

Mafalda Sofia Barbosa e Fonseca

**Sistemas multiparticulados sólidos
para a administração oral de
fármacos**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Mafalda Sofia Barbosa e Fonseca

Sistemas multiparticulados sólidos
para a administração oral de
fármacos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Sistemas multiparticulados sólidos para a administração oral de fármacos

"Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas"

Sumário

A via oral continua a ser a preferida para a administração de fármacos devido à sua acessibilidade fisiológica, comodidade e segurança. Contudo, esta via apresenta algumas desvantagens que motivam os investigadores para o desenvolvimento de novas abordagens tecnológicas em alternativa aos sistemas terapêuticos convencionais.

As formas farmacêuticas de libertação modificada são concebidas para modularem a libertação do fármaco, retardando ou prolongando a sua libertação. Estes sistemas pretendem prolongar o efeito terapêutico; tornar a forma farmacêutica mais resistente às condições adversas do trato gastrintestinal, como a acidez do estômago; manter a concentração plasmática do fármaco durante um determinado período de tempo ou inclusive direcionar a libertação da substância ativa num sítio específico do organismo. Para conseguir este perfil de libertação podem ser utilizados sistemas monolíticos ou multiparticulados. Estes últimos sistemas farmacêuticos apresentam uma série de vantagens biofarmacêuticas em relação aos sistemas monolíticos.

A presente dissertação apresenta uma revisão bibliográfica dos sistemas multiparticulados sólidos mais utilizados para a administração oral de fármacos (*pellets*, grânulos, minicomprimidos e microcápsulas), fazendo uma comparação com os sistemas monolíticos. Adicionalmente, o trabalho aborda as principais aplicações farmacêuticas dos diferentes tipos de sistemas multiparticulados, as tecnologias utilizadas para o seu desenvolvimento e os diversos produtos comercializados contendo esta tecnologia. A pediatria, uma área onde a aplicação destes sistemas está a ser alvo de bastante investigação, mereceu um destaque especial.

Para reportar a investigação nesta área, utilizou-se como critério de seleção trabalhos científicos recentes (publicados a partir do ano 2012), tendo sido a pesquisa bibliográfica efetuada no PubMed e no Google académico.

Abstract

The oral administration is still the route preferred for the drug delivery due to their physiological accessibility, convenience and safety. However, this approach has some disadvantages which encourage researchers to develop alternative technological approaches to conventional systems.

The modified release dosage forms are designed to modulate the release of the drug by retarding or prolonging its release. These systems aim to prolong the therapeutic effect; make the pharmaceutical form more resistant to the harsh conditions of the gastrointestinal tract such as stomach acid; maintaining drug plasma concentration over a given period of time or even direct the release of the active substance to a specific site in the body. They can be developed as monolithic or multiparticulate systems. The latter pharmaceutical systems present a series of biopharmaceutical advantages over monolithic systems.

This dissertation presents a literature review of the most commonly solid multiparticulate systems used for oral drug administration (pellets, beads, mini-tablets and microcapsules), making a comparison with the monolithic systems. Additionally, pharmaceutical applications of different types of systems multiparticulate, the technologies used for its development and the various products sold are also reported. Pediatrics, an area where the application of these systems is the subject of intensive research, has a special mention. To report research in this area, it was used as a criterion selection recent scientific work (i.e. published from the year 2012) and the research was done in Pubmed and Google academic.

Agradecimentos

Nesta pequena página expresso os meus sinceros agradecimentos a todos, que direta ou indiretamente, tornaram possível a elaboração da presente dissertação.

Quero agradecer em especial à Excelentíssima Senhora Professora Carla Martins Lopes por todo o apoio demonstrado, por todas as sugestões e por toda a paciência ao longo desta etapa.

Aos meus pais e ao meu namorado, muito obrigada por toda a força, por todas as palavras de carinho e de incentivo naqueles momentos mais desesperantes de “não vou conseguir fazer”, “isto é muito difícil” ou “não percebo nada deste assunto e vou desistir”.

A ti minha adorada Cláudia Ribeiro agradeço por todas as dúvidas esclarecidas, por todos os telefonemas atendidos, por toda a ajuda prestada.

E sim, agradeço à minha querida e melhor amiga Cátia por toda a ajuda na parte mais informática. Sem ti teria sido tudo muito mais difícil.

A todos e com muita sinceridade... Obrigada.

Dedicatória

Dedico esta tese à memória do meu avô. Infelizmente partiu antes da conclusão do curso mas acredito que me continua a “ver”, esteja ele onde estiver. Tenho a certeza que se ainda cá estivesses, estarias muito orgulhoso.

“Somos o que fizemos dia após dia, de modo que a excelência não é um ato, senão um hábito.”

Aristóteles

Índice

I. Introdução.....	14
1. Formas farmacêuticas orais de liberação modificada	15
2. Objetivos	16
II. Desenvolvimento	17
1. Sistemas farmacêuticos de liberação convencional <i>versus</i> liberação modificada	17
i. Vantagens dos sistemas de liberação modificada	21
ii. Diferentes mecanismos de liberação controlada da substância ativa.....	22
2. Sistemas multiparticulados sólidos	25
i. Definição de sistemas multiparticulados.....	25
ii. Vantagens dos sistemas multiparticulados.....	25
iii. Tipos de sistemas multiparticulados sólidos orais	27
iv. Tecnologia dos sistemas multiparticulados sólidos	28
3. Estudos com sistemas multiparticulados sólidos orais	36
4. Tecnologia e produtos multiparticulados comercializados.....	38
5. Aplicações em Pediatria.....	49
III. Perspetivas futuras e conclusões	51
IV. Bibliografia.....	51

Índice de figuras

Figura 1 - Concentrações plasmáticas resultantes da administração de múltiplas doses de uma forma farmacêutica convencional e de uma única dose de uma forma farmacêutica de libertação modificada.....	18
Figura 2 - Perfis de libertação dos fármacos.	21
Figura 3 - Mecanismos de libertação a partir de um sistema multiparticulado revestido	24
Figura 4 - Apresentação final dos sistemas multiparticulados	27
Figura 5 - Produção dos diferentes tipos de sistemas multiparticulados sólidos	28
Figura 6 – Extrusor – Equipamento onde se efetua o fabrico de <i>pellets</i>	30
Figura 7 - Esquema ilustrativo diferenciando os tipos de micropartículas: microesferas e microcápsulas	31
Figura 8 - Modelo da estrutura dos diferentes tipos de micropartículas	32
Figura 9 - Tecnologia EURAND MINITABS®	39
Figura 10 - Tecnologia PRODAS®	39
Figura 11 - Tecnologia OROS®	40
Figura 12 - Tecnologia CODAS®	41
Figura 13 - Tecnologia DIFFUCAPS®	42

Figura 14 - Tecnologia SODAS®	42
Figura 15 – Tecnologia IPDAS.....	43
Figura 16 - Tecnologia ORBEXA®	44

Índice de tabelas

Tabela 1 - Vantagens dos sistemas de liberação modificada.	21
Tabela 2 - Estudos recentes com sistemas multiparticulados sólidos.	36
Tabela 3- Aplicação dos diferentes sistemas para veiculação específica de fármacos. .	46

Abreviaturas

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

CODAS[®] - *Chronotherapeutic Oral Drug Absorption System*

e.g. - por exemplo, do inglês *example given*

EMA - *European Medicines Agency*

HCL - Ácido clorídrico

IPDAS[®] - *Intestinal Protective Drug Absorption System*

MUDFs – Formas Farmacêuticas Multiparticulares, do inglês *Multiple Unit Dosage Forms*

MULTIPART[®] - *Multiparticle Drug Dispersing Shuttle*

OROS[®] - *Osmotic Release Oral System*

PELTAB[®] - *Pelletized Tablet System*

PLA - Ácido polilático

PLGA - Ácido poli(lático-co-glicólico)

PRODAS[®] - *Programmable Oral Drug Absorption System*

PVA - Álcool polivinílico

SODAS[®] - *Spheroidal Oral Drug Absorption System*

SUDFs - Formas Farmacêuticas Unitárias, do inglês *Single Unit Dosage Forms*

I. Introdução

Embora a sua utilidade mais comum seja a terapêutica, os medicamentos são também utilizados com outras finalidades, como profilática e/ou diagnóstica. Para serem comercializados, os medicamentos devem demonstrar três qualidades exigidas pelas autoridades competentes, i.e., a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED), a nível nacional, e a European Medicines Agency (EMA), a nível europeu: segurança, eficácia e qualidade (Infarmed, 2009). Os fármacos, constituintes ativos dos medicamentos, podem ser veiculados em formas farmacêuticas com diferentes estados físicos, nomeadamente sólidas, semissólidas ou líquidas (Pezzini *et al.*, 2007).

Para maximizar a eficácia terapêutica com a administração dos medicamentos, importa considerar tanto as características físico-químicas e biológicas do fármaco, bem como, de todas as matérias-primas usadas na preparação do produto farmacêutico. É fundamental que exista compatibilidade entre todos os constituintes da formulação, para que o produto final seja estável, eficaz, fácil de administrar e seguro (Kasbaum, 2010). A anatomia e a fisiologia do local de administração e as várias etapas farmacocinéticas, dando especial atenção à etapa de absorção, da qual depende a biodisponibilidade do fármaco, também devem consideradas. De todas as vias de administração de medicamentos, a via oral é considerada a mais usual e a preferida pelos doentes, quer pela conveniência oferecida, uma vez que fisiologicamente é considerada a “porta de entrada” das substâncias no organismo, quer pelo fácil manuseamento e maior segurança de utilização. Estes fatores associados às características não invasivas, reduzida dor, fácil acesso, possibilidade de automedicação e baixo custo, proporcionam uma maior adesão à terapêutica por parte do doente (Lopes, 2012).

Considerando as formas farmacêuticas para administração oral, as preparações sólidas são preferidas às formas líquidas, uma vez que, entre outras vantagens, apresentam uma maior estabilidade em termos microbiológicos e permitem a administração de doses exatas do fármaco (Raimundo, 2011). As formas farmacêuticas sólidas de administração oral incluem pós, *pellets*, granulados, cápsulas, comprimidos e micropartículas (Kasbaum, 2010).

1. Formas farmacêuticas orais de libertação modificada

Considerando a administração oral, o processo de desenvolvimento de formas farmacêuticas é, muitas vezes, impedido por várias adversidades fisiológicas, tais como as condições adversas do trato gastrointestinal, nomeadamente o pH, a degradação pelas enzimas e a natureza altamente variável do processo de esvaziamento gástrico. Dependendo do estado fisiológico do doente (por exemplo, caso apresente síndrome de má absorção, patologias a nível do esófago – acalásia, problemas de motilidade intestinal), do estado nutricional (jejum ou após uma refeição) e do desenho da forma farmacêutica, o processo de esvaziamento pode durar de poucos minutos até 12 horas (Pahwa *et al.*, 2011).

