRODUÇÃO

Muitos fármacos necessitam de tratamentos especiais quer seja visando sua proteção contra ações do meio ambiente e/ou do meio biológico, proteção do paciente contra suas possíveis ações deletérias ou ainda a fim de controlar a sua liberação em função do tempo ou local de absorção ou ação, para que possam atuar farmacologicamente com eficácia e segurança. Neste sentido, a tecnologia farmacêutica exerceu, e exerce, até a atualidade, um papel decisivo, assegurando a estabilidade do fármaco, através de modificações farmacotécnicas, buscando a melhoria das formas farmacêuticas convencionais ou o desenvolvimento de novas formas que possibilitem a chegada do fármaco no seu local de ação com maior eficiência ou que garantam um perfil de cedência confiável (VOIGT e FAHR, 2000).

## ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS

Um dos artifícios tecnológicos mais utilizados nestes casos, visando à obtenção de formas sólidas, é a aplicação de revestimentos, que pode ser feita diretamente sobre as partículas do fármaco, sobre os produtos intermediários, como os granulados, ou então sobre a forma

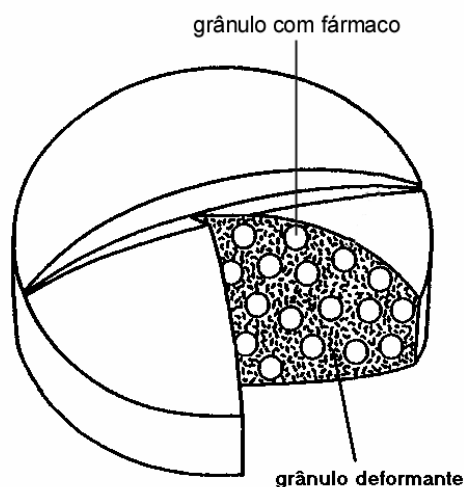
farmacêutica final, que é o mais utilizado (BAUER e col., 1999).

Porém, no processo industrial farmacêutico de revestimento de formas monolíticas é impossível que todas as unidades do lote recebam a camada de revestimento de maneira homogênea. Uma pequena fração do lote terá imperfeições no revestimento, ou este poderá ser danificado durante a manipulação ou transporte (PILBRANT e CEDERBERG, 1985). Além disso, sempre há o risco de que o fármaco seja liberado antes de chegar ao local de ação, podendo ser degradado nos meios biológicos ou atingir altas concentrações plasmáticas, no caso de liberação controlada. Além disto, a adaptação de dose torna-se impossível, pois, ao fratura-se a forma deixa de existir a função do revestimento aplicado.

Outra estratégia consiste na utilização de unidades individualmente revestidas incorporadas à forma farmacêutica final (fig. 1). Este conceito de sistemas multiparticulados foi introduzido nos anos de 1950 (GANDHI e col., 1999) e vem crescendo em uso e popularidade nos últimos anos. Atualmente, esta é uma das áreas mais estudadas na tecnologia farmacêutica. Uma das vantagens

destes sistemas é que permite a divisão da dose (unidade multi-dose) sem alterar as características programadas para a forma farmacêutica.

O interesse em formas farmacêuticas orais de liberação controlada tem voltado crescente atenção aos sistemas multiparticulados, geralmente constituídos por partículas revestidas com barreira, tais como *pellets*, microgrânulos revestidos e microcápsulas, devido às melhorias na biodisponibilidade e na segurança da liberação do fármaco (TORRADO e AUGSBURGER, 1994; WAGNER e col., 1999). Os *pellets* ou grânulos esféricos apresentam a vantagem de possuir a forma ideal para o processo de revestimento (LUNDQVIST e col., 1998).



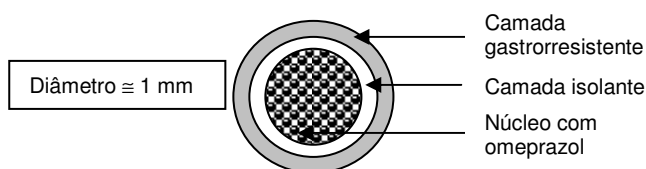
**Figura 1.** Modelo de sistema monolítico multiparticulado (KIRCHER, 2000)

Estes sistemas, transformados em formas farmacêuticas comprimidos ou cápsulas, desintegram-se no estômago ou no intestino delgado, liberando os *pellets*, que se distribuem através do trato gastrointestinal, evitando o risco de altas concentrações locais do fármaco (BECKERT e col., 1996; PINTO e col., 1997; WAGNER e col., 1999). Após a desintegração dos comprimidos no estômago, *pellets* com tamanho abaixo de 2 mm comportam-se como líquidos e têm um curto tempo de trânsito no estômago (WAGNER e col., 1999). Ao contrário de formas monolíticas revestidas que, quando administradas concomitantemente à alimentação, podem permanecer no estômago por até 14 horas (PILBRANT e CEDERBERG, 1985).

Um exemplo de sistema multiparticulado é o omeprazol, um fármaco utilizado no tratamento de desordens ácido-gástricas comercializado sob a forma de grânulos esféricos (*pellets*) com revestimento entérico. É um fármaco altamente instável em meio ácido e justamente devido às suas propriedades químicas foi necessário

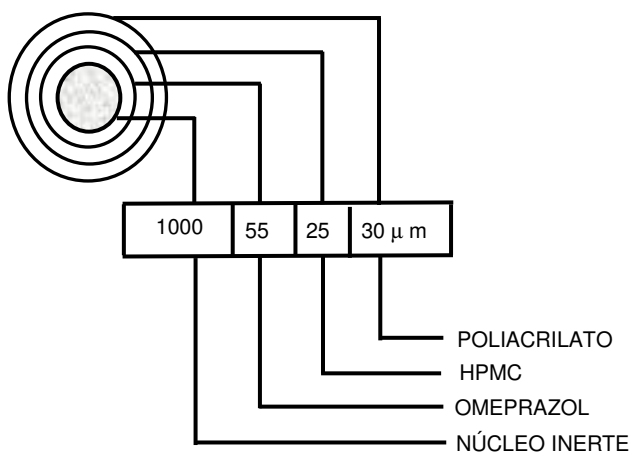
assegurar a sua estabilidade através de medidas farmacotécnicas interessantes.

Um dos exemplos é o produto Antra MUPS® (*Multiple Unit Pellet System*) (fig. 2) que recebeu, na Alemanha, o prêmio de medicamento do ano em 1999 (ANTRA MUPS, 1999). Estes, são grânulos esféricos (*pellets*) formados por um núcleo contendo o fármaco, revestido por uma camada isolante de hidromelose (hidróxi-propilmetilcelulose) que, por sua vez, encontra-se revestida com um derivado poliacrílico, mais especificamente Eudragit LD 30®. campeão de vendas em vários países, existe. É comercializado com o nome de Losec®, da companhia sueca Astra-Zeneca. Ele foi campeão de vendas em 1999, vendendo 5,9 bilhões de dólares, mantendo a liderança em 2000.



**Figura 2.** Grânulos de omeprazol MUPS® Astra-Zeneca.

Outra solução farmacotécnica foi encontrada pela empresa Azupharma (fig. 3): um núcleo inerte é recoberto por uma camada contendo o fármaco e posteriormente revestido com uma camada isolante de hidromelose e outra de derivado ácido-resistente poliacrílico.



**Figura 3.** Grânulos de omeprazol OMEP® Azupharma.

Estas duas diferentes soluções encontradas para o omeprazol provocaram, no ano 2000, um conflito entre as duas empresas, a companhia sueca Astra-Zeneca, detentora da patente do sistema MUPS, patenteado em 1993 (EUROPA, 1993) e a companhia alemã Azupharma. Apesar disso, a Azupharma obteve a

patente para o sistema de grânulos de omeprazol com núcleo inerte.

O emprego de grânulos revestidos como componente da formulação de comprimidos traz consigo vantagens, tal como a possibilidade de divisão da dose contida na forma farmacêutica sem perda das finalidades do revestimento, mas, por outro lado, representa um desafio farmacotécnico, já que a integridade do revestimento deve ser mantida durante a compressão, a fim de não comprometer a eficiência do produto (BECKERT e col., 1996).

Dentre as formas sólidas, os comprimidos constituem a forma farmacêutica de maior densidade, o que se traduz na possibilidade de veicular a maior quantidade de fármaco no menor volume de tomada. Facilitam a adesão do paciente ao tratamento, com fácil manipulação, administração e identificação. Têm, ainda, menor susceptibilidade às alterações ambientais (ANSEL e col., 2000). Em termos mercadológicos, os comprimidos representam a forma farmacêutica responsável pela maior fatia do mercado de medicamentos (PINTO e col., 1997). É a forma oral mais adequada para a produção em escala industrial, possibilitando um menor custo efetivo (LACHMAN e col., 1986).

