

Cuprins

Lista autorilor	6
Conținutul tratatului de <i>Tehnologie farmaceutică</i>	7
<i>Prefață la ediția I</i> (Prof. Dr. Victor Săinescu)	17
Mulțumiri	18
Introducere	19
Abrevieri în limba română	20
Abrevieri pentru denumiri în limbi străine	21

Partea a VI-a

Forme farmaceutice ca sisteme disperse macroeterogene

<i>Forme farmaceutice ca sisteme disperse macroeterogene (macroscopice, grosiere)</i> (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	25
--	----

CAPITOLUL XXXII

Pulberi (Prof. Dr. Dumitru Lupuleasa, Prof. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Dr. Victoria Hîrjiu, Prof. Dr. Ana Maria Dumitrescu)	29
1. Definiții și generalități	29
2. Istoric	31
3. Clasificare	32
4. Căile de administrare	33
5. Formularea pