

9.2.3. Rezistența mecanică

Granulele trebuie să prezinte o rezistență adecvată pentru a-și menține forma în cursul manipulărilor și al transportului. Rezistența mecanică a granulelor se determină prin controlul friabilității. Determinarea se realizează prin agitarea granulelor în spațiul închis al friabilatorului, un timp determinat, urmată de controlul granulometric prin cernere și cântărirea pulberii fine rezultate.

9.2.4. Proprietăți reologice

Proprietățile de curgere a granulelor sunt importante pentru repartiția volumetrică exactă și rapidă. Factorii care influențează curgerea granulelor sunt: forma, dimensiunile, densitatea, umiditatea, electricitatea statică.

Determinările reologice ale granulelor pot fi efectuate prin procedee simple și rapide, cum sunt:

- viteza de curgere a unei cantități determinate de granule printr-o pâlnie cu anumite dimensiuni;
- unghiul de alunecare se poate determina prin curgerea granulelor într-un cilindru; după măsurarea înălțimii conului format, se poate calcula tangenta unghiului a cărei valoare caracterizează ușurința sau dificultatea curgerii.

Suplimentul FR X din 2001 prezintă o metodă pentru determinarea capacității de curgere verticală a pulberii/granulelor în condiții bine stabilite. În funcție de proprietățile de curgere a produsului de analizat, se utilizează pâlnii cu sau fără tijă, cu diferite unghiuri și diametre ale orificiilor. Pâlnia este menținută vertical printr-un dispozitiv adecvat, iar ansamblul trebuie protejat împotriva vibrațiilor. Diferitele aparate de măsurare au fost descrise în cap. XXXII, „Pulberi”.

Capacitatea de curgere se exprimă în secunde pentru 100 g probă.

Viteza de curgere poate fi îmbunătățită prin adaos de lubrifianți.

9.2.5. Masa volumică a granulelor

Masa volumică este o proprietate fizică importantă a granulelor și pulberilor care le definește structura.

Masa volumică a unui solid corespunde masei sale medii pe unitatea de volum și se exprimă în g/cm^3 , deși unitatea internațională (SI) este kg/m^3 . Spre deosebire de gaze și lichide, a căror masă volumică depinde numai de temperatură și presiune, masa volumică a solidelor depinde de structura lor.

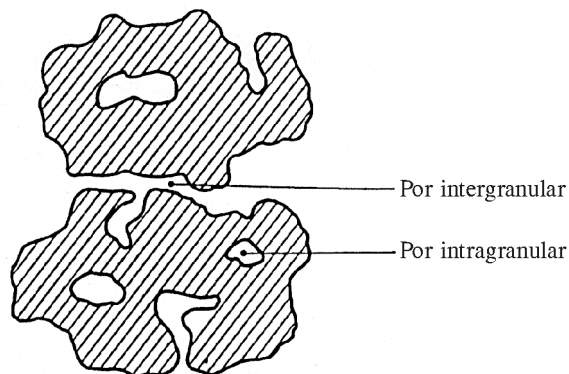


Fig. 84. Structura granulelor: por intergranular și intragranular

Granulele, așa cum este prezentat în Fig. 84, nu sunt solide compacte, au o anumită porozitate (pori intragranulari) iar prin forma lor, dau naștere la spații între ele (pori intergranulari). Porozitatea intra- și intergranulară intervine în exprimarea masei volumice care este de mai multe tipuri:

Masa volumică reală care ia în considerare numai partea solidă a produsului și este egală cu raportul:

$$\frac{\text{masa granulelor/volum aparent} - \text{volumul porilor intra- și intergranulari}}{\text{masa granulelor/volum aparent}}$$

Masa volumică a particulelor (granulelor) care ia în considerare porozitatea intragranulară și este egală cu raportul:

$$\frac{\text{masa granulelor/volum aparent} - \text{volumul porilor intragranulari}}{\text{masa granulelor/volum aparent}}$$

Masa volumică aparentă care ia în considerare volumul porilor intergranulari și este egală cu raportul:

$$\frac{\text{masa granulelor/volum aparent}}{\text{masa granulelor/volum aparent}}$$

Calcularea maselor volumice este posibilă prin determinarea volumului aparent și a porozității.

Volumul aparent este important pentru repartiția volumetrică a granulelor. Se determină prin măsurarea volumului ocupat de o masă cunoscută de granule introdusă într-un cilindru gradat. Acesta este volumul aparent înainte de tasare.

Volumul aparent după tasare se determină în condiții bine stabilite, cu aparatul oficializat de suplimentul din 2001 al FR X redat în cap. XXXII: „Pulberi”.

Aparatul este constituit din cilindrul gradat care măsoară volumul probei cântărite și o parte care asigură tasarea prin șocuri mecanice. Cilindrul este fixat într-un suport și în timpul funcționării cade de la o înălțime de 3 cm, de 250 de ori pe minut. În cilindrul gradat uscat, se introduc 100 g material de analizat, se fixează cilindrul pe suport și se citește volumul aparent netasat V_0 estimat cu o precizie de 1 mL. Se provoacă 10, 500 și 1250 de șocuri și se citesc volumele corespunzătoare V_{10} , V_{500} , V_{1250} estimate cu o precizie de 1 mL. Dacă diferența dintre V_{500} și V_{1250} este mai mare de 2 mL, se mai efectuează încă 1.250 de șocuri.

Masa volumică a granulelor se poate determina cu picnometru cu heliu, cu porozimetrul cu mercur sau cu picnometru cu pulbere. Primele două procedee sunt oficinale.

Masa volumică determinată cu picnometru cu heliu: se măsoară volumul ocupat de o masă cunoscută de granule, prin echivalență cu volumul de gaz deplasat de pulbere într-un picnometru cu deplasare de gaz. Volumul astfel determinat include volumul ocupat de porii deschiși și exclude volumul porilor închiși sau inaccesibili gazului.

Datorită difuzibilității foarte mari a heliului, majoritatea porilor deschiși sunt accesibili gazului, astfel încât valoarea obținută este apropiată de masa volumică reală.

Masa volumică determinată cu porozimetrul cu mercur: volumul determinat exclude contribuția porilor închiși și include volumul porilor deschiși cu dimensiuni superioare unei valori limită. Dimensiunea limită a porilor sau diametrul minim de acces depinde de presiunea maximă de intruziune a mercurului aplicată în timpul măsurării.

Dezavantajele metodei sunt următoarele:

- la presiuni de lucru normale, mercurul nu pătrunde în porii de dimensiuni foarte mici care sunt accesibili heliului;

– mercurul necesită măsuri speciale de păstrare, manipulare și îndepărtare din cauza toxicității.

Ca o alternativă a acestei metode se utilizează picnometrul cu pulbere care, în locul mercurului, utilizează dispersia semilichidă a unei pulberi. Metoda este rapidă și exactă.

9.2.6. Porozitatea granulelor

Proprietatea granulelor de a avea pori în masa lor este importantă pentru dezagregarea în prezența apei. Se definește prin procedeul de spații goale din granule, conform relației :

$$\text{Porozitatea} = \frac{\text{Volumul porilor} \times 100}{\text{volumul aparent}}$$

Porozitatea poate fi calculată și cu ajutorul relației :

$$\text{Porozitatea} = \frac{(\text{masa volumică reală} - \text{masa volumică aparentă}) \times 100}{\text{masa volumică reală}}$$

9.2.7. Conținut în umiditate

Umiditatea reziduală a granulelor influențează anumite proprietăți și stabilitatea substanței medicamentoase. Pentru determinarea ei, se utilizează metode clasice, dintre care metoda gravimetrică ce prevede cântărirea probei înainte și după uscarea cu radiații infraroșii.

9.2.8. Uniformitatea conținutului

Granulele condiționate în recipiente unidoză, al căror conținut în substanță activă este mai mic de 2 mg sau la care substanța activă reprezintă mai puțin de 2% din masa totală, trebuie să corespundă determinării B a uniformității conținutului preparatelor unidoză, dacă nu se prevede altfel sau cu excepția cazurilor justificate și autorizate.

Determinarea B. Preparatul este corespunzător atunci când conținutul individual al cel mult uneia dintre unități este în afara limitelor de 85%-115% din conținutul mediu, dar nu și în afara limitelor de 75%-125% din conținutul mediu.

Dacă preparatul conține mai multe substanțe active, determinarea se aplică numai acelor substanțe care corespund condițiilor prevăzute mai sus.

9.2.9. Uniformitatea masei

Granulele condiționate în recipiente unidoză, altele decât granulele acoperite, trebuie să corespundă determinării uniformității masei preparatelor unidoză.

Suplimentul FR X din 2001 prevede, la uniformitatea masei preparatelor prezentate în doze unitare pentru granule neacoperite, abateri procentuale față de masa medie, diferite în funcție de mărimea dozei, după cum urmează :

- pentru masa sub 300 mg – o abatere de 10 ;
- pentru masa de 300 mg și peste – o abatere de 7,5.

Atunci când determinarea uniformității conținutului este prevăzută pentru toate substanțele active, determinarea uniformității masei nu este necesară.

9.2.10. Uniformitatea masei dozelor eliberate din recipiente multidoză

Granulele condiționate în recipiente multidoză trebuie să corespundă acestei determinări.

9.3. Determinări farmaceutice

Dezagregare, dizolvare

Comportamentul granulelor în apă este important deoarece condiționează eficacitatea lor. Prin dispersare în apă sau în fluide digestive, granulele trebuie să se dezagrege și să elibereze substanțele active. Determinarea, după FR X, prevede utilizarea metodei B. Se iau în lucru 3 g granulate care se aduc într-un vas conic de 100 mL ce conține 50 mL apă menținută la 37 ± 2 °C.

Zaharurile granulate trebuie să se dezagrege în apă în cel mult 15 minute, dacă nu se prevede altfel.

Zaharurile granulate efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescentă, în cel mult 5 minute ; vasul nu se agită în timpul determinării.

Granulele acoperite trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă, în cel mult o oră, dacă nu se prevede altfel.

Granulele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în 2 ore în pepsină-soluție acidă, dacă nu se prevede altfel, și trebuie să se dezagrege în cel mult 1 oră în pancreatină-soluție alcalină, dacă nu se prevede altfel.

FR X, supl. 2004, și Ph. Eur. Prevede, pentru granule efervescente, controlul dezagregării astfel : se introduce o doză de granulare efervescentă într-un vas ce conține 200 mL apă R la 15-20 °C ; se degajă numeroase bule de gaz. Când emisia de gaze din jurul particulelor individuale încetează, granulele sunt dezagregate, fiind dizolvate sau dispersate în apă.

Se repetă determinarea pentru alte cinci doze. Preparatul corespunde determinării dacă fiecare din cele șase doze utilizate se dezagregă în mai puțin de 5 minute. Pentru granule acoperite, granule cu eliberare modificată, granule gastrorezistente, se prevede controlul dizolvării prin una din metodele indicate la „Determinarea dizolvării formelor solide”. Metoda selecționată pentru efectuarea determinării trebuie să fie adecvată fiecărui tip de granule care se diferențiază între ele prin modul de eliberare a substanțelor active.

Bibliografie

1. Banker G.S., Rhodes C.T. – *Modern pharmaceuticals*. Ed. M. Dekker Inc., New York, 2002.
2. Duschler G., Carius W., Bauer K.H. : *Single-step granulation method with microwaves ; preliminary studies and pilot scale results*. Drug Dev. Ind. Pharm, 1995, 21, 14, pp. 1599-1610.
3. Grulke R., Shlieout G., Kleinebudde P. : *Mixture experiments in roller compaction/dry granulation : granule properties*. Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 3-6 april, 2000, pp. 79-80.
4. Hlinak A.J., Saleki-Gerhardt A. : *An evolution of fluid bed drying of aqueous granulations*. Pharm., Dev. Techn. 2000, 5, 1, pp. 11-17.
5. Johnansson B., Aderborn G. : *The effect of shape and porosity on the compression behavior and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose*. Eur. J. Pharm Biopharm 2001, 52, 3, pp. 347-357.
6. Juppo A.M., Hellen L., Pullinen-Strander V. : *Application of mercury porosimetry in evaluation of extrusion spherulization process*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1997, 44, 2, pp. 205-214.
7. Lammens R.F., Portner C. : *Control of product quality during dry granulation with roll compactors*. Proc., 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 3-6 april, 2000, pp. 69-70.

8. Le Hir A. : *Pharmacie galénique* – 7ème ed. Masson, Paris, 1997.
9. Morris K.R., Stowell J.G. : *Accelerated fluid bed drying using NIR monitoring and phenomenological modeling*. Drug Dev. Ind. Pharm. 2000, 26, 9, pp. 985-988.
10. Moyers C.G., Baldwin G.W. : *Psychrometry, evaporative cooling and solid drying*. Perry's chemical engineering handbook, 7th ed. Mc. Graw Hill, New York, 1997, ch. 12, pp. 65-66.
11. Rudnic M.E., Schwartz J.B. : *Oral solid dosage forms*, cp 45 in : Gennoro A.R. – Remington. *The science and practice of pharmacy* 21th ed., Lippincott, ed. Willkins and Williams, Philadelphia, 2005, pp. 889-928.
12. Saleh F., Kleine-Budde P. : *Mercury-free determination of apparent density and porosimetry of pellets by powder pycnometry*, Pharm. Technol. Eur. 1998, 10, 11, pp. 18-26.
13. Watano S., Numa T., Koizumi I., Osaka Y. : *Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2001, 52, 3, pp. 337-345.
14. *** 4th *European Pharmacopoeia*, Strossburgm suppl. 2004.
15. *** *Farmacopeea Română* ed a X-a, Ed. Medicală, București, 1993, supl. 2004, pp. 71-75.

10. Biofarmacie. Biodisponibilitate

Granulele ca atare sau condiționate sub formă de capsule sau pachete, la fel și peletele, sunt, în majoritatea cazurilor, destinate administrării per orale. Aceste produse se administrează ca atare, cu lingurița când sunt mestecate în gură și înghițite, fie dizolvate în apă. Granulele efervescente se administrează numai dizolvate în apă.

Din acest motiv, eliberarea și absorbția substanțelor medicamentoase conținute sunt dependente de factorii care influențează biodisponibilitatea tuturor preparatelor administrate pe cale orală :

- funcționalitatea tractului gastrointestinal ;
- medicamentul : substanță activă și formă farmaceutică.

Funcționalitatea tractului gastrointestinal asigură trecerea formei farmaceutice după înghițire, prin esofag, stomac, intestin subțire și intestin gros.

Soarta medicamentelor cu administrare orală, strâns legată de fiziologia tractului gastrointestinal, este studiată, în ultimul timp, prin metode neinvazive, imagistice (roengenografice, gama scintigrafia) și prin determinări farmacocinetice (în cadrul unor studii de bioechivalență).

Formele multiparticulate studiate comparativ cu formele nedivizate de tip comprimat prezintă o serie de avantaje semnalate în literatura de specialitate.

Metode „in vivo” pentru studierea formelor dozate multiparticulate

Radiografia și, mai ales, gamascintigrafia sunt tehnicile imagistice utilizate pentru studiile *in vivo* a formelor orale, în general, și a multiparticulatelor, în special. Examinarea roentgenografică a comportării formelor orale în tractul gastrointestinal este posibilă datorită proprietăților razelor X și a substanțelor opace la aceste raze, de tipul sulfatului de bariu. Proprietățile fizice ale razelor X utile în explorări sunt : capacitatea de a străbate substanțele solide, fluorescența imprimată anumitor compuși chimici și impresionarea plăcii fotografice. Sulfatul de bariu, impermeabil pentru razele X este utilizat ca mediu opac de contrast pentru examinarea roentgenografică a hipofaringelui, esofagului, trecutului gastrointestinal superior, intestinului subțire și

colonului, care este traseul urmat de formele farmaceutice administrate oral. Prin includerea sulfatului de bariu în preparatele testate, examinarea cu aparatul roentgen și fotografiere se poate studia traseul formei farmaceutice după administrarea orală până la eliminare.

Metoda prezintă o serie de dezavantaje :

- încorporarea sulfatului de bariu, substanță cu densitate mare ($4,5 \text{ g/cm}^3$) care modifică proprietățile formei farmaceutice ;
- expunerea la raze X a subiecților limitează numărul de observații necesare monitorizării ;
- metoda nu furnizează date cantitative ;
- chiar în condițiile unei bune rezoluții anatomice pe care o realizează roentgenografia, localizarea trasorului (sulfatul de bariu) este dificilă.

Față de roentgenografie, gamascintigrafia prezintă următoarele *avantaje* :

- posibilitatea de cuantificare a datelor ;
- utilizarea unor cantități mici de trasor, astfel încât proprietățile preparatului nu sunt modificate și radioactivitatea administrată este redusă ;
- tehnica poate fi utilizată pentru a simula, în anumite condiții, eliberarea *in vivo* prin folosirea substanțelor model radiomarcate.

Gamascintigrafia este o tehnică imagistică bazată pe detectarea razelor gama emise de radioizotopii incluși în forma farmaceutică analizată. Radiațiile emise sunt absorbite de cristale de iodură de sodiu, ceea ce determină emisia de fotoni. Energia fotonilor este convertită în semnale electrice care sunt procesate pe computer.

Prin gamascintigrafie, se studiază :

- timpul de tranzit al tractului gastrointestinal ;
- răspândirea/etalarea multiparticulatelor la nivelul tractului gastrointestinal ;
- eliberarea substanței active incluse în granule/pelete ;
- simularea eliberării SM cu un caracter hidrofil sau lipofil din granule/pelete.

Radioizotopii (trasorii radioactivi) incluși în granule sunt :

- ^{99m}Tc , ^{111}In ,
- radioizotopii stabili : samariu, bariu, stibiu activați prin bombardare cu neutroni ;
- substanțe model radiomarcate, de exemplu, acidul dietilentriaminpentaacetic marcat cu ^{99m}Tc este un model pentru eliberarea substanțelor hidrosolubile.