O fenômeno e os mecanismos envolvidos durante a compactação de pós e grânulos farmacêuticos têm sido objetivo de numerosas publicações durante as últimas quatro décadas (SOARES e PETROVICK, 2000). Contudo, há um número limitado de publicações sobre as propriedades de compactação de *pellets* (BÉCHARD e LEROUX, 1992; LÓPEZ-RODRIGUES e col., 1993; MAGANTI e ÇELIK, 1993, 1994; TORRADO e AUGSBURGER, 1994; LUNDQVIST e col., 1997; JOHNSON e ALDERBORN, 1996; JOHANSSON e col., 1995, 1998) e de *pellets* revestidos (LUNDQVIST e col., 1998).

Os mecanismos de compressão para pós e para *pellets* são diferentes. LUNDQVIST e col. (1997) descobriram que o trabalho envolvido na compactação de *pellets* e a dureza dos mesmos, após compressão, foram mais baixos do que para os pós. Os mecanismos de deformação envolvidos na compactação de *pellets* revestidos têm implicações nas características de liberação do fármaco (LUNDQVIST e col., 1997). A compressão de tais *pellets*, para formar matrizes de comprimidos, pode causar danos ao revestimento, com subsequente aumento da velocidade de dissolução dos comprimidos (LUNDQVIST e col., 1998).

Ainda, TORRADO e AUGSBURGER (1994) e WAGNER e col. (1999) foram mais severos, afirmando que, sempre que uma pressão é aplicada sobre este tipo de materiais, ocorrem

danos na membrana, porém o que se deve procurar é uma minimização dos danos no revestimento.

TORRADO e AUGSBURGER (1994) comentaram que a dificuldade da compressão de *pellets* relaciona-se ao fato de que a matriz do comprimido deforma-se sob pressões menores do que o *pellet* ou o *pellet* revestido. Subentende-se que a energia de compactação é absorvida pela matriz do comprimido, que é preferencialmente deformada.

### **ESTRATÉGIAS FARMACOTÉCNICAS PARA A COMPRESSÃO DE PELLETS REVESTIDOS**

Para a compressão de grânulos revestidos, a escolha do material de revestimento, a composição qualitativa e quantitativa dos adjuvantes de formulação dos núcleos, assim como as dimensões dos grânulos são decisivas no alcance da manutenção da integridade do revestimento (WAGNER e col., 1999). As estratégias utilizadas para prevenir os danos ao revestimento são aumentar a espessura da camada de revestimento, aumentando assim a resistência à ruptura do filme, e, secundariamente a prevenção da deformação do *pellet*, usando um sistema de amortecimento, isto é, aumentando o número de *soft pellets* (grânulos deformantes) (LUNDQVIST e col., 1998). O uso destes *pellets* foi sugerido anteriormente por PINTO e col. (1997).

### **OS GRÂNULOS ESFÉRICOS OU PELLETS**

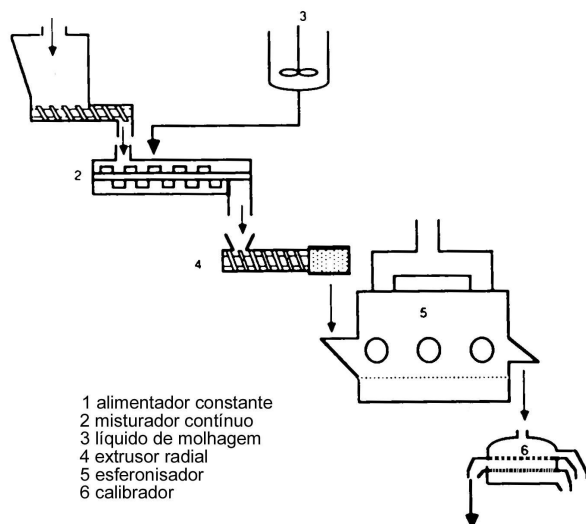
O interesse pela utilização de grânulos esféricos em formas farmacêuticas data de mais de 1000 anos. As pílulas, originalmente manufaturadas à mão, constituíram a forma farmacêutica sólida mais comum, sendo sobrepujadas, no século XIX, pelas cápsulas e formas farmacêuticas obtidas por compressão (RUDNIC e SCHWARTZ, 1995).

Entre as técnicas de peletização ou esferonização disponíveis atualmente para a produção de grânulos esféricos, a técnica de extrusão/esferonização constitui a metodologia de escolha. Foi desenvolvida por Nakahara em 1964, embora a origem seja variada. Os primeiros extrusores utilizados com sucesso datam dos anos de 1930. Foi descrita para o campo farmacêutico, pela primeira vez, em 1970 por Reynolds e por Conine e Hadley (SONAGLIO e col., 1995b; SONAGLIO, 1996).

No campo da peletização, o procedimento de extrusão é a tecnologia preferida para a produção industrial de microgrânulos e tem sido a técnica mais utilizada pela indústria farmacêutica (SONAGLIO, 1996), além de ser utilizada para a fabricação de um grande número de alimentos.

O equipamento (fig. 4) é composto por uma unidade extrusora e por uma unidade

esferonizadora. A metodologia de extrusão/esferonização requer a passagem por um número de etapas sucessivas: molhagem, extrusão, esferonização e secagem, transformando assim, misturas de pós em partículas esféricas individualizadas, os *pellets* (SONAGLIO e col., 1995b).



**Figura 4.** Representação esquemática da extrusão/esferonização (HICKS e FREESE, 1989)

Segundo CONINE e HADLEY (1970)<sup>1</sup>, para se obter grânulos esféricos utilizando-se esta técnica, o material a ser granulado deve apresentar boas características de plasticidade, pois uma importante deformação plástica será requerida durante o processamento. Também constataram que a forma, o tamanho e a distribuição de tamanho dos grânulos esféricos resultantes são dependentes da quantidade de fluido de granulação usado, do tempo de permanência no esferonizador, da velocidade de esferonização e da composição da formulação.

A produção de grânulos esféricos farmacêuticos envolve o uso de matérias-primas que transmitam ao produto características de plasticidade, deformabilidade sob a aplicação de pressão, com propriedades galênicas que cumpram os requisitos tecnológicos e biofarmacêuticos (SONAGLIO e col., 1995a).

A celulose microcristalina (CMC) é um adjuvante multiuso, que apresenta boas propriedades de fluxo e excelentes características

de compressão direta. É um dos poucos materiais de enchimento que, além de produzir compactos coesos, age como um agente desintegrante (LACHMAN e col., 1986). É um adjuvante amplamente utilizado na indústria farmacêutica, útil na obtenção de grânulos esféricos em uma ampla variedade de equipamentos (D'ALONZO e col., 1990). Além disso, é particularmente eficiente na granulação, pois permite a obtenção de um equilíbrio de água adequado tanto para a extrusão quanto para a esferonização (SONAGLIO e col., 1995a)

Grânulos deformantes que apresentam comportamento de deformação plástica, tais como os de celulose microcristalina, deformam-se em baixas pressões, com isso, absorvem a energia de compactação, minimizando os danos ao revestimento dos *pellets*, exercendo assim ação protetora ao revestimento do *pellet* contendo o fármaco (TORRADO e AUGSBURGER, 1994). Quando comprimidos, sofrem deformação e a incidência de fragmentação é baixa ou inexistente (JOHANSSON e col., 1995).

#### COMPACTAÇÃO DE PELLETS REVESTIDOS

Um entendimento da relação entre as propriedades físicas dos grânulos ou *pellets* antes da compactação representa uma parte da compreensão do comportamento de compressão. A capacidade de tais partículas em formar compactos constitui outro fator importante no planejamento e no controle do processo de granulação e peletização. Isto significa que é necessário fazer o planejamento da partícula para que ela tenha um comportamento ótimo de compactação (JOHANSSON e col., 1995).

Vários estudos afirmam que a porosidade original do grânulo é de importância para o seu comportamento de redução de volume e parece controlar a sua compactabilidade (MILLILI e SCHWARTZ, 1990; LÓPEZ-RODRIGUES e col., 1993; JOHANSSON e col., 1995) e a incidência de deformação e fragmentação dos grânulos durante a compressão (JOHANSSON e col., 1995). Além disso, ela está relacionada com a estrutura porosa e a dureza do compacto, isto é, parece que o grau de deformação sofrido pelos *pellets* durante a compressão controla o processo de formação de ligações interparticulares (JOHANSSON e ALDERBORN, 1996).

Quanto maior é a porosidade do *pellet*, maior é o grau de compressão e menor a força necessária para causar fraturas. Portanto, o grau de compressão da massa de *pellets* na matriz do comprimido é um reflexo do grau da deformação individual que ocorre durante a compressão (JOHANSSON e col., 1995; JOHANSSON e ALDERBORN, 1996).

A resistência e as propriedades físicas de *pellets* de celulose microcristalina são afetadas

<sup>1</sup> CONINE, J.W. e HADLEY, W.R. Preparation of Small Solid Pharmaceutical Spheres. *Drug and Cosmetic Industry*, v. 106, p. 38-41, 1970 *apud* SONAGLIO, D., BATAILLE, B., ORTIGOSA, C. e JACOB, M. Factorial Design in the Feasibility of Producing Microcel MC 101 Pellets by Extrusion/Spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 115, p. 53-60, 1995b.

pelo solvente utilizado na aglutinação, especificamente, por misturas de etanol/água. Poucas informações são disponíveis na literatura com respeito a formulações de celulose microcristalina granulada com etanol (MILLILI e SCHWARTZ, 1990).

MILLILI e SCHWARTZ (1990), utilizando formulação com 10 % de teofilina anidra e 90 % de celulose microcristalina (Avicel® PH 101), granulada com água e/ou etanol, verificaram a adequabilidade da celulose microcristalina ao processo de esferonização quando granulada com etanol e observaram as diferenças entre a força de ligação entre as partículas dos produtos.

Utilizando misturas de diferentes proporções de água e etanol observaram que, quanto maior a fração de água na mistura, os *pellets* resultantes geralmente aumentaram em tamanho, tornaram-se mais densos e menos friáveis. Por outro lado, quanto maior a proporção de etanol na mistura do líquido de aglutinação, maior a porosidade dos *pellets* obtidos (MILLILI e SCHWARTZ, 1990).

Uma formulação, somente de celulose microcristalina, granulada com etanol 95 % ou álcool absoluto, não é viável, pois são formados grânulos excessivamente friáveis, de tamanho menor e de forma mais irregular. Enquanto que *pellets* granulados com água são duros e bem formados, exibem, por outro lado, pobre compressibilidade, ao passo que, formulações de *pellets* granulados com etanol 95 % são razoavelmente compressíveis, o que indica uma diferença na força de ligação entre as partículas (MILLILI e SCHWARTZ, 1990).

*Pellets* granulados com etanol produziram comprimidos que se desintegraram facilmente e liberaram, no meio de dissolução, quase toda a substância ativa no primeiro ponto do perfil de cedência. *Pellets* granulados apenas com água mantiveram-se praticamente intactos durante todo o teste. Segundo os autores, quando existe mais de 30 % de água na mistura de aglutinação, ocorrerão problemas de dissolução (MILLILI e SCHWARTZ, 1990).

### **MECANISMO DE COMPACTAÇÃO DOS PELLETS**

JOHANSSON e ALDERBORN (1996) realizaram estudo comparando um grupo de grânulos "lubrificados", recobertos por um filme de estearato de magnésio, com outro, sem filme, que foi chamado de "não lubrificado", ambos constituídos de celulose microcristalina. A lubrificação permitiu uma fácil desagregação do comprimido nos *pellets* que lhe deram origem. Com isto, através de comparação entre a dureza dos dois modelos, foi possível estabelecer uma relação entre o grau de deformação dos grânulos e a sua compactabilidade.

Estes mesmos autores resumiram o mecanismo de compactação dos *pellets* em quatro estágios. Cada estágio representa uma parte do perfil de compressão que domina o comportamento de redução do volume e, como isto, afeta o processo de formação de ligações interparticulares. O modelo consiste em:

- I) redução do volume do leito de *pellets* pelo seu reposicionamento. Formação de pontes de contato entre os *pellets*;
- II) redução do volume do leito de *pellets* pela deformação da sua superfície. Desenvolvimento de áreas de contato intergranulares, caracterizadas por baixa força de ligação;
- III) redução do volume do leito de *pellets* pela densificação e deformação da sua estrutura. Desenvolvimento de grandes áreas de contato intergranulares com ligações caracterizadas por alta força de ligação, a qual é suficiente para formar compactos coesos, e
- IV) parada na redução do volume devido à baixa porosidade inter e intragranular. Redução mínima e deformação do *pellet* irão ter efeito marcante na força das ligações intergranulares.