A tecnologia de libertação modificada tem sido extensamente investigada. O objetivo das formas farmacêuticas de libertação modificada é modular, quer espacial quer temporalmente, a libertação de substâncias ativas, de forma a desempenharem o seu efeito num local específico do organismo e num tempo determinado (Vueba, 2006).

Nas últimas décadas, os sistemas multiparticulados sólidos adquiriram grande interesse por parte dos tecnologistas, devido não só à facilidade de preparação, mas também aos benefícios terapêuticos que podem ser alcançados. Estes sistemas apresentam várias vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas em relação às formas de dosagem unitária (Mota, 2010), as quais serão explorados posteriormente na secção Desenvolvimento – sistemas multiparticulados sólidos – vantagens.

2. Objetivos

Diferentes tecnologias podem ser empregues para promover a libertação controlada de um fármaco veiculado numa forma farmacêutica sólida para administração oral e a possibilidade de utilização das mesmas em sistemas monolíticos (i.e. sistemas de dosagem unitária) ou multiparticulados aumenta a sua versatilidade. A seleção do método tecnológico mais adequado depende de fatores como custo, perfil de libertação pretendido, propriedades do fármaco, entre outros. A presente dissertação apresenta uma revisão sobre os sistemas farmacêuticos multiparticulados para administração oral, realçando os seus aspetos tecnológicos e farmacotécnicos em relação aos sistemas farmacêuticos unitários. São também abordados os métodos utilizados para a avaliação das características de dissolução, no sentido de modular o perfil de libertação dos fármacos. Por fim, são apresentados exemplos da aplicabilidade dos sistemas multiparticulados sólidos para administração oral e referidos quais os produtos/tecnologias comercializadas com base nestes sistemas. Nos últimos anos, estes sistemas têm sido bastante explorados para administração de fármacos na área da pediatria com resultados bastante promissores, pelo que este grupo etário merece um destaque especial nesta dissertação.

Para a realização do trabalho de pesquisa utilizaram-se as bases de dados disponíveis no PubMed e no Google académico. As palavras-chave que permitiram obter artigos com interesse no tema foram: *Pellets*, granules, minitablets, multiparticulate systems, microparticles and oral delivery.

Com o objetivo de fazer um estado da arte, selecionaram-se artigos científicos publicados nos últimos anos (período de tempo 2012-2015), principalmente no que se refere às novas aplicações destes sistemas a nível farmacêutico.

II. Desenvolvimento

1. Sistemas farmacêuticos de liberação convencional *versus* liberação modificada

Após a administração de uma forma farmacêutica sólida por via oral, o fármaco deve libertar-se do sistema e dissolver-se nos fluidos gastrintestinais, ficando disponível para ser absorvido e exercer a sua ação farmacológica. As formas farmacêuticas sólidas orais podem ser classificadas de acordo com diversos critérios descritos na literatura, como por exemplo, o perfil de liberação do fármaco. De acordo com este critério, os sistemas farmacêuticos são divididas em formas farmacêuticas de liberação convencional ou formas farmacêuticas de liberação modificada (Infarmed, 2008).

As formas farmacêuticas de liberação convencional (ou de liberação imediata) são desenvolvidas para que o fármaco seja rapidamente libertado após a sua administração, sendo normalmente utilizados vários tipos de excipientes na sua preparação, como diluentes, aglutinantes, desagregantes, deslizantes, compostos que podem modificar o comportamento da preparação no tubo digestivo, e/ou outros recursos tecnológicos que favorecem a liberação e a dissolução do fármaco (caso da granulação por via húmida) (Pezzini *et al.*, 2007).

São descritas como:

“... preparações em que a liberação da(s) substância(s) ativa(s) não foi objeto de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. No caso das formas farmacêuticas sólidas, o perfil de dissolução da substância ativa depende essencialmente das suas propriedades intrínsecas” (Infarmed, 2008).

Estas formas farmacêuticas caracterizam-se pela inexistência de níveis sanguíneos constantes, apresentando flutuações na concentração plasmática. A liberação rápida da substância ativa após a administração do sistema farmacêutico é, muitas vezes, a razão da ineficácia terapêutica e do aparecimento de efeitos adversos. Com o intuito de contrariar ou minimizar este efeito, aumenta-se o número de tomas diárias, o que

normalmente se traduz na baixa colaboração do doente e no abandono do tratamento farmacológico (Kasbaum, 2010).

A Figura 1 apresenta as diferenças nas concentrações plasmáticas resultantes da administração de doses múltiplas de uma forma farmacêutica convencional e de uma única dose de uma forma farmacêutica de libertação modificada. De acordo com o representado na figura é possível constatar que através da administração de uma forma farmacêutica convencional nem sempre são atingidas as concentrações plasmáticas do fármaco nos níveis terapêuticos desejados durante o período de tempo que medeia as várias tomas. Esta grande oscilação nas concentrações plasmáticas vai originar que existam períodos de tempo em que as concentrações plasmáticas sejam subterapêuticas, enquanto noutros períodos, o limiar de toxicidade do fármaco possa ser ultrapassado. É neste sentido que uma forma farmacêutica de libertação modificada pode auxiliar na obtenção de concentrações terapêuticas ótimas durante o período de tratamento, modelando a libertação da substância ativa.

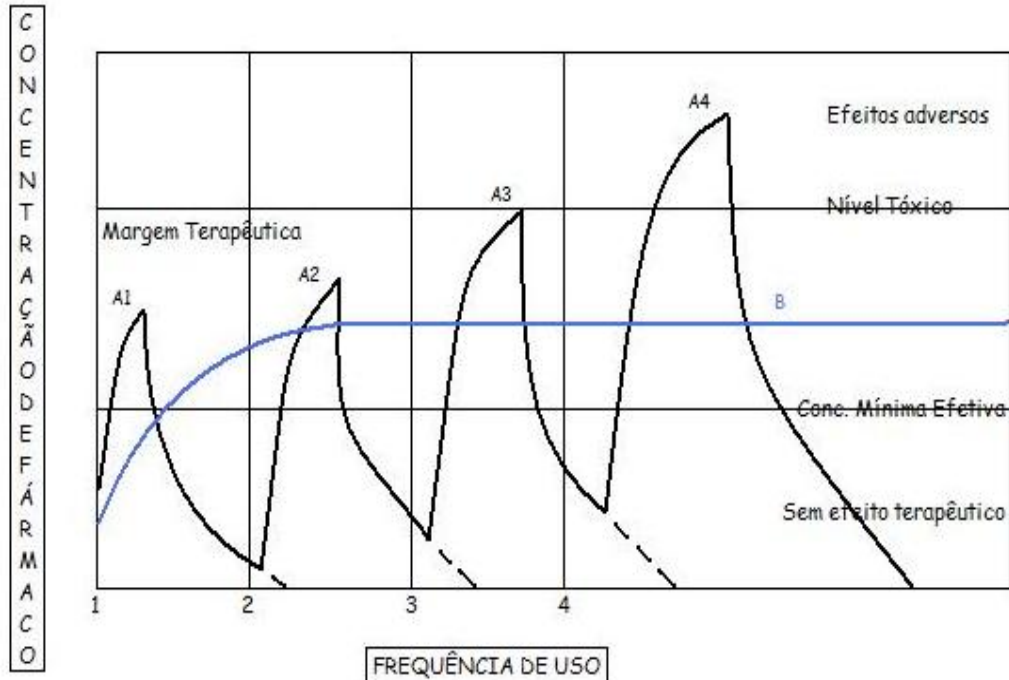


Figura 1 - Concentrações plasmáticas resultantes da administração de múltiplas doses de uma forma farmacêutica convencional (preto) e de uma única dose de uma forma

farmacêutica de libertação modificada (linha B a azul). A1 – 1ª absorção, A2 – 2ª absorção, A3 – 3ª absorção, A4 – 4ª absorção [adaptado de (Coelho, 2007)].

Por outro lado, as formas farmacêuticas de libertação modificada são concebidas para modularem a libertação do fármaco, retardando ou prolongando a sua libertação. Estes sistemas pretendem prolongar o efeito terapêutico; tornar a forma farmacêutica mais resistente às condições adversas do trato gastrointestinal, como a acidez do estômago; manter a concentração plasmática do fármaco durante um determinado período de tempo ou inclusive direcionar a libertação da substância ativa num sítio específico do organismo, efeito designado de “*target delivery*” (Pezzini *et al.*, 2007).

Estas formas farmacêuticas são definidas como:

“... preparações em que a libertação da(s) substância(s) ativa(s) foi objeto, quanto à velocidade e/ou ao local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial, sendo portanto diferente da que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via. As formas farmacêuticas de libertação modificada incluem as formas de libertação prolongada, de libertação retardada e de libertação sequencial” (Infarmed, 2008).

Os termos libertação prolongada, retardada ou sequencial são muitas vezes aplicados de forma indiferenciada na literatura, embora apresentem perfis de libertação diferentes. De acordo com a classificação da Farmacopeia Portuguesa 9.0 (Infarmed, 2008):

Forma farmacêutica de libertação prolongada é um:

“... tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada em que a velocidade de libertação da (ou das) substância(s) ativa(s) é inferior à que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via. A libertação prolongada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial”.

Forma farmacêutica de libertação retardada:

“... tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação retardada da (ou das) substância(s) activa(s). A libertação retardada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. As formas farmacêuticas de libertação retardada incluem as preparações gastrorresistentes, tal como são definidas nas monografias gerais de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral”.

Forma farmacêutica de libertação sequencial:

“... tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação sequencial da (ou das) substância(s) ativa(s). A libertação sequencial resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial”.

Adicionalmente, é possível definir outros tipos de sistemas de libertação modificada com perfis de libertação diferentes dos apresentados (Lopes, 2006):

- ❖ Formas de libertação controlada ou de ordem zero – ocorre uma libertação constante da substância(s) ativa(s) por unidade de tempo.
- ❖ Formas de libertação programada - existência de um sistema que controla a libertação da(s) substância(s) ativa(s) mediante a aplicação de um estímulo externo (e.g. magnético, elétrico).
- ❖ Formas de libertação acelerada - a velocidade de libertação da(s) substância(s) ativa(s) é superior a das formas farmacêuticas de libertação convencional administrada pela mesma via.
- ❖ Formas de libertação bifásica - formulações caracterizadas pela existência de dois períodos diferentes de libertação do fármaco: rápida/lenta ou lenta/rápida.

A Figura 2 representa os perfis de libertação de fármacos a partir das diferentes formas farmacêuticas referidas anteriormente.

