



# ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS PARA OBTENÇÃO DE UMA FORMA MONOLÍTICA MULTI-DOSE A PARTIR DE SISTEMAS PARTICULADOS

KRATZ, Cristiane. de P.<sup>1</sup>; MAYORGA, Paulo. E.<sup>2</sup> e PETROVICK, Pedro. R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, <sup>2</sup> Professores da Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre/RS

**RESUMO:** O desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas contendo sistemas multiparticulados revestidos com barreira, tais como *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 comprimidos traz como principal vantagem a divisibilidade da forma farmacêutica. Isto possibilita maior flexibilidade da dosagem e maior adesão do paciente ao tratamento. Esta revisão discute algumas estratégias para a obtenção destas novas formas farmacêuticas.

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

**ABSTRACT:** *TECHNOLOGICAL APPROACHES FOR THE OBTAINMENT OF A SINGLE UNIT MULTIDOSE FORM FROM PARTICULATE SYSTEMS.* The development of solid unit dosage forms possible to be also administrate at different doses of drugs is becoming increasingly a rising interest in last years. The compression of film coated pellets as a technological solution to reach this goal allows producing divisible multi-unit dosage forms, improving safety in drug release and bioavailability, and patient compliance. This work reviews some strategies in the formulation and production of such dosage forms.

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

## INTRODUÇÃO

Alguns fármacos necessitam de proteção do meio ambiente e/ou meios biológicos para que possam manter a sua integridade e exercer sua ação farmacológica. Neste sentido, a tecnologia farmacêutica exerceu e exerce até a atualidade um papel decisivo, assegurando a estabilidade do fármaco através de medidas 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.

Um dos artifícios tecnológicos mais utilizados nestes casos, visando a obtenção de formas sólidas é a aplicação de revestimento, que pode ser feita diretamente sobre a partícula sólida ou nos produtos intermediários, como os granulados, ou então, mais comumente, na forma farmacêutica final, que é o mais utilizado.

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.

O conceito de sistemas multiparticulados foi introduzido nos anos de 1950 (GANDHI e col., 1999) e vem crescendo em uso e popularidade nos últimos anos. A vantagem deste enfoque consiste na produção de sistemas multi-dose, minimizando assim, os riscos acima descritos.

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 apresentarem a forma esférica, ideal para o processo de revestimento (LUNDQVIST, e col., 1998).

Estes sistemas, transformados na forma farmacêutica de comprimidos ou cápsulas, desintegram no estômago ou no intestino, 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 ou do desmonte do invólucro das cápsulas 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, as formas monolíticas revestidas que, administradas junto com a 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.

Um dos exemplos é o produto Antra MUPS® (*Multiple Unit Pellet System*) (fig. 1), que recebeu na Alemanha o prêmio de medicamento do ano em 1999 (ANTRA MUPS, 1999). Este é constituído por grânulos esféricos (*pellets*) formados por um núcleo contendo o fármaco, revestido por uma camada isolante de hipromelose (hidróxi-propilmetilcelulose) que, por sua vez, encontra-se revestida com um derivado poliacrílico, mais especificamente Eudragit® LD 30.

Outra solução farmacotécnica foi encontrada pela empresa Azupharma, na qual um núcleo inerte é recoberto por uma camada contendo o fármaco e posteriormente revestido com uma camada isolante de hipromelose e outra de derivado ácido-resistente poliacrílico (fig. 1).

Estas duas diferentes soluções encontradas para 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. Tem 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. 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; JOHANSSON e ALDERBORN, 1996; JOHANSSON e col., 1995, 1998) e de *pellets* revestidos (LUNDQVIST e col., 1998; BECKERT e col., 1996).

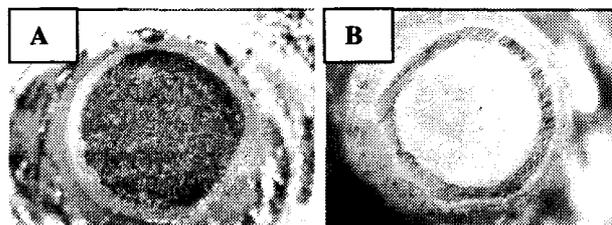


Figura 1- Fotografia de cortes de grânulos contendo omeprazol (cor escura). A= Antra MUPS (Astra-Zeneca); B= Azupharma

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 compactados 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<sup>1</sup> *apud* SONAGLIO (1995b).

No campo da peletização, o processo 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 é composto por um extrusor e por um esferonizador. O processo 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).

Segundo CONINE e HADLEY (1970), 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 é um adjuvante multiuso, que apresenta boas propriedades de fluxo e excelentes características de compressão

<sup>1</sup> CONINE, J.W.; 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.; 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.

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). A ação de grânulos deformantes pode ser visualizada na compactação de *pellets* revestidos de omeprazol (KRATZ, 2002).

KRATZ (2002) evidenciou que o nível de proteção do revestimento de *pellets* gastrorresistentes de omeprazol, ao serem comprimidos com granulados deformantes que utilizaram duas marcas diferentes de celulose microcristalina, desintegrantes e aglutinantes, dependeram exclusivamente destes adjuvantes empregados (fig. 2).