Em 1998, JOHANSSON e col. descobriram que o tamanho original do *pellet*, pode influenciar os mecanismos de densificação e de deformação, porém, não afeta o comportamento de compressão, com relação ao volume do compacto na matriz e na sua porosidade fora dela. Embora a redução na porosidade tenha sido independente da sua granulometria, os *pellets* maiores foram deformados em maior grau do que os menores, em pressões de compressão maiores de 10 MPa.

Também concluíram que a deformação e a densificação dos *pellets* foram controladas por diferentes fatores. Enquanto o grau de densificação durante a compressão foi controlado apenas pela força aplicada, o grau de deformação foi controlado tanto pela força aplicada como pelo tamanho dos *pellets*. O fenômeno de deformação está relacionado com a distribuição da força no leito de *pellets* durante a compressão. Como os espaços intergranulares aumentam com a dimensão dos grânulos, isto poderia permitir uma maior deformação.

### **AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA CAMADA DE REVESTIMENTO**

Um método indireto para verificar a integridade da camada de revestimento é estudar o perfil de liberação da formulação (LÓPEZ-RODRIGUEZ e col., 1993).

Embora adjuvantes possam ser usados para separar grânulos ativos revestidos, evitando assim a possível fusão entre as películas destes

grânulos, ainda existe o risco de quebra da camada de revestimento. PINTO e col. (1997) desenvolveram comprimidos a partir de uma mistura grânulos ativos, grânulos deformantes e grânulos de desintegrante. Notaram que os primeiros foram liberados intactos em um meio de desintegração ou dissolução, exibindo um perfil de cedência do fármaco semelhante aos dos grânulos ativos não compactados, sugerindo assim a manutenção da integridade física do revestimento. A determinação da biodisponibilidade pode ser usada como um método indireto da avaliação da integridade do revestimento (LOPEZ-RODRIGUEZ e col., 1993).

A friabilidade de comprimidos, preparados de uma mistura de grânulos revestidos e não revestidos, reduziu com o aumento da força de compressão. O tempo médio de dissolução diminuiu com o aumento da proporção de grânulos revestidos em relação aos grânulos deformantes e com o aumento da espessura da camada de revestimento. Quando se aumenta a força de compressão, o tempo de dissolução médio aumenta muito estreitamente, indicando que sempre ocorre alguma ruptura nesta camada, por mais baixa que seja a força aplicada (LUNDQVIST e col., 1998).

O aumento da quantidade de *pellets* revestidos na mistura eleva os danos ao revestimento (SALAKO e col., 1998; WAGNER e col., 1999). Segundo LEHMANN<sup>2</sup>, quando a quantidade de adjuvantes é menor do que 30 %, há um aumento na proporção de grânulos revestidos, que podem sofrer fraturas durante a compressão.

Também a concentração dos adjuvantes influi na qualidade do produto formado. Formulações com menos de 25 % de celulose microcristalina apresentam baixos valores para os testes de desintegração e dissolução.

A avaliação granulométrica, por sua vez, deve ser considerada com todo o cuidado, a fim de evitar segregação particular da mistura dos grânulos revestidos com os adjuvantes, para que seja assegurada uniformidade de peso e dosagem (LOPEZ-RODRIGUEZ e col., 1993).

Materiais de enchimento-aglutinantes com uma grande área de superfície e textura fibrosa, como Avicel<sup>®</sup> PH 101, são adequados à produção de comprimidos com distribuição homogênea dos grânulos dentro de uma ampla faixa de velocidade da máquina de comprimir, enquanto que

comprimidos contendo grânulos esféricos preparados de grânulos grosseiros de celulose microcristalina mostram distribuição não homogênea dos grânulos, dependendo da velocidade da máquina. Uma distribuição não homogênea pode levar a deformações no comprimido, mesmo que a quantidade de grânulos seja baixa (WAGNER e col., 1999).