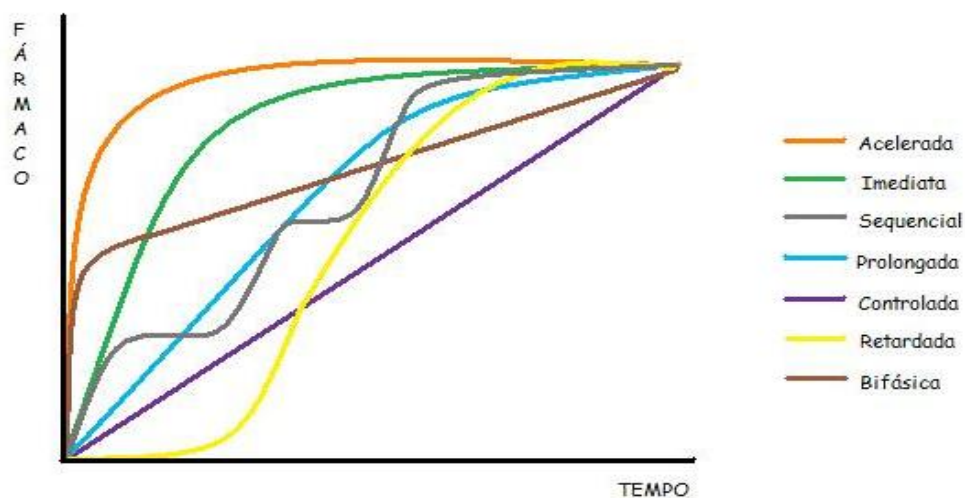


Figura 2 - Perfis de liberação dos fármacos [adaptado de (Lopes, 2006)].

i. Vantagens dos sistemas de liberação modificada

A Tabela 1 resume as vantagens da administração dos sistemas de liberação modificada.

Tabela 1 - Vantagens dos sistemas de liberação modificada (Kasbaum, 2010; Liberal, 2008).

Tipo	Vantagens
Ao nível farmacológico	Ausência de oscilações nas concentrações plasmáticas do fármaco
	Redução de efeitos secundários e/ou níveis tóxicos

	Aumentar concentrações plasmáticas de fármacos de semivida biológica relativamente curta
	Evitar subníveis terapêuticos
Na eficácia do tratamento	Redução do número de tomas diárias
	Redução de falhas no tratamento por esquecimento
	Ausência de interrupção no descanso noturno dos doentes
	Efeitos colaterais locais e/ou sistémicos menos frequentes
Ao nível económico	Diminuição do custo total do tratamento devida à diminuição da quantidade de substância ativa administrada

ii. Diferentes mecanismos de libertação controlada da substância ativa

Segundo determinados autores existem três mecanismos de libertação das substâncias ativas nos sistemas de libertação modificada (Prista *et al.*, 2003; Jato, 2000; Lopes e Costa, 2011):

- ❖ Libertação por difusão;

- ❖ Liberação por intumescimento e degradação/erosão polimérica;
- ❖ Liberação por processos de ativação.

Liberação por difusão

Neste tipo de sistemas, a substância ativa está incorporada numa matriz ou revestida por uma membrana, ocorrendo a sua liberação por um mecanismo de difusão. No primeiro caso, a substância ativa encontra-se uniformemente dispersa ou dissolvida no interior de um suporte matricial, normalmente do tipo polimérico. No segundo tipo de sistema, a membrana é também geralmente de natureza polimérica e a substância ativa encontra-se aprisionada num núcleo interior que é revestido pela membrana. Em ambos os sistemas, a água difunde-se para a matriz ou para a membrana, ocorrendo a dissolução do fármaco e a sua difusão para o meio líquido exterior.

Liberação por intumescimento e degradação/erosão polimérica

Neste sistema, a substância ativa encontra-se no interior de uma matriz ou membrana polimérica, necessitando o polímero de sofrer um processo de degradação/erosão para que ocorra a liberação do fármaco. Os sistemas matriciais preparados com polímeros hidrófilos geralmente, quando em contacto com o meio líquido, sofrem um fenómeno de intumescimento com conseqüente formação de uma camada gelificada, a qual controla a velocidade de liberação. À medida que o sistema absorve mais líquido, as cadeias poliméricas afastam-se cada vez mais. Desta forma, para que a substância ativa se liberte deste tipo de sistema farmacêutico é necessário que ocorram dois processos sequenciais: intumescimento do polímero e degradação/erosão polimérica. Estes processos podem ocorrer de um modo mais ou menos simultâneo até à completa desagregação das cadeias poliméricas. O fármaco é libertado à medida que ocorre a degradação da matriz polimérica.

Liberação por processos de ativação

Nestes sistemas, a liberação depende de um processo de interação (i.e. um estímulo) com o meio exterior ou interior do organismo. Existem diferentes mecanismos de

ativação, sendo a ativação por pressão osmótica a mais frequente. Estes sistemas são essencialmente constituídos por um núcleo que contém o fármaco e um agente osmótico, rodeado por uma membrana semipermeável (à água mas não ao fármaco), a qual apresenta um orifício, produzido por laser, de dimensões definidas, permitindo o controlo da libertação. A entrada de água no sistema é favorecida pela concentração elevada de agente osmótico no interior da membrana, o que provoca um aumento da pressão osmótica, sendo o fármaco forçado a sair pelo orifício.

A Figura 3 apresenta as várias etapas de cada um dos mecanismos de libertação anteriormente referidos.

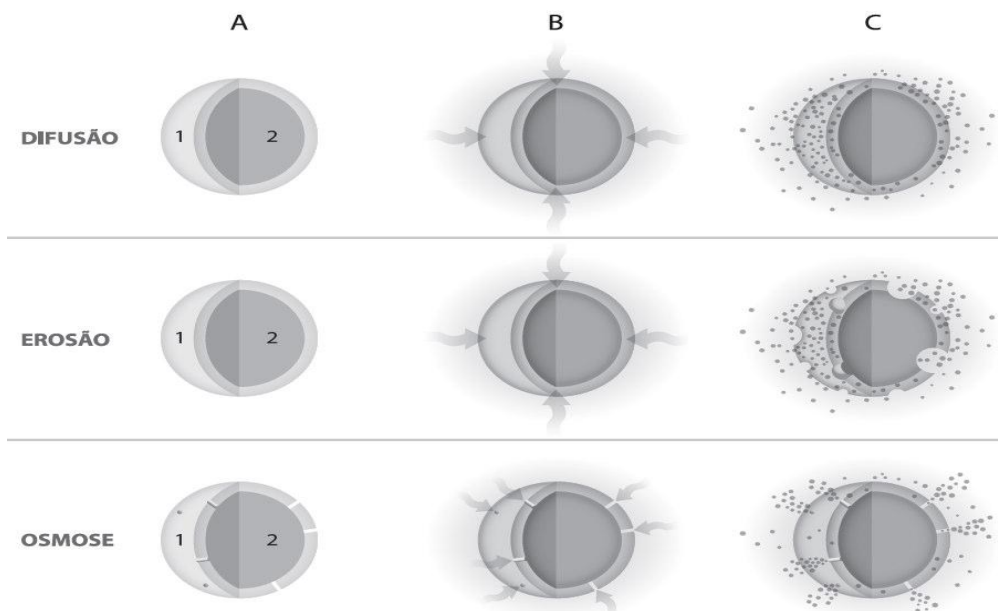


Figura 3 - Mecanismos de libertação a partir de um sistema multiparticulado revestido: A - Forma farmacêutica multiparticulada; B - Contacto com os fluidos gastrintestinais; C - Libertação do fármaco; 1 - Polímero de revestimento; 2 - Núcleo contendo o fármaco [adaptado de (Nobusa, 2010)].

2. Sistemas multiparticulados sólidos

i. Definição de sistemas multiparticulados

Os sistemas farmacêuticos sólidos de libertação modificada podem ser classificados em dois grupos distintos (Lopes, 2006):

- ❖ Formas farmacêuticas unitárias, designadas por SUDFs (“*Single Unit Dosage Forms*”);
- ❖ Formas farmacêuticas multiparticulares, designadas por MUDFs (“*Multiple Unit Dosage Forms*”).

O primeiro grupo engloba os comprimidos convencionais e as cápsulas, sendo definido como formas farmacêuticas orais compostas por unidades que são administradas de uma só vez, contendo a dose numa única unidade. O segundo grupo inclui normalmente grânulos, *pellets*, micropartículas (microesferas ou microcápsulas) e minicomprimidos, ou seja, engloba todas as subunidades matriciais ou revestidas.

ii. Vantagens dos sistemas multiparticulados

Os sistemas multiparticulados oferecem numerosas vantagens quando comparadas com as formas de dosagem unitária.

Vantagens biofarmacêuticas (Patel e Dhake, 2011; Gandhi e Baheti, 2013):

- ❖ Biodisponibilidade aumentada devido ao aumento da área de superfície (o seu transporte e distribuição são mais uniformes e previsíveis);
- ❖ Reduzida variação intra e interindividual (o seu pequeno tamanho torna-os menos dependentes do esvaziamento gástrico/tempo de trânsito gastrointestinal);

- ❖ Melhor distribuição e menor tendência a causar irritação local (está facilitada a sua desintegração no estômago);
- ❖ Ao contrário das formas farmacêuticas unitárias que quando administradas concomitantemente com a alimentação podem ficar no estômago até 14 horas, estas formas farmacêuticas quando com tamanhos inferiores a 2 mm, comportam-se como líquidos permanecendo pouco tempo no estômago;
- ❖ Possibilidade de misturar subunidades contendo cada uma fármacos incompatíveis ou com diferentes velocidades e/ou mecanismos de libertação que atuem num mesmo local ou em áreas distintas;
- ❖ Ao contrário do que se verifica com as SUDFs (cujo esvaziamento depende das propriedades físicas - tamanho, densidade e conteúdo estomacal), a probabilidade de ocorrer um processo de esvaziamento de “*tudo ou nada*” está diminuída;
- ❖ Minimizar o risco do efeito “*dumping*”;
- ❖ Subunidades com tamanhos inferiores a 2-3 mm passam rapidamente através do piloro independentemente do nível de enchimento do estômago ou do tamanho e densidade do quimo;
- ❖ Facilidade de obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto (a forma farmacêutica é composta por subunidades contendo o fármaco).

Vantagens tecnológicas (Ferrari, 2011):

- ❖ A possibilidade de revestimento permite não só a modulação da libertação como também a proteção de fármacos instáveis;

- ❖ A espessura e o tipo de material usado afetam a velocidade com que os fluidos biológicos penetram através do revestimento para dissolver o fármaco, permitindo obter diferentes perfis de libertação de fármacos, de acordo com o objetivo terapêutico pretendido.

iii. Tipos de sistemas multiparticulados sólidos orais

Como já foi referido anteriormente, estes sistemas consistem em formas farmacêuticas sólidas onde a quantidade de fármaco está subdividido em diversas unidades funcionais que podem ser grânulos, *pellets*, micropartículas (microesferas ou microcápsulas) e minicomprimidos. Para a sua produção, recorre-se a uma ampla variedade de tecnologias, resultando em diversas formas e tamanhos. Estas subunidades podem ser submetidas à compressão para obter comprimidos ou introduzidas no interior de cápsulas duras (Figura 4) (Nobusa, 2010).