Prin utilizarea unui singur trasor, nu se observă detalii anatomice fine ale tractului gastrointestinal, dar administrarea unui al doilea trasor permite o vizualizare mai bună.

Folosirea a două emițătoare diferite de raze gama face posibilă monitorizarea simultană a tranzitului și eliberării substanței active *in vivo*. Dar gamacamera nu poate distinge trasorul reținut în forma farmaceutică.

Timpul de tranzit al esofagului este scurt și ușor de urmărit. Mai dificilă este cuantificarea golirii gastrice care impune și alegerea unor parametri cum sunt :

- timpul de înjumătățire, $t_{50\%}$, care este timpul necesar evacuării a 50% din trasor ;
- indicele de golire gastrică, valoare standardizată care variază între 0 și 1.

Majoritatea cercetărilor efectuate demonstrează că prezența alimentelor nu influențează trecerea multiparticulatelor

prin pilor. În privința dimensiunii care să furnizeze traversarea pilorului, cercetătorii nu au ajuns la un consens, chiar dacă unii susțin că $1,4 \pm 0,3$ mm ar fi o valoare critică. Studiul tranzitului prin intestinul subțire este importantă pentru formele cu cedare susținută. Viteza de traversare a duodenului este mare și scade progresiv până la nivelul valvei ileocecale. Durata de traversare a intestinului subțire este dată de intervalul dintre $t_{50\%}$ al evacuării gastrice și $t_{50\%}$ al evacuării intestinului subțire (intrarea în colon).

Particulele sunt propulsate în colon sub formă de bolus. Trecerea prin sfincterul ileocecal și reținerea unor particule la acest nivel nu sunt suficient explicate. Ajunse în colon, multiparticulatele se răspândesc pe toată suprafața lui.

Interesul pentru formele multiparticulate este justificat de avantajele pe care le au față de formele nedivizate și care depind de evacuarea gastrică rapidă și de distribuția normală la nivelul tractului gastrointestinal.

Evacuarea gastrică a multiparticulatele este previzibilă și mai puțin dependentă de starea de nutriție; datorită dimensiunilor reduse, acestea traversează pilorul, chiar și în timpul fazei digestive.

Dispersarea granulelor/peletelor pe suprafața tractului gastrointestinal reduce considerabil riscul apariției unor concentrații mari de substanțe iritante pentru mucoasă.

Variabilitatea inter- și intraindividuală este mai puțin marcată din cauza caracterului reproductibil al tranzitului și etalării particulelor la nivelul tubului digestiv.

Bibliografie

1. Aiache J.M., Besner J.G., Buri P., Le Blanc P.P., Lesne M.: *Traité de biopharmacie et pharmacynétique*, 2ème ed., Vigot, Montreal, 1990, pp. 79-80.
2. Allen L.V., Popovich G.N., Ansel H.C.: *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 8th, ed. Lippincot, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 186-203.
3. Bauer K.H., Vadagnini M.: *New development in wet granulation*. Pharm. Techn. Eur. 1997, 9, pp. 27-34.
4. Betageri V.G., Desmukhd V. Gupta B.: *Oral sustained release bioadhesive tablet formulation of didanosine*. Drug Dev. Ind. Pharm 2001, 27, pp. 129-136.
5. De Boer A.G.: *Drug absorption enhancement*, Switzerland, Harwood, 1994.
6. Follonier N., Doelker E.: *Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single unit sustained - release dosage forms*. STP Pharma Sci., 1992, 2, 2, pp. 141-158.
7. Rowland M., Tozer T.N.: *Clinical pharmacokinetics: concepts and application*, Baltimore, Lippincolt, Williams and Wilkins, 1995.
8. Rudnic E.M., Schwartz J.B.: *Oral solid dosage forms*, cp 45, in: Gennaro A.R. - Remington. *The science and practice of pharmacy*. 21st ed. Lippincott, Ed. Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 924-926.
9. Zhang F., Mc. Ginity J.-M.: *Properties of sustained-release tablet prepared by hot-melt extrusion*. Pharm. Dev. And Technol. 1999, 4, 2, pp. 241-250.