Grânulos esféricos de celulose microcristalina representam um modelo adequado para estudo do comportamento de compressão de *pellets* devido a possuírem características de forma bem definidas, sendo possível uma descrição detalhada do comportamento de redução de volume dos mesmos. Também representam um tipo de *pellets* ou grânulos importantes, devido ao seu uso potencial na produção de comprimidos de múltipla-dosagem, tanto para granulação de fármacos como adjuvantes, devido à celulose microcristalina ser um adjuvante facilmente disponível (JOHANSSON e col., 1995, 1996).

JOHANSSON e col. (1995) demonstraram que comprimidos formados de *pellets* de celulose microcristalina podem ser descritos, em termos físicos, como um agregado de *pellets* deformados.

WAGNER e colaboradores (1999) afirmam que a dureza do comprimido formado por *pellets* não depende da homogeneidade da distribuição na matriz do comprimido ou da velocidade da máquina de comprimir, entretanto diferentes adjuvantes multifuncionais, do tipo material de enchimento-aglutinantes, mostram diferenças significativas na dureza final do compacto.

A desintegração e a dureza podem ser otimizadas usando-se celulose microcristalina ou derivados (WAGNER e col., 1999).

## CONCLUSÃO

A prova de que é possível a produção de uma forma monolítica, a partir de um sistema multiparticulado, com unidades revestidas, como é o caso dos *pellets* de omeprazol, fármaco amplamente utilizado,

Este tipo de forma farmacêutica traz benefícios tanto para os pacientes quanto para a indústria, que tem a possibilidade de diminuir os seus custos de produção sem a perda da qualidade. Por isso, estudos tecnológicos a respeito da tecnologia de obtenção de formas monolíticas a partir de sistemas multiparticulados devem ser compreendidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G. e ALLEN, L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. São Paulo: Editorial Premier, 2000. cap. 5, p. 175. Tradução da 6ª ed. em inglês.

<sup>2</sup> LEHMANN, K.O.R. (ed). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York: Marcel Dekker, 1989. apud LÓPEZ-RODRIGUEZ, F.J., TORRADO, J.J., ESCAMILA, C., CADÓRNIGA, R. e AUGSBURGER, L.L. Compression Behavior of Acetylsalicylic Acid Pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.19, n.12, p.1369-1377, 1993.

- ASTRAZENECA 2001. *A World Leader in Gastrointestinal Medicines*. Disponível no endereço [www.astrazeneca.com/products/gastrointestinal\\_medicines.htm](http://www.astrazeneca.com/products/gastrointestinal_medicines.htm), capturado em 8.6.2001.
- BARICHELLO, J.M. *Esferonização em turbina de drageamento: uma comparação entre as celuloses microcristalinas Avicel®PH 101 e Microcel®MC 101*. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1995. (Dissertação de mestrado)
- BAUER, K.H.; FRÖMMING, K.-H.; FÜHRER, C. *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1999.
- BÉCHARD, S.R. e LEROUX, J.C. Coated Pelletized Dosage Form: Effect of Compaction on Drug Release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.18, n 18, p. 1928-1944, 1992.
- BECKERT, T.E., LEHMANN, K. e SCHMIDT, P.C. Compression of Enteric Coated Pellets to Disintegrant Tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 143, p. 13-23, 1996.
- D' ALONZO, G.D., O'CONNOR, R.E. e SCHWARTZ, J.B. Effect of Binder Concentration and Method of Addition on Granule Growth in a High Intensity Mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 16, n. 12, p. 1931-1944, 1990.
- GANDHI, R.; KAUL, C.L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *PSTT*, v. 2, n. 4, p. 160-170, 1999
- HICKS, D.C.; FREESE, H.L. Extrusion and Spheronizing Equipment. In: GHEBRESELLASSIE, I. (ed.) *Pharmaceutical Pelletization Technology*. New York: Marcel Dekker, 1989. cap. 4, p. 71-100.
- JOHANSSON, B. e ALDERBORN, G. Degree of Pellet Deformation During Compaction and its Relationship to the Tensile Strength of Tablets Formed of Microcrystalline Cellulose Pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 132, p. 207-220, 1996.
- JOHANSSON, B., NICKLASSON, F. e ALDERBORN, G. Effect of Pellet Size on Degree of Deformation and Densification During Compression and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 163, p. 35-48, 1998.
- JOHANSSON, B., WIKBERG, M., EK, R. e ALDERBORN, G. Compression Behavior and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets in Relationship to their Pore Structure and Mechanical Properties. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 117, p. 57-73, 1995.
- KIRCHER, W. *Arzneiformen richtig anwenden*. 2. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.
- LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A. e KANIG, J.L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3<sup>rd</sup>. ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. cap.11, p. 293-345.
- LÓPEZ-RODRIGUEZ, F.J., TORRADO, J.J., ESCAMILA, C., CADÓRNIGA, R. e AUGSBURGER, L.L. Compression Behavior of Acetylsalicylic Acid Pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.19, n.12, p.1369-1377, 1993.
- LÓPEZ-RODRIGUEZ, F.J., TORRADO, J.J., ESCAMILA, C., CADÓRNIGA, R. e AUGSBURGER, L.L. Compression Behavior of Acetylsalicylic Acid Pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.19, n.12, p.1369-1377, 1993.
- LUNDQVIST, A.E.K., PODCZEC, F. e NEWTON, J.M. Compaction of, and Drug Release from, Coated Drug Pellets Mixed with Other Pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 46, p. 369-379, 1998.
- LUNDQVIST, A.E.K., PODCZEC, F. e NEWTON, J.M. Influence of Disintegrant Type and Proportion on the Properties of Tablets Produced from Mixtures of Pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 144, p. 95-107, 1997.
- MAGANTI, L. e ÇELIC, M. Compaction Studies on Pellets: I. Uncoated Pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 95, p. 29-42, 1993.
- MAGANTI, L. e ÇELIC, M. Compaction Studies on Pellets: II. Coated Pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 103, p. 55-67, 1994.
- MILLILI, G. P. e SCHWARTZ, J. B. The Strength of Microcrystalline Cellulose Pellets: The Effect of Granulating with Water/Ethanol Mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.16, n.8, p. 1411-1426, 1990.
- PILBRANT, A. e CEDERBERG, C. Development of an Oral Formulation of Omeprazole. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 108, p. 113-120, 1985.
- PINTO, J.F., PODCZECK, F. e NEWTON, J.M. Investigations of Tablets Prepared from Pellets Produced by Extrusion and Spheronisation Part I: The Application of Canonical Analysis to Correlate the Properties of the Tablets to the Factors Studied in Combination with Principal Component Analysis to Selected the Most Relevant Factors. *International Journal of Pharmaceutics*, n.147, p. 79-93, 1997.