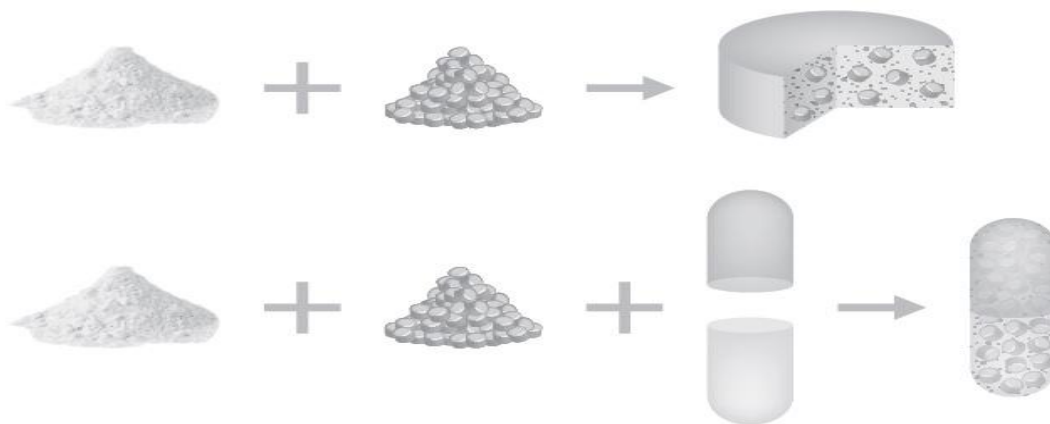


Figura 4 - Apresentação final dos sistemas multiparticulados [(Lopes, 2006)].

Para ser considerado como um sistema multiparticulado, as várias subunidades que constituem o sistema devem possuir no máximo um diâmetro de 5 mm (Zerbini e Ferraz, 2011).

iv. Tecnologia dos sistemas multiparticulados sólidos

Para a produção dos sistemas multiparticulados sólidos estão documentadas diferentes tipos de tecnologias, sendo as principais apresentadas na Figura 5 (Zerbini e Ferraz, 2011).

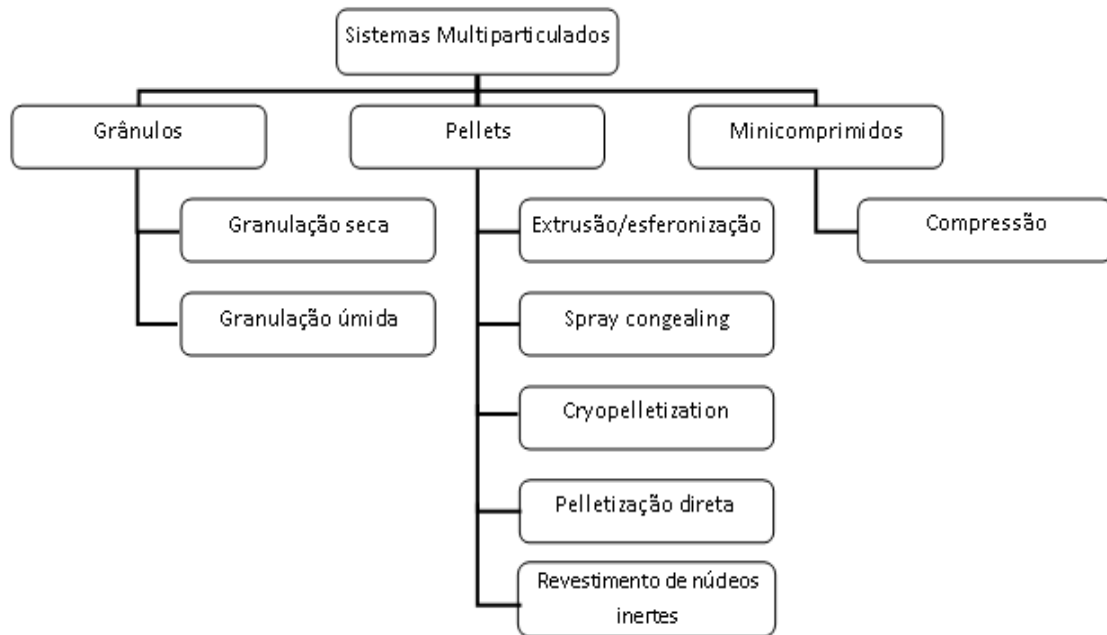


Figura 5 - Produção dos diferentes tipos de sistemas multiparticulados sólidos
[adaptado de (Zerbini e Ferraz, 2011)].

Os grânulos são preparações que resultam da transformação de partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência e porosidade variadas. Estas subunidades são geralmente produzidos por um dos seguintes métodos (Couto *et al.*, 2000):

- ❖ Granulação por via seca - Este método consiste na agregação das partículas de pós sob alta pressão através da compactação em rolos ou em máquinas de comprimir;

- ❖ Granulação por via húmida - é um processo amplamente usado na indústria farmacêutica, face à compressão direta, pois fornece um melhor controlo em termos de uniformidade de teor da substância ativa, bem como, da densidade e compactação para elevadas percentagens de fármaco. Elimina a tendência de segregação das partículas da substância ativa e as baixas propriedades de fluxo dos pós durante o processo. Esta vantagem torna-se importante, uma vez que grande parte dos excipientes, que estão disponíveis no mercado, não apresenta características de compressão direta, não podendo ser aplicado o processo de compressão direta. Na granulação por via húmida, o líquido de humedecimento mais usado é a água, bem como outros solventes orgânicos voláteis (etanol), isolados ou contendo substâncias aglutinantes. Para se proceder a esta técnica, os formuladores utilizam preferencialmente os granuladores de alta velocidade e o leito fluidizado.

Os *pellets* representam aglomerados de partículas sólidas com formato esférico, podendo ser fabricados por diferentes processos, nomeadamente:

- ❖ Extrusão/Esferonização – Esta tecnologia de processamento é simples e rápida, onde as matérias-primas são forçadas a passar através de uma fileira, resultando num produto de tamanho, forma e densidade uniformes (Raimundo, 2011). Embora o seu produto final seja constituído por grânulos esféricos individualizados, difere do processo de granulação relativamente ao tratamento dado aos pós da substância ativa e excipientes (Déo, 2009). Esta metodologia envolve quatro operações básicas realizadas na seguinte sequência: preparação da massa, extrusão, esferonização e secagem (Dash *et al.*, 2012).
 - a. Mistura seca de todos os constituintes da formulação: é feita para obter uma dispersão homogénea em pó, podendo ser usados diferentes tipos de misturadores, como o misturador planetário.
 - b. Dispersão de pó: preparação de uma massa suficientemente plástica para a extrusão. Esta etapa é semelhante à de humedecimento dos pós no método de granulação por via húmida, mas neste caso o ponto de humedecimento é determinado pelo comportamento da massa húmida durante a operação de extrusão.

- c. **Extrusão:** etapa em que se aplica uma pressão à massa preparada na etapa anterior, até que a mesma flua através da abertura do extrusor (como pode ser observado na Figura 6), com o objetivo de determinar o tamanho final dos *pellets*. Nesta etapa, a massa húmida passa através do extrusor para formar partículas, em forma de haste, com um diâmetro uniforme. O produto extrudado deve apresentar suficiente plasticidade para se deformar, mas não tanto ao ponto das partículas extrudadas conseguirem aderir a outras partículas aquando do processo de esferonização.
- d. **Esferificação:** etapa que permite reunir as partículas em forma de haste e dar-lhes uma forma esférica. O instrumento utilizado é chamado de esferonizador. O produto extrudido é rodado a uma velocidade mais elevada por uma placa de atrito que rompe as partículas em forma de haste em partículas mais pequenas e arredondadas.
- e. **Secagem:** etapa necessária para que os *pellets* sejam secos, podendo realizar-se à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada.
- f. **Blindagem:** etapa que permite uma distribuição uniforme do tamanho dos *pellets*.

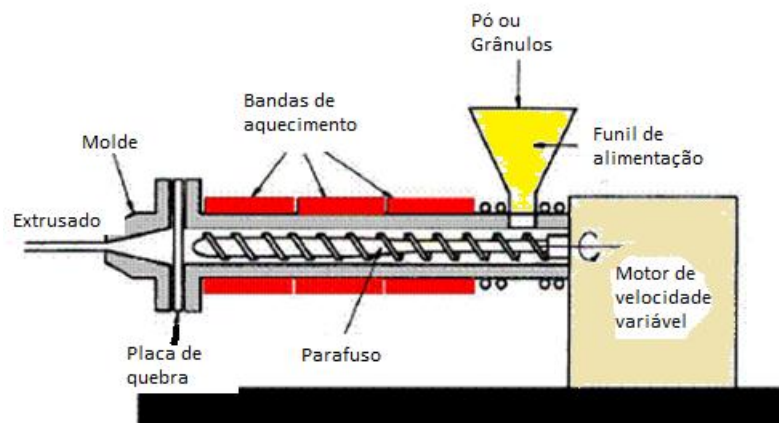


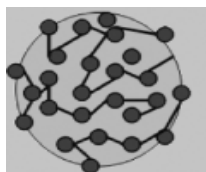
Figura 6 – Extrusor [adaptado de Monografias.com, 2012)].

Os minicomprimidos, comprimidos com diâmetro igual ou inferior a 3 mm, são geralmente preparados por dois processos tecnológicos diferentes (Zerbini e Ferraz, 2011):

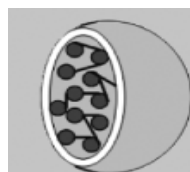
- ❖ Granulação por via húmida ou granulação por via seca – Estes métodos são, na maioria das vezes, aplicados para a obtenção de doses maiores, transformando a mistura de pós em granulados, que apresentam melhores propriedades de fluxo e compressão que os pós;
- ❖ Compressão direta - Processo indicado para a obtenção de comprimidos com dose inferior a 50 mg, requerendo máquinas de comprimir adaptadas com punções específicos. O diâmetro reduzido da matriz exige um controlo rigoroso do tamanho máximo das partículas. Os excipientes usados nas formulações devem também apresentar um diâmetro bem definido, reduzindo as eventuais variações no processo.

As micropartículas são partículas cujo diâmetro é igual ou superior a 1 μm . Esta terminologia engloba dois subtipos de partículas: as microesferas e as microcápsulas (Figura 7) (adaptado de (Lourenço, 2006):

- ❖ Microesferas são sistemas cuja substância ativa se encontra dispersa homogeneamente no interior da matriz polimérica;
- ❖ Microcápsulas são sistemas reservatório constituídos por uma região central, denominada de núcleo, onde se encontra a substância ativa, e por um material de revestimento que circunda a cavidade interna.



Microesferas



Microcápsulas

Figura 7 - Esquema ilustrativo diferenciando os tipos de micropartículas: microesferas - matriz polimérica e microcápsulas - cápsulas com parede polimérica e cavidade oca ou aquosa [adaptado de (Coimbra, 2010)].