Pelete

Conf. Dr. Ioana Elena Matei

1. Definiție și generalități

Peletele sunt granule de formă sferică, cu diametrul de 0,5-1,5 mm (0,2-2 mm), cu densitate mare, acoperite sau nu cu pelicule, destinate administrării interne. Acestea sunt utilizate, mai ales, pentru realizarea preparatelor farmaceutice multiparticulate, cu cedare controlată, dar ca mod de preparare, se aseamănă cu pilulele și granulele. Peletele sunt dozate în capsule gelatinoase tari sau compactate în comprimate. Denumirea provine de la engl. *pellet*=pilulă, peletă, grăunte, bilă, sferă. Aceste forme noi sunt cunoscute și sub alte denumiri ca: *minigranule*, *miligranule* sau *sferă* (fig. 85).

Proprietățile peletelor sunt:

- forma regulată sferică;
- uniformitatea dimensiunilor;
- proprietăți bune de curgere;
- condiționare reproductibilă (în capsule gelatinoase tari);
- rezistență mecanică crescută;
- friabilitate redusă;
- lipsite de pulbere fină;
- suprafața netedă;
- ușor de acoperit.

Peletele acoperite trebuie să aibă aceleași proprietăți și, în plus, să prezinte caracteristicile dorite de eliberare a substanței active. Datorită acestor proprietăți, peletele prezintă ca *avantaje*:

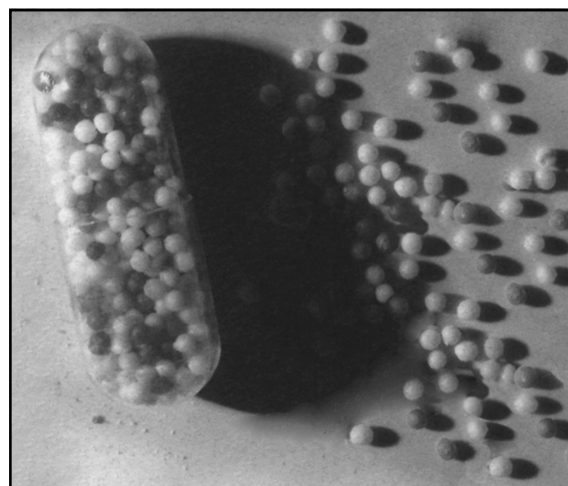


Fig. 85. Pelete condiționate sub formă de capsule gelatinoase tari

- conținut crescut de substanță activă într-un volum mic, deoarece pot fi realizate cu utilizarea unor cantități minime de excipienți;
- suprafață specifică mare;
- traversarea rapidă a tractului gastrointestinal și dependența redusă față de absorbția alimentelor, parametrul care permite reglarea trecerii prin pilor este densitatea, și nu granulometria;

- incidența scăzută a iritațiilor gastrice ;
- obținerea prin intermediul diferitelor tehnici, a unor concentrații plasmatiche mai constante, după administrarea de amestecuri de minigranule, cu diferite viteze de cedare, de eliberare eşalonată sau continuă a substanței active ;
- datorită mărimii mici și formei sferice, prezintă în plus avantajul de a fi produse ideale pentru acoperire și de a fi ușor de condiționat în recipiente, capsule, deoarece prezintă foarte bune proprietăți reologice sau pot fi procesate sub formă de comprimate.

Peletele pot fi acoperite pentru anumite scopuri :

- controlul vitezei de eliberare a substanței active,
- obținerea unei eliberări enterice ;
- gustul neplăcut al unor substanțe ;
- îmbunătățirea stabilității substanțelor active ;
- separarea fizică a componentelor incompatibile ale unei forme farmaceutice.

Dintre *dezavantaje* :

- producția de minigranule este un proces tehnologic scump, lung, pentru a obține mărimea dorită ; mai multe ore, zile și echipament de producție complicat ;
- concomitent cu formularea, cercetările s-au derulat și în direcția inovațiilor tehnologice, pentru a diminua timpul procesului de granulare ; astfel au apărut aparate de extrudare, sferonizare, rotogranulatoare etc.

Această formă farmaceutică modernă nu este încă oficializată în farmacie.

2. Istoric

Conceptul de *minigranule*, denumite și *pelete*, s-a dezvoltat din 1940, din necesitatea de realizare a noi sisteme de eliberare a substanțelor active – forme multiparticulate cu cedare controlată.

Precursorii peletelor au fost pilulele, formă farmaceutică neutilizată în prezent, dar importantă prin tehnica de preparare care a servit ca model pentru tehnica extrudării și sferonizării. Pentru noile forme farmaceutice, era nevoie de granule cu proprietăți care nu puteau fi realizate prin tehnicile de granulare convențională.