- RUDINIC, E. e SCHWARTZ, J.B. Oral Solid Dosage Forms. In: GENNARO, A.R. (Ed.) *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*. 19<sup>th</sup>. ed., Easton: Mack, 1995. cap. 92, p. 1615-1649.
- SALAKO, M., PODCZEC, F. e NEWTON, J.M. Investigations into the Deformability and Tensile Strength of Pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 168, p. 49-57, 1998.
- SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. Física da compressão. *Caderno de Farmácia*, v. 15, n.2, p. 65-79, 2000.
- SONAGLIO, D. *Developpement de systemes multiparticulaires par extrusion/spheronisation: Étude physico-chimique et pharmacotechnique de spheróides a base de polymeres cellulosiques*. Montpellier: Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier I, 1996. Tese de doutorado.
- SONAGLIO, D., BATAILLE, B., ORTIGOSA, C. e JACOB, M. Factorial Design in the Feasibility of Producing Microcel MC 101 Pellets by Extrusion/Spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 115, p. 53-60, 1995b.
- SONAGLIO, D., BATAILLE, B., TEROL, A., JACOB, M., PAUVERT, B. e CASSANAS, G. Physical Characterization of Two Microcrystalline Cellulose and Feasibility of Microspheres by Extrusion/Spheronization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 5, p. 537-547, 1995a.
- TORRADO, J.J. e AUGSBURGER, L.L. Effect of Different Excipients on the Tableting of Coated Particles. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 106, p. 149-155, 1994.
- VOIGT, R.; FAHR, A. *Pharmazeutische Technologie*. 9. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.
- WAGNER, K.G, KRUME, M. e SCHMIDT, P.C. Investigation of the Pellet-Distribution in Single Tablets Via Image Analysis *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 47, p. 79-85, 1999.

**Endereço para correspondência:**

Prof.Dr. Pedro Ros Petrovick  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610-000 Porto Alegre RS  
e-mail: ppetrov@farmacia.ufrgs.br

**Recebido em: 27.5.2001**

**Aceito em: 9.7.2001**

**Agradecimentos:** FAPERGS, CNPq, CAPES