A literatura reporta ainda a distinção entre microcápsulas polinucleares e mononucleares, conforme o núcleo esteja ou não dividido no interior da partícula revestida. Adicionalmente, as microesferas podem ser homogêneas ou heterogêneas, conforme a substância ativa se encontre no estado molecular (dissolvido) ou na forma de partículas (suspensão) respetivamente (Figura 8) (Silva *et al.*, 2003).

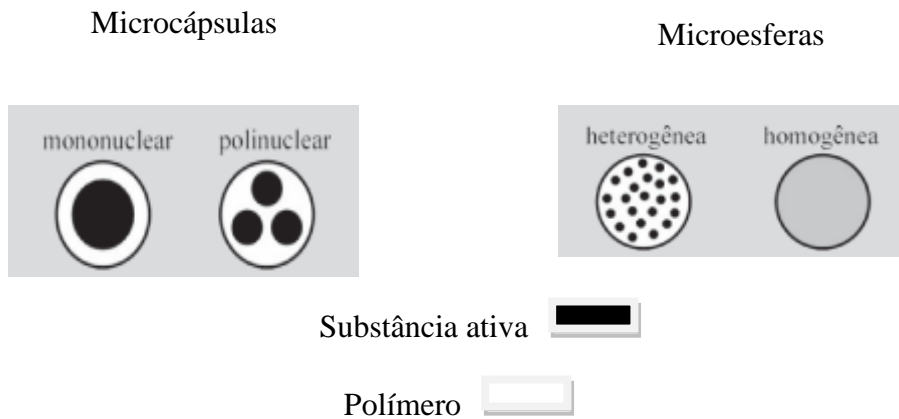


Figura 8 - Modelo da estrutura dos diferentes tipos de micropartículas [adaptado de (Silva *et al.*, 2003)].

As micropartículas podem ser obtidas por diversas técnicas, entre as quais (Silva *et al.*, 2003):

- **Técnicas de revestimento** que incluem: o revestimento clássico em turbina de drageamento, a centrifugação e a fluidização.

No revestimento clássico são empregues turbinas de drageamento aquecidas, em que os fármacos, no estado sólido, sofrem rotação e, sobre os quais, é nebulizado ou vertido o material de revestimento fundido ou dissolvido.

No revestimento por centrifugação é utilizada uma força centrífuga para lançar as partículas do fármaco contra massas poliméricas presentes nos múltiplos orifícios de uma centrífuga rotativa. Os fármacos encapsulados formam microcápsulas, sendo, posteriormente, endurecidas pelo ar ou por um agente de endurecimento. O revestimento de pequenas partículas permite obter um perfil de libertação mais adequado comparativamente ao obtido com comprimidos revestidos, além de ser possível produzir vários lotes de

micropartículas com diferentes espessuras de revestimento e misturá-los para conseguir diferentes perfis de libertação controlada.

Na fluidização ou processo de Wurster, as partículas sólidas de fármaco são suspensas numa corrente de ar quente ascendente formando um leito fluidizado. As partículas são revestidas por nebulização de uma solução do polímero, como éteres da celulose, pectina e polimetacrilatos. Esta técnica exige, normalmente, a utilização de uma quantidade significativa de substância ativa, mas permite obter um revestimento de espessura mais uniforme do que o revestimento clássico. Pelo risco de explosão na câmara fluidizante, podem surgir problemas com os solventes orgânicos inflamáveis.

- **Nebulização, *spray-chilling* e *spray-desolvation*:** Na nebulização ou *spray-drying*, o fármaco é disperso ou dissolvido numa solução orgânica ou aquosa do polímero e o sistema é nebulizado numa corrente de ar quente. Após a evaporação do solvente, as micropartículas secas são recuperadas. Trata-se de uma técnica simples, rápida, permitindo obter o produto final sem necessidade de recorrer a lavagens para isolar as micropartículas ou eliminar resíduos de solventes. Esta técnica apresenta como inconveniente o uso de calor, capaz de afetar as propriedades dos polímeros e dos fármacos termossensíveis. Os fatores de formulação que podem influenciar as características das micropartículas são: a concentração em polímero, a temperatura e a velocidade de alimentação do sistema.

De modo idêntico, na técnica de *spray-chilling* ou *spray-congealing*, o fármaco dissolvido ou disperso num veículo fundido é nebulizado numa corrente de ar frio, o que provoca a solidificação do veículo e a formação das micropartículas. Tal como a nebulização, esta técnica é rápida e ocorre numa só etapa. Adicionalmente, apresenta a vantagem de não envolver a utilização de água ou de solventes orgânicos.

- A técnica de *spray-desolvation* também recorre à utilização de um nebulizador. Baseia-se na solubilidade/miscibilidade do solvente do polímero num não-solvente (meio de suspensão, como por exemplo óleo). O solvente com o polímero dissolvido é nebulizado, sob a forma de gotas, para a superfície do não-solvente obtendo-se partículas sólidas. Deste modo, esta técnica também não utiliza o aquecimento para a evaporação do solvente, tal

como na nebulização (*spray-drying*). Este método é aplicável a fármacos sensíveis ao calor, mesmo a baixas temperaturas ou por períodos curtos, como por exemplo alguns peptídeos e proteínas, tendo sido utilizados como polímeros o álcool polivinílico (PVA), ácido poliláctico (PLA) e ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA).

- **Coacervação ou separação de fases:** consiste na obtenção, a partir de uma solução contendo uma macromolécula dispersa, de duas fases líquidas imiscíveis - uma fase de coacervado, em que a macromolécula está presente numa concentração elevada, e uma fase de equilíbrio, em que a mesma está numa concentração baixa. Se está presente apenas uma única macromolécula, este processo é designado por coacervação simples. Quando estão presentes duas ou mais moléculas de carga oposta é referido como coacervação complexa. A coacervação simples é induzida por uma alteração de condições que causam a dessolvatação da macromolécula, como a adição de um não-solvente ou alterações da temperatura, promovendo as interações macromolécula-macromolécula em detrimento das interações macromolécula-solvente. A coacervação complexa é induzida através da criação de forças eletrostáticas entre as macromoléculas, como por exemplo, as interações gelatina-goma arábica, Carbopol[®]-gelatina, pectina-gelatina, gelatina-gelatina e carboximetilcelulose sódica-gelatina. A deposição do coacervado em torno de pequenas partículas insolúveis no líquido de equilíbrio conduz à formação das microcápsulas.
- **Extrusão/Solidificação:** o material do núcleo na forma líquida, fundido ou em solução, é lançado através do orifício de um tubo fino ou seringa para formar microgotas, cujo tamanho depende do diâmetro do orifício e da velocidade de saída do material. As gotas contêm o material de revestimento ou este é adicionado quando as gotas caem ou são injetadas. A solidificação do material de revestimento pode ocorrer por evaporação do solvente, difusão do solvente ou reação química.

- **Emulsificação/Solidificação:** formação prévia de uma emulsão, cuja fase interna, na forma de microgotas, é solidificada para originar as micropartículas. A emulsificação pode ser direta ou indireta, ocorrendo, neste último caso, uma inversão de fases.

3. Estudos com sistemas multiparticulados sólidos orais

As várias vantagens associadas a estes sistemas, referidas anteriormente, constituem a razão do elevado interesse dos tecnologistas por este tipo de administração. Este interesse traduz-se nos diversos trabalhos científicos recentemente publicados com sistemas multiparticulares sólidos, os quais veicularam fármacos pertencentes a diversas classes farmacológicas, como por exemplo anti-hipertensivos, antidepressivos, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), hipoglicemiantes, e com diferentes propriedades em termos de solubilidade.

A Tabela 2 apresenta um resumo dos estudos mais relevantes publicados recentemente com sistemas multiarticulados sólidos.

Tabela 2 - Estudos recentes com sistemas multiparticulados sólidos.

Fármaco	Sistema multiparticulado	Resultados	Referência
Cetoprofeno	<i>Pellets</i>	- Menor probabilidade de obstrução da válvula ileocecal	(Alencar, 2014)
Oximetrina	<i>Pellets</i>	- Aumento da biodisponibilidade em coelhos - Redução do risco de efeitos secundários relacionados com úlceras	(Piao <i>et al.</i> , 2013)
Mesalazina	Minicomprimidos	- Libertação do fármaco a pH específico	(Souza <i>et al.</i> , 2013)
Lornoxicam	Minicomprimidos	- Libertação retardada do fármaco (cronoterapia) adequada à artrite reumatóide	(Hadi <i>et al.</i> , 2015)

Claritromicina	Grânulos flutuantes	- Facilita a erradicação da <i>Helicobacter pylori</i>	(Aoki <i>et al.</i> , 2015)
Omeprazol	Minicomprimidos	- Liberação controlada dependente do pH	(Filho <i>et al.</i> , 2014)
Aciclovir	Micropartículas	- Permite ultrapassar as limitações dos fármacos com tempo de meia vida biológica curto, baixa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade	(Reolon <i>et al.</i> , 2013)
Cloridrato de propanolol	<i>Pellets</i>	- Proporciona um atraso de 4 horas na liberação do fármaco após a sua administração; - Nível plasmático máximo ocorra nas primeiras horas da manhã, quando o doente está em maior risco problemas cardiovasculares (cronoterapia)	(Harmon, 2013)
Verapamil	<i>Pellets</i>	- Liberação independente do pH, pela adição de diversos ácidos orgânicos como ajustadores de pH	(Padhee <i>et al.</i> , 2011)

4. Tecnologia e produtos multiparticulados comercializados

A indústria farmacêutica tem estado muito focada no desenvolvimento e comercialização de medicamentos de libertação pulsátil que contemplem as necessidades no tratamento de várias doenças (como por exemplo, asma brônquica, hipertensão, doença reumática e enfarte agudo do miocárdio), bem como para o controlo das funções corporais (tais como, pressão arterial ou níveis de várias hormonas como aldosterona, renina e cortisol), influenciadas pelos ritmos circadianos. Este mecanismo de libertação pulsátil consiste na libertação do fármaco no modelo programado, ou seja, no momento apropriado e no local de ação apropriado. O sistema farmacêutico pode controlar o tempo de retardamento da libertação independente dos fatores ambientais (e.g. pH, enzimas e motilidade gastrointestinal). O princípio deste sistema de libertação consiste numa libertação não constante de fármaco, ocorrendo de forma sequencial, num momento específico, podendo ser dividido em dois tipos (Labs, 2008-2015): sistemas de libertação controlados pelo tempo e sistemas de libertação específicos para o local de ação, proporcionando uma entrega espacial e temporal específica. Vários sistemas multiparticulados, empregando diferentes tecnologias, têm sido desenvolvidos com base neste perfil de libertação, incluindo: EURAND MINITABS[®], CODAS[®], PRODAS[®], SODAS[®], DIFFUCAPS[®], OROS[®] (Labs, 2008-2015).