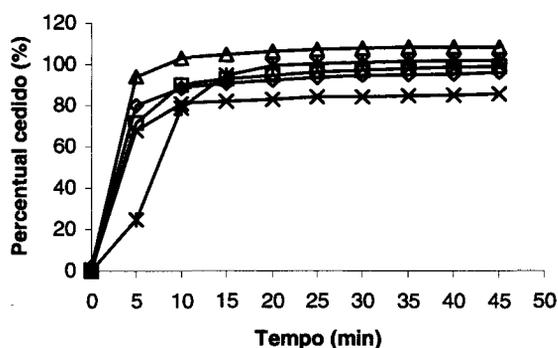


Figura 2. Perfil de dissolução em meio entérico USP 25 de omeprazol dos comprimidos das formulações com granulados deformantes contendo Avicel-crospovidona-água (◇), Avicel-crospovidona-povidona a 2% (□), Microcel-crospovidona-água (Δ), Microcel-crospovidona-povidona a 2% (x) e *pellets* de omeprazol sem granulado deformante (\*).

## 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 e, a capacidade de tais partículas em formar compactos, constitui outro fator importante no planejamento e 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 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 uma formulação de 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 álcool absoluto não é viável, pois são formados grânulos excessivamente friáveis, de tamanho menor e de forma mais irregular. *Pellets* granulados com água são duros e bem formados, exibindo, 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 um estudo comparando um grupo de grânulos "lubrificados", recobertos por um filme de estearato de magnésio com outro, sem filme, que foi chamado de "não-lubricado", 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, com 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 colaboradores 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 pressão 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 pressão 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 aumenta os danos ao revestimento (SALAKO e col., 1998; WAGNER e col., 1999). Segundo LEHMANN<sup>2</sup> *apud* LÓPEZ-RODRIGUEZ e col. (1993), 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.

Formulações com menos de 25 % de celulose microcristalina apresentam baixos valores para os testes de desintegração e dissolução. É necessário obter-se misturas não segregantes dos grânulos revestidos com os adjuvantes, para que seja assegurada uma 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 de rápida desintegração com distribuição homogênea dos grânulos dentro de uma ampla faixa de velocidade da máquina de comprimir, enquanto que comprimidos contendo grânulos esféricos preparados a partir de grânulos grosseiros de celulose microcristalina mostram distribuição não homogênea dos grânulos, no comprimido, 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 col. (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).

KRATZ (2002) constatou que comprimidos contendo *pellets* revestidos de omeprazol e granulados deformantes de celulose microcristalina, sofreram variações de dureza na dependência, principalmente, do desintegrante empregado (fig. 3).

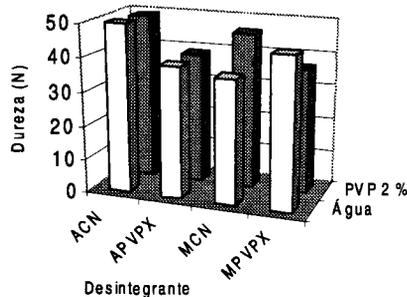


Figura 3- Efeito do tipo de celulose microcristalina (A= Avicel; M= Microcel), do desintegrante (CN= croscarmelose sódica; PVPX= crospovidona cruzada) e agente aglutinante (água e PVP2%= dispersão alcoólica de povidona a 2 %) presentes em granulados deformantes sobre a dureza de comprimidos contendo *pellets* revestidos de omeprazol (KRATZ, 2002)

## CONCLUSÕES

A produção de uma forma monolítica comprimido, a partir de um sistema multiparticulado, revestido com barreira, sem a perda da proteção conduzida pelo revestimento

<sup>2</sup> LEHMANN, K.O.R. (ed). **Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms**. New York: Marcel Dekker, 1989. p. 153-245 *apud* LÓPEZ-RODRIGUEZ, F.J., TORRADO, J.J., ESCAMILA, C., CADÓRNIGA, R.; AUGSBURGER, L.L. Compression Behavior of Acetylsalicylic Acid Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.19, n.12, p.1369-1377, 1993.

depende da correta escolha da estratégia tecnológica escolhida. Os dados da literatura permitem escolher qual o processo e os adjuvantes podem ser considerados e prever o sucesso do planejamento eleito.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; 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.

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, Faculdade de Farmácia, UFRGS, 1995. Dissertação de Mestrado.

BÉCHARD, S.R.; 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.; SCHMIDT, P.C. Compression of enteric coated pellets to disintegrating tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 143, p. 13-23, 1996.

D'ALONZO, G.D.; O'CONNOR, R.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

JOHANSSON, B.; 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.; 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.; 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.

KRATZ, C. de P. **Obtenção de comprimidos contendo grânulos deformantes e grânulos revestidos gastro-resistentes**. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2002. Dissertação de Mestrado.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; 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.; 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.; 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.; 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.; 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.; ÇELIC, M. Compaction Studies on Pellets: I. Uncoated Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 95, p. 29-42, 1993.

MAGANTI, L.; ÇELIC, M. Compaction Studies on Pellets: II. Coated Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 103, p. 55-67, 1994.

MILLILI, G. P.; 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.; CEDERBERG, C. Development of an Oral Formulation of Omeprazole. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 108, p. 113-120, 1985.

PINTO, J.F.; PODCZEK, F.; 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 Select the Most Relevant Factors. **International Journal of Pharmaceutics**, n.147, p. 79-93, 1997.

RUDINIC, 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.; NEWTON, J.M. Investigations into the Deformability and Tensile Strength of Pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 168, p. 49-57, 1998.

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.; 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.; 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.; AUGSBURGER, L.L. Effect of Different Excipients on the Tableting of Coated Particles. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 106, p. 149-155, 1994.

WAGNER, K.G.; KRUME, M.; 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.

**AGRADECIMENTOS:** Este trabalho foi financiado através de recursos da FAPERGS.

**-Endereço para correspondência :**

**Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick**  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610.000 – Porto Alegre RS  
e-mail: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

**Recebido em 8.9.2003**  
**Aceito em : 25.1.2004**  
**Revisado em: 3.5.2004**