În 1950, Smith KLEIN lansează *spansulele* care sunt capsule gelatinoase tari, transparente sau nu, umplute cu pelete. În anul 1964, japonezul NAKAHARA introduce tehnica sferonizării, care se aplică în America începând cu anul 1970, metodă cunoscută și sub numele de *marumerizare*. Aceasta este un proces de fabricare rapid, care prezintă un randament înalt, dar are inconvenientul că este foarte scump. În prezent, se utilizează tehnici variate de obținere a sferelor, fie pentru realizarea de pelete neutre (sfere de zahăr, engl. *nonpareil*) sau de pelete cu substanțe medicamentoase. Forma farmaceutică de pelete este în continuă dezvoltare și multe substanțe medicamentoase se formulează fie tip matriță, fie tip rezervor, astfel că pe piața medicamentului există diferite tipuri de astfel de produse, destinate pentru o eliberare imediată, modificată sau controlată.

3. Clasificare

Peletele se pot clasifica în funcție de diferite criterii :

- *compoziție* :
 - peletele propriu-zise – granule sferice ce conțin substanțe medicamentoase ;
 - sfere, sferoizi : sfere de zahăr sau pelete neutre (engl. *beads, nonpareil pelets, fizzy sferes* – sfere fine, ușoare) care nu conțin substanțe active ; ele se acoperă ulterior cu un strat ce conține substanță activă ;
- *modul de eliberare a substanței active* :
 - pelete cu eliberare imediată ;
 - pelete cu eliberare modificată :
 - prelungită ;
 - susținută.
 - pelete cu eliberare controlată :
 - în stomac : gastroadezive ;
 - în intestin : gastrorezistente ;
 - în colon.

4. Căile de administrare

Peletele sunt forme farmaceutice multiparticulate solide, destinate administrării pe cale orală, prin înghițire, sub formă de capsule tari sau de comprimate. Ele pot avea o eliberare a substanței active imediată, modificată sau controlată, la diferite nivele ale tractului gastrointestinal (stomac, intestin, colon).

5. Formularea peletelor

În procesul de formulare a peletelor, se ține seama de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active și de locul de eliberare a acestora, în funcție de care se aleg substanțele auxiliare și, dacă este cazul, și agenții de acoperire adecvați.

De asemenea, formularea este influențată și de procedeul de preparare a peletelor, de aceea, considerațiile de formulare principale vor fi redată în cadrul fiecărei metode. Ca formule farmaceutice multiparticulate, peletele oferă avantajul unei comportări, la eliberare, mult constantă. Mai mult, peletele cu diferite profiluri de eliberare pot fi amestecate într-o formă farmaceutică (de exemplu, capsule, comprimate).

6. Materii prime

Pentru formularea și fabricarea peletelor, se utilizează :

- substanțe medicamentoase ;
- substanțe auxiliare ;
- materiale și recipiente de condiționare – ambalare.

6.1. Substanțe medicamentoase

Mult mai multe substanțe active sunt formulate ca pelete decât ca granule. Peletele conțin diferite substanțe active, din variate grupe terapeutice ca :

- hormoni androgeni : medroxiprogesteron ;
- hormoni estrogeni : estradiol ;
- hormoni corticosteroidi : triamcinolon acetonid, prednisolon ;
- hormoni tiroidieni ;
- alcaloizi ;
- antiseptice : nitrofurantoina ;
- diuretice : hidroclorotiazida ;
- prostaglandine ;
- aminoacizi ;
- antiinflamatoare : indometacin, ketoprofen, ibuprofen, naproxen, piroxicam ;
- analgezice antipiritice : propifenazonă, paracetamol, nifedipină ;
- chimioterapice : trimetoprim, sulfamide – sulfametizol, sulfonamida, sulfamilamida ;
- anestezice : dibucaina ;
- analeptice cardiorespiratorii : teofilină, pentoxifilină ;
- sedative : fenobarbital, amobarbital ;
- vitamine : B₂, A, B₁, B₆, nicotinamida ;
- antitusive : dextrometofan ;
- antibiotice : grizeofulvină ;
- tranchilizante : benzodiazepine (carbamazepina, diazepam, tenazepam) ;
- betablocante (cardioinhibitori) : propranolol, metoprolol ;
- antidiabetice : tolbutamida, insulina ;
- vasoconstrictoare : fenilefrina ;
- fluidizante ale secrețiilor bronhice : ambroxol ;
- hipolipemiante : fenofibrat ;
- diverse : uree, săruri ferice, aspartam, acid benzoic.

Spre deosebire de granule, multe dintre substanțele active formulate în pelete au indice terapeutic crescut.