EURAND MINITABS[®] (Figura 9) - São minicomprimidos com cerca de 2 mm de diâmetro e com forma cilíndrica. Estes comprimidos podem conter materiais que são capazes de formar geles em ambientes aquosos, podendo modificar o perfil de libertação do fármaco. Os comprimidos podem também ser revestidos por membranas de polímeros sensíveis ao pH ou por polímeros que demoram algum tempo até se dissolver, permitindo que o local ou o tempo no qual a substância ativa é libertada no organismo possa ser controlado. Estes comprimidos possuem as vantagens dos sistemas multiparticulados, podendo ser introduzidos em cápsulas de gelatina dura. Como resultado, os produtos podem ser desenvolvidos com o objetivo de permitir dois ou mais perfis de libertação numa única cápsula. Outra vantagem destes sistemas é a capacidade de incorporar uma elevada quantidade de fármaco em comparação com a massa total da forma farmacêutica (NS Dey, 2008; Technologies, 2014; Dey *et al.*, 2008).

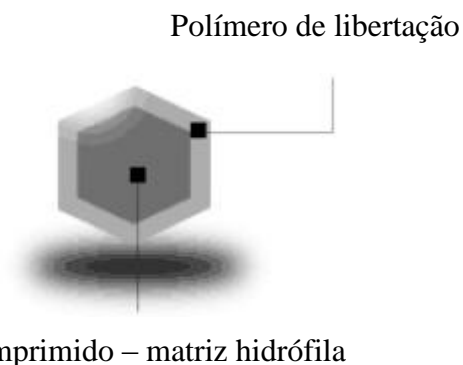


Figura 9 - Tecnologia EURAND MINITABS[®] [adaptado de (Technologies, 2014)].

PRODAS[®] (Figura 10): composto por diversos minicomprimidos de libertação modificada numa cápsula de gelatina. Trata-se de um sistema representativo de ambas as tecnologias (i.e. sistema multiparticulado e matriz hidrófila) e, por conseguinte, proporciona as vantagens de ambos os sistemas de veiculação na forma de dosagem única. Geralmente, os minicomprimidos de libertação modificada têm tamanhos entre 1,5 a 4 mm de diâmetro. Desta forma, minicomprimidos com diferentes velocidades de libertação podem ser combinados para obter perfis de libertação apropriados. Estas combinações podem consistir numa libertação imediata, libertação retardada e/ou controlada. É ainda possível incluir diferentes minicomprimidos, cada um independentemente formulado, com o objetivo de libertar o fármaco em vários locais e/ou locais específicos do trato gastrointestinal, ou incorporar minicomprimidos de vários tamanhos para que se consiga empacotar uma maior quantidade de fármaco (Patwekar e Baramade, 2012)



Figura 10 - Tecnologia PRODAS[®] [adaptado de (Technologies, 2014)].

OROS[®] (Figura 11): Este sistema utiliza o mecanismo osmótico para que se dê uma libertação modificada e pré-programada dos fármacos ao nível trato gastrointestinal. Estes sistemas osmóticos utilizam o princípio da pressão osmótica para a libertação dos fármacos. O perfil de libertação do fármaco é independente do pH e de outros parâmetros fisiológicos. O sistema é composto por dois compartimentos (recipiente e tampa). Quando o sistema é aberto, a água penetra no agente osmótico e a hidratação leva à sua expansão, a qual exerce uma força motriz contra o rebordo do recipiente do medicamento. Os dois compartimentos são separados um do outro por deslizamento. Existem dois tipos de cápsulas: com paredes inalteráveis ou com paredes moldáveis. Depois da separação, o recipiente contendo o fármaco é exposto ao ambiente fluido, podendo fornecer a totalidade da dose (Patwekar e Baramade, 2012).

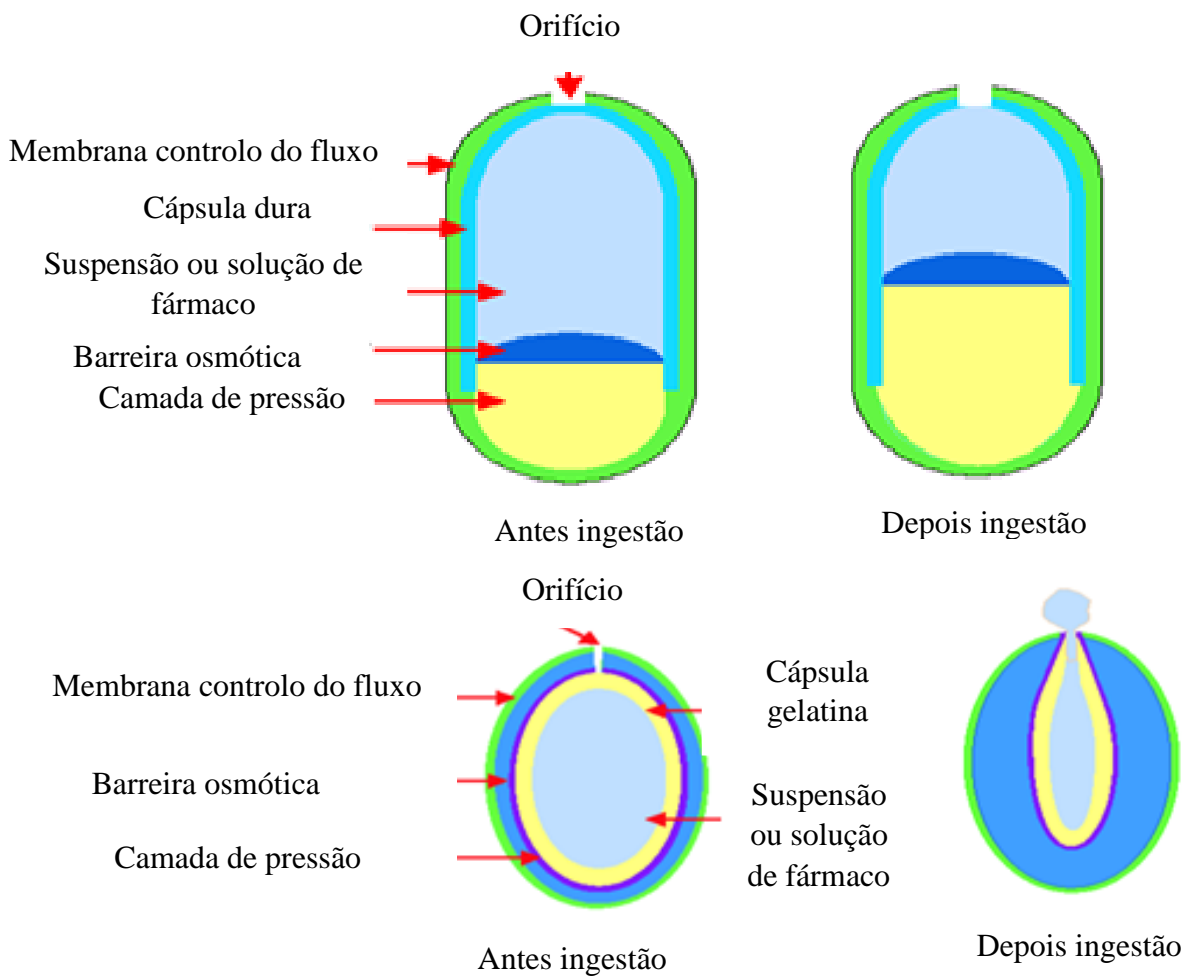


Figura 11 - Tecnologia OROS[®] [adaptado de (Labs, 2008-2015)].

CODAS[®] (Figura 12): é um sistema multiparticulado indicado para fármacos administrados ao deitar, por proporcionar um atraso de 4-5 horas na libertação do fármaco. Este atraso deve-se à existência de um polímero não entérico, responsável pelo controlo da libertação. Este polímero resulta de uma mistura de polímeros insolúveis e solúveis (geralmente derivados do álcool polivinílico) em água. Quando a água proveniente do trato gastrointestinal contacta com os grânulos revestidos com polímero, o polímero solúvel em água dissolve-se gradualmente e o fármaco difunde-se através dos seus poros. O polímero insolúvel continua a agir como uma barreira para manter a libertação da substância ativa controlada. A velocidade de libertação é independente do pH, posição corporal e alimentação. Esta tecnologia pode ser utilizada para libertar a substância ativa após um atraso pré-determinado (Patwekar e Baramade, 2012).



Figura 12 - Tecnologia CODAS[®] [(Labs, 2008-2015)].

DIFFUCAPS[®] (Figura 13): tecnologia mais popular e versátil para a cronoterapia (i.e. administração de fármacos dentro do organismo segundo o ciclo circadiano). É constituída por um sistema multiparticulado de unidades que contêm o fármaco, contendo várias camadas de fármaco, excipientes e polímeros que o libertam de forma controlada. Este sistema de administração de fármaco de forma cronotrópica destina-se a proporcionar um perfil de concentração plasmática-tempo que muda de acordo com a necessidade fisiológica durante o dia, isto é, imitando o ritmo circadiano e gravidade/manifestação de uma determinada doença, tal como acontece nas doenças cardiovasculares (e.g. hipertensão arterial) (Patwekar e Baramade, 2012).

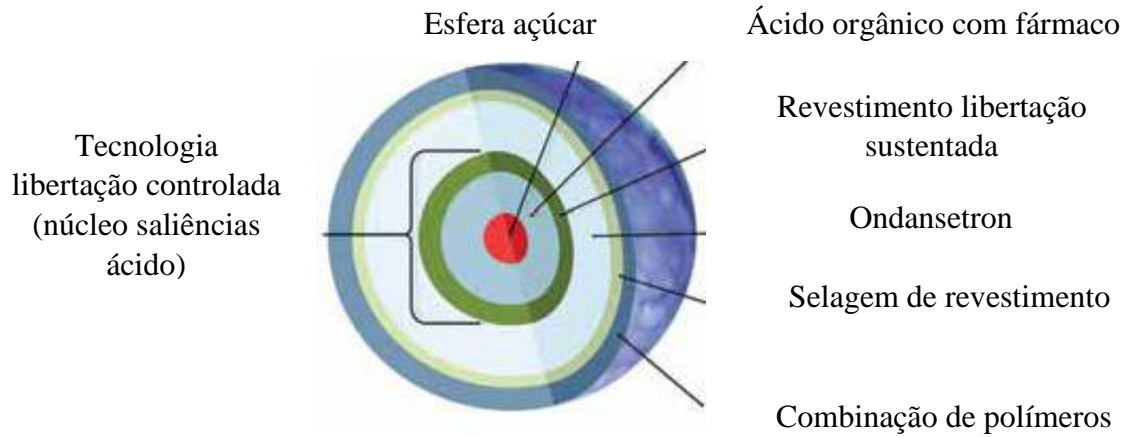


Figura 13 - Tecnologia DIFFUCAPS[®] [adaptado de (Labs, 2008-2015)].

SODAS[®] (Figura 14): tecnologia multiparticulada que permite a produção de formas de dosagem personalizadas e responde diretamente às necessidades medicamentosas individuais dos doentes. Pode proporcionar um certo número de perfis de liberação adaptados, incluindo uma liberação bifásica, por exemplo, uma liberação imediata seguida de liberação prolongada do fármaco para dar origem a um rápido início de ação, que possa ser mantido durante um período de 24 horas. Alternativamente, o cenário oposto pode ser obtido quando a liberação do fármaco é atrasada por uma série de horas (NS Dey, 2008; Research, 2012; Dey *et al.*, 2008).

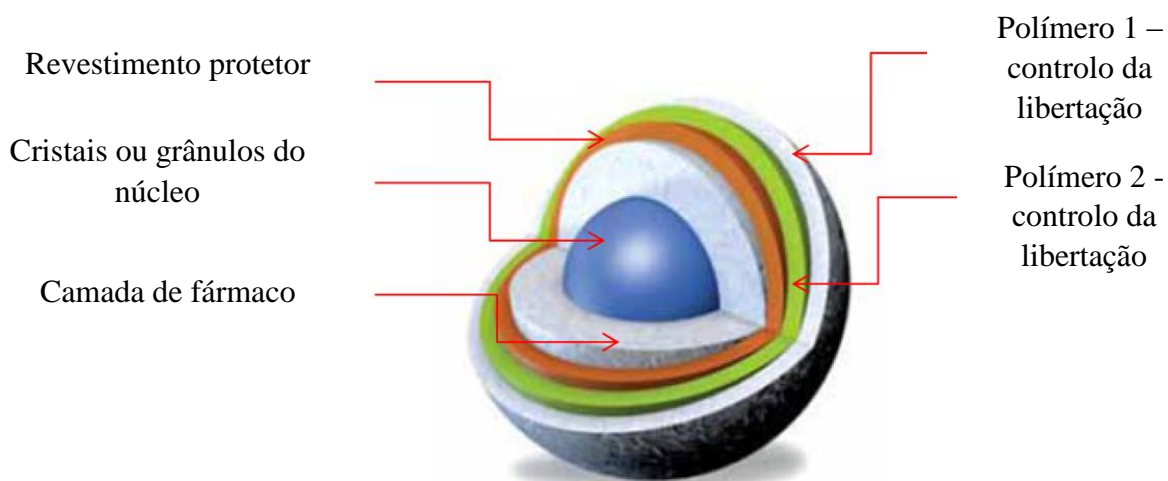


Figura 14 - Tecnologia SODAS[®] [adaptado de (Research, 2012)].

IPDAS[®] (Figura 15): tecnologia que foi desenvolvida para melhorar a tolerabilidade gástrica de fármacos potencialmente irritantes ou ulcerosos, tais como os AINEs. Este sistema apresenta uma libertação controlada de esferas de alta densidade que são comprimidas numa forma de comprimido. Os grânulos podem ser fabricados por meio de técnicas, tais como a extrusão/esferonização, e a libertação controlada pode ser conseguida através da utilização de diferentes sistemas de polímeros para revestir os grânulos. Uma vez ingerido, rapidamente se desintegra e os grânulos que contêm o fármaco dispersam-se no estômago, que conseqüentemente passam para o duodeno de uma forma controlada e gradual, independente do estado alimentar. A libertação da substância ativa a partir das subunidades ocorre por um processo de difusão através da membrana polimérica (NS Dey, 2008; Publications, 2013; Dey *et al.*, 2008).



Figura 15 – Tecnologia IPDAS [(Dey *et al.*, 2008)].

ORBEXA[®] (Figura 16): tecnologia que permite a incorporação de uma elevada quantidade de fármaco e é adequada para produtos que requerem granulação. Esta tecnologia produz grânulos que são de tamanho e de densidade controlados, usando

técnicas de granulação, extrusão e/ou esferificação. Este processo é único, na medida em que permite uma maior dose de fármaco do que os outros sistemas, é flexível e é adequado para incorporar substâncias sensíveis, tais como as enzima (Dey *et al.*, 2008)

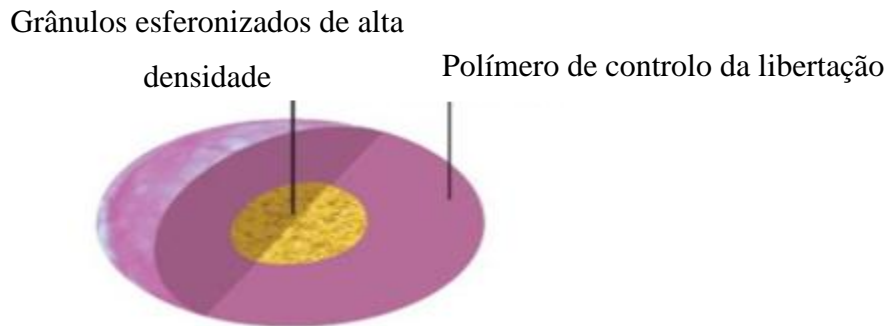


Figura 16 - Tecnologia ORBEXA® [adaptado de (Labs, 2008-2015)].

Outros sistemas farmacêuticos menos comuns, mas também utilizados incluem:

PELTAB®: sistema que utiliza *pellets* ou cristais de fármaco revestidos de polímeros, que são comprimidos em comprimidos. A fim de proporcionar uma libertação controlada é utilizado um polímero insolúvel em água para revestir os grânulos de fármaco ou cristais, resistindo à ação de fluidos no trato gastrintestinal. Esta tecnologia incorpora um polímero com um revestimento forte, o qual permite que não exista quebra significativa dos comprimidos (Dey *et al.*, 2008).

MULTIPART®: consiste num comprimido transportador para a libertação controlada de grânulos ou *pellets* através do trato gastrintestinal que preserva a integridade e as propriedades de libertação dos grânulos. A distribuição destes é desencadeada pela desintegração do comprimido no estômago. Pode ser ativada pelo pH ou pode ocorrer libertação por um mecanismo de osmose (Dey *et al.*, 2008).

MACROCAP[®]: consiste na liberação imediata de grânulos produzidos por técnicas de extrusão ou “*pelletization*” e revestidos com polímeros utilizando várias técnicas de revestimento. Os grânulos revestidos são encapsulados em cápsulas de gelatina dura. A liberação da substância ativa ocorre por difusão associada à bioerosão ou por osmose através da superfície da membrana. O mecanismo de liberação pode ser ativado pelo pH ou independente do pH (Dey *et al.*, 2008).

InnoHerb : esta tecnologia é utilizada para o revestimento dos grânulos no interior da cápsula. O sistema multiparticulado é constituído por *pellets* ou esferas contendo fitoterápicos. O revestimento especial para cada extrato seco de planta contém qualidade superior ao padronizado, que assegura a eficácia e a segurança da membrana semipermeável, melhora a estabilidade, mascara o sabor e/ou o odor e oferece uma proteção a nível gástrico, assim como, promove a liberação controlada das substâncias ativas, aumento da biodisponibilidade e melhor absorção (Dey *et al.*, 2008).

EGALET[®]: foi pioneira em relação às tecnologias de liberação controlada de fármacos através da erosão gradual de um minicomprimido. Foi projetada para prevenir adulterações, para evitar a fácil extração e impedir o abuso de medicamentos mastigáveis e injetáveis. Pode ser produzida uma variedade de formulações de liberação alterando-se a composição do reservatório e da matriz. A tecnologia oferece um perfil farmacocinético previsível e adaptado e o sistema é composto por três compartimentos: parte de revestimento, matriz e compartimento de atraso. O fármaco encontra-se na camada interior (centro da matriz), estando as camadas exteriores a proporcionar um atraso predeterminado na liberação do fármaco (Labs, 2008-2015).

PULSYS[™]: é um comprimido que se encontra comprimido e que contém *pellets* desenhados para libertar o fármaco em diferentes regiões do trato gastrointestinal de um

modo pulsátil. A forma de dosagem é composta por vários tipos de *pellets* de diferentes perfis de libertação que são combinados numa proporção de forma a produzir uma escala constante nos níveis plasmáticos do fármaco no início do intervalo de toma. O seu objetivo consiste em aumentar a janela do tempo de absorção e oferecer melhor biodisponibilidade (Labs, 2008-2015).

Na Tabela 3 estão resumidos algumas aplicações dos diferentes sistemas referidos anteriormente para a veiculação específicas de fármacos:

Tabela 3 - Aplicação dos diferentes sistemas para veiculação específica de fármacos
[adaptado de (Labs, 2008-2015)].

Tecnologia	Mecanismo	Fármaco	Atividade farmacológica
CODAS [®]	Multiparticulado dependente do pH	Verapamil HCl	Anti-hipertensor
EGALET [®]	Erosão	Morfina e codeína	Analgésico
Diffucaps [®]	Multiparticulado	Entacapona	Bloqueador dos canais de cálcio

Diffucaps [®]	Multiparticulado	Verapamil HCl, propranolol HCl	Anti-hipertensor
OROS [®]	Osmótico	Paliperidona	Antipsicótico
OROS [®]	Osmótico	Metilfenidato	Antipsicótico
OROS [®]	Osmótico	Nifedipina	Anti-hipertensor
Pulsincap [®]	Cápsula insolúvel em água com revestimento entérico	Metronidazol	Anti-infecciosos
PULSYS [™]	<i>Pellets</i> com diferentes perfis de libertação	Amoxicilina	Antibiótico
SyncroDose [®]	Libertados em diferentes locais do trato gastrointestinal	Zaleplon	Hipnótico

Three dimensional printing®	Sistema regularizado exteriormente	Diclofenac sódio	de	Anti-inflamatório
-----------------------------	------------------------------------	------------------	----	-------------------

5. Aplicações em Pediatria

É importante salientar que as crianças não são pequenos adultos, facto a ter em conta na preparação/desenvolvimento e uso de medicamentos. Desta forma, torna-se necessário estabelecer uma relação entre a adequação e/ou aceitabilidade da forma farmacêutica com a idade (Thomson *et al.*, 2009).

Tal como já foi referido anteriormente, a via preferida para a administração de medicamentos é a oral. Para a população pediátrica esta situação mantém-se. De acordo com esta consideração, e especialmente nas crianças pequenas (mais ou menos até aos 6 anos de idade), as formulações líquidas são as mais usadas, porque os comprimidos são consideradas como não sendo a forma farmacêutica mais adequada, pelo facto de serem de difícil deglutição em idades tão pequenas. No entanto, o uso de xarope apresenta importantes desvantagens, tais como a instabilidade química, física ou microbiana, questões de sabor, não ser possível modular a libertação e de dosagem fiável (Klingmann *et al.*, 2013).

Vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos nesta área. Um desses estudos propôs a hipótese de que as crianças aceitariam melhor uma formulação líquida do que minicomprimidos sólidos (Klingmann *et al.*, 2013). Surpreendentemente, os autores descobriram que a aceitação dos minicomprimidos, definida como a deglutição imediata ou mastigar primeiro com subsequente engolir, era superior ou pelo menos igual à do xarope. As crianças muito pequenas (6-12 meses) foram perfeitamente capazes de engolir os minicomprimidos, podendo mesmo aceitá-los melhor do que a formulação líquida doce. Algumas crianças, com idade entre os 2 e os 4 anos, mastigaram os comprimidos antes de os engolir, mas ainda assim conseguiram aceitá-los muito bem. A taxa de aceitação dos minicomprimidos em diferentes grupos etários foi muito maior do que o esperado. Esta forma de dosagem parece ser uma alternativa muito promissora em comparação com as formulações líquidas e podem ser usados na terapêutica pediátrica para idades muito mais precoces do que o previsto anteriormente (Spomer *et al.*, 2012).

Outro estudo elaborado nos Países Baixos, teve como objetivo investigar a aceitabilidade e a preferência entre quatro formulações orais (xarope, pó, comprimidos e

suspensão) em 148 crianças com idade pré-escolar. Todas as formulações foram bem aceites, sendo os comprimidos a preferida pelo painel de avaliadores (Riet-Nales *et al.*, 2012).

No entanto, a aptidão para o uso pediátrico deve ser demonstrada por diversos estudos científicos de aceitabilidade. Segundo (Stoltenberg e Breitzkreutz, 2011), as formulações de desintegração oral deverão ser a forma de dosagem oral sólida mais promissora, para uso pediátrico no futuro.

III. Perspetivas futuras e conclusões

Nos últimos anos, a Indústria Farmacêutica tem tido uma maior preocupação em inovar os sistemas farmacêuticos já existentes com a finalidade de alterar as formas convencionais e formular sistemas farmacêuticos de libertação modificada.

As tecnologias que permitem a incorporação de moléculas de fármacos num novo sistema de libertação têm tido um longo caminho a nível comercial e, muito possivelmente, dentro de pouco tempo existirão muitas mais no mercado, uma vez que estas apresentam importantes vantagens para o doente.

Conforme referido anteriormente, segundo Stoltenberg e Breitreutz, 2011, as formulações de desintegração oral deverão ser a forma de dosagem oral sólida mais promissora, para uso pediátrico no futuro.

Ao longo dos anos tem-se procurado encontrar a forma farmacêutica ideal, capaz de disponibilizar o fármaco de acordo com as necessidades terapêuticas, durante um período de tempo adequado. Embora esses objetivos estejam praticamente concretizados, os trabalhos de investigação nesta área têm contribuído para desenvolver formulações cada vez mais eficazes, a um preço cada vez mais acessível, e como exemplo surgem diversas tecnologias disponíveis atualmente no mercado para modular a libertação dos fármacos: Diffucaps[®], Geomatrix[®], entre muitos outros.

IV. Bibliografia

- Alencar, R. G. (2014). *Desenvolvimento de comprimidos contendo pellets revestidos para liberação cólon específica de cetoprofeno*, Goiânia, Universidade Federal de Goiás.
- Aoki, H., Iwao, Y., Mizoguchi, M., *et al.* (2015). Clarithromycin highly-loaded gastro-floating fine granules prepared by high-shear melt granulation can enhance the efficacy of Helicobacter pylori eradication. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 92, pp. 22-27.
- Coelho, P. M. B. S. (2007). *Desenvolvimento de Formulações de Liberação Modificada de Ranitidina*, Porto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- Coimbra, P. M. A. (2010). *Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural*, Coimbra, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.
- Couto, A. G., Ortega, G. e Petrovick, P. R. (2000). Granulação. *Caderno de Farmácia*, 16, pp. 13-20.
- Dash, V., Behera, S. K., Agarwal, R., *et al.* (2012). Pelletization Technique in Drug Delivery System. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9 (1), pp. 7.
- Déo, S. C. (2009). *Desenvolvimento de Sistema Multiparticulado Contendo Péletes de Mesalazina Revestidos com Derivado Metacrílico*, Paraná, Universidade Federal do Paraná.
- Dey, N. S., Majumdar, S. e Rao, M. E. B. (2008). Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (3), pp. 9.
- Ferrari, P. C. (2011). *Sistemas multiparticulados revestidos para liberação colônica de metronidazol*, São Paulo, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
- Filho, V. J. T., Andrezza, I. T., Sato, M. E. O., *et al.* (2014). Development of a multiparticulate system containing enteric-release mini-tablets of omeprazole. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, pp. 505-511.
- Gandhi, B. e Baheti, J. (2013). Multiparticulates Drug Delivery Systems: A Review. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 2, pp. 7.

- Hadi, M. A., Raghavendra, N. G. e Srinivasa, A. (2015). Formulation and evaluation of mini-tablets-filled-pulsincap delivery of lornoxicam in the chronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, pp. 185-193.
- Harmon, T. M. (2010). Optimizing Oral Drug Delivery with Multiparticulate Technology [Em linha]. Disponível em <http://www.worldbusinessjournals.com/Pharmaceutical/PDF/Eurand.pdf> [Consultado em 4-5-2015]
- Infarmed (2008). *Farmacopeia Portuguesa 9.0*, Lisboa, Ministério da Saúde.
- Infarmed (2009). Autorização de introdução no mercado [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO [Consultado em 24-5-2015]
- Jato, V. (2000). *Tecnologia Farmaceutica*. Vol 1, Ed. Síntesis.
- Kasbaum, F. E. (2010). *Desenvolvimento de Comprimidos de Liberação Prolongada Contendo Dapsona Para o Tratamento da Hanseníase, Goiânia*, Universidade Estadual de Goiás.
- Klingmann, V., Spomer, N., Lerch, C., et al. (2013). Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children. *The Journal of Pediatrics*, 163 (6), pp. 6.
- Labs, P. E. (2008-2015). Recent Advance In Pulsatil Drug Delivery System [Em linha]. Disponível em <http://www.pharmatutor.org/articles/recent-advance-pulsatile-drug-delivery-system?page=0,1> [Consultado em 24-4-2015]
- Liberal, J. P. M. (2008). *Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais de dupla camada contendo paracetamol*, Porto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- Lopes, C. M. (2006). *Libertação de Ibuprofeno em Sistemas Matriciais Sólidos Contendo Ibuprofeno*, Porto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- Lopes, J. R. T. (2012). *Novos Sistemas Terapêuticos para Administração Oral*, Porto, Faculdade Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
- Lourenço, V. A. (2006). *Desenvolvimento e avaliação de micropartículas de quitosana para a veiculação de dimetilaminoetanol (DMAE) na pele*, São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

- Monografias.Com (2012). Procesos de Polipropileno [Em linha]. Disponível em <http://www.monografias.com/trabajos79/procesos-polipropileno/procesos-polipropileno2.shtml> [Consultado em 1-6-2015]
- Mota, J. (2010). *Matrix - and Reservoir - Type Oral Multiparticulate Drug Delivery Systems*, Berlim, Faculdade de Farmácia da Universidade de Berlim.
- Nobusa, A. L. (2010). *Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada*, São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
- Ns Dey, S. M. A. M. R. (2008). Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (3), pp. 9.
- Padhee, K., Chowdhary, K. A., Pattnaik, S. N., et al. (2011). Design and development of Multiple-Unit, Extended release drug delivery system of Verapamil HCL by Pelletization Technique. *International Journal of Drug Development & Research*, 3, pp. 8.
- Pahwa, R., Seema, N., Garg, R., et al. (2011). Formulation and Evaluation of Floating Multiparticulate Drug Delivery System of Glipizide. *Pelagia Research Library*, 2 (5), pp. 11.
- Patel, P. B. e Dhake, A. S. (2011). Multiparticulate approach: an emerging trend in colon specific drug delivery for Chronotherapy. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01 (05), pp. 5.
- Patwekar, S. L. e Baramade, M. K. (2012). Controlled Release Approach to Novel Multiparticulate Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, pp. 7.
- Pezzini, B. R., Silva, M. A. S. e Ferraz, H. G. (2007). Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, pp. 12.
- Piao, H., Liu, S., Piao, H., et al. (2013). Development of an osmotically-driven pellet coated with acrylic copolymers (Eudragit® RS 30 D) for the sustained release of oxymatrine, a freely water soluble drug used to treat stress ulcers (I): in vitro and in vivo evaluation in rabbits. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39, pp. 1230-1237.
- Prista, L. N., Alves, A. C., Morgado, R., et al. (2003). Formas Farmacêuticas obtidas por divisão mecânica. *Tecnologia Farmacêutica*, 1, pp. 199 - 584.

- Publications, I. S. (2013). Recent Techniques For Oral Time Controlled Pulsatile Technology [Em linha]. Disponível em <https://ispub.com/IJTWM/8/1/4313> [Consultado em 30-5-2015]
- Raimundo, A. C. P. C. M. (2011). *Produção de co-extrudidos à base de hidroxipropilmetilcelulose para libertação controlada de fármacos*, Lisboa, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- Reolon, B. J., Colomé, L. M., Giacomeli, R., et al. (2013). Preparação e caracterização físico-química de micropartículas poliméricas contendo aciclovir. *Ciências da Saúde*, 5.
- Research, P. (2012). SODAS® (Spheroidal Oral Drug Absorption System) [Em linha]. Disponível em <https://pharmaceuticalresearch.wordpress.com/2012/07/05/sodas-spheroidal-oral-drug-absorption-system/> [Consultado em 16-6-2015]
- Riet-Nales, D. A. V., Neef, B. J., Schobben, A. F. A. M., et al. (2012). Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Disease in Childhood*, 98, pp. 725-731.
- Silva, C., Ribeiro, A., Ferreira, D., et al. (2003). Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39, pp. 1-20.
- Souza, D. F., Goebel, K. e Andrezza, I. F. (2013). Development of enteric coated sustained release minitablets containing mesalamine. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49, pp. 529-536.
- Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., et al. (2012). Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Disease in Childhood*, 97, pp. 283-286.
- Stoltenberg, I. e Breitzkreutz, J. (2011). Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78, pp. 8.
- Technologies, P. (2014). Technology: Eurand Minitabs® [Em linha]. Disponível em <http://www.aptalispharmaceuticaltechnologies.com/content/technology-eurand-minitabs%C2%AE> [Consultado em 18-6-2015]
- Thomson, S. A., Tuleu, C., Wong, I. C. K., et al. (2009). Minitablets: New Modality to Deliver Medicines to Preschool-Aged Children. *Pediatrics*, 123 (2), pp. 4.

- Vueba, M. L. (2006). *Comprimidos de Liberação Prolongada - Influência de polímeros celulósicos na modelação da cedência de fármacos pouco solúveis*, Coimbra, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.
- Zerbini, A. P. N. A. e Ferraz, H. G. (2011). Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32 (2), pp. 10.