6.2. Substanțe auxiliare

În funcție de tipul peletelelor, de modul de eliberare a substanței active, se folosesc diferiți excipienți pentru a forma matrița. Astfel se folosesc : celuloza microcristalină (CMC), hidroxietilceluloza (HEC), hidroxipropilceluloza (HPC), hidroxipropilmetilceluloza E₅₀ (HPMC), polividona (PVP), gelatina, PEG-uri, pectine, K-carrageenani, lipide, gliceride, chitozani, parafină, parafină lichidă, lecitină, derivați de collagen, manitol, acid stearic, alcool stearilic, uleiuri hidrogenate.

Se pot utiliza și surfactanți cu rolul de :

- mărire a umectării ;
- creștere a solubilității substanțelor active.

Agenți de acoperire : enterosolubili și gastrosolubili.

De exemplu, o formulare de pelete fără substanță activă, cu eliberare imediată, conține :

Manitol 20 – diluat
PVP 90 2 – liant
Apă 78 – solvent

Sau o formulare enterosolubilă (prin criopeletizare) conține :

Carbopol 940 0,5
PEG 0,5
PVP 90 1
Manitol 8
Apă 90

Bibliografie

1. Awad G.A.S., Charrueau C., Chaumeil J.C. : *Use of polyacrylic acid polymers for the production of bioadhesive pellets by extrusion – spherionization*, Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 2002, 8-11 april, pp. 169-170.
2. Barrau J.P., Bataille B., Duru B., Jacob M., Cassanas G. : *Interet de la relation moillage – rendement granulamétrique en extrusion – spheronisation*, Pharm. Acta Helv, 1992, 67, pp. 124-128.
3. Bauer K.H., Frohmming K.H., Fuhrer C. : *Lehrbuch der pharmazeutischen technologie*, 6 Aufl., Wvmbh, Stuttgart, 1999.
4. Bournhoff M., Kleinebudde P. : *Assesment of k-carrageenan as alternative extrusion aid to microcrystalline cellulose*, Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 2002, 8-11 april, pp. 623-624.
5. Brabander C., Vervaeet C., Mooter G., Remon J.R. : *Hot melt extrusion for the making of sustained release minimatrices based on ethyl cellulose*, Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 2002, 8-11 april, pp. 133-134.
6. Chatchawalsaisin J., Podezeck F., Newton J.M. : *The influence of chitozan, sodium alginate and formulation and drug release from pellets*, Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 3-6 april, pp. 879-880.
7. Chatlapalli R., Rohera B.D. : *Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids*, Int. J. Pharm., 1998, 161, pp. 179-193.
8. Fekete R., Zelko R., Marton S., Racz I. : *Effect of the formulation parameters on the characteristics of pellets*, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24, 11, pp. 1073-1076.
9. Forster A., Rades T., Hempenstall J. : *Selection of suitable drug and excipient candidates to prepare glass solution by melt extrusion for immediate release oral formulations*, Pharm. Technol. Eur., 2002, 14, 10, pp. 27-37.
10. Gainotti A., Bettini R., Giordano F., Gazzaniga A., Catellani P.L., Massimo G., Colombo P. : *Drug-β-cyclodextrin containing pellets prepared with high-shear mixer*, Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 3-6 april, pp. 881-882.
11. Gazzaniga A., Sangalli M.E., Bruni L., Zema C., Vecchio C., Giordano F. : *The use of β-cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion – spherionization process*, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24, 9, pp. 869-873.
12. Gazzaniga A., Sangalli M.E., Bruni L., Zema C. : *The use of β-cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion/spherionization process*, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24, 9, pp. 869-873.
13. Ghandi R., Kaul C.L., Panchagnula R. : *Extrusion and spherionization in the development of oral controlled release dosage forms*, Pharm. Sci. Technol Today (PSTT), 1999, 2, 4, pp. 160-181.
14. Ghebre-Sellassie I. : *Drugs and the pharmaceutical sciences. Pharmaceutical pelletization technology*, Ed. M. Dekker Inc., New York, 1989, vol. 37.
15. Hamdani J., Moës A.J., Amighi K. : *Evaluation of pellets prepared by the melt pelletization process using a mixture of compritol and precinol as lipidic binders*, Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 2002, 8-11 april, pp. 203-204.
16. Johansson B., Wickberg M., Ek R., Alder-Born G. : *Compression behaviour and compactibility of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties*, Int. J. Pharm., 1995, 117, pp. 57-73.
17. Jumaa M., El-Salem F., Kleinebudde P. : *How can degree of polymerization effect the physico-chemical properties of pellets produced with cellulose*, Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 2000, 3-6 april, pp. 867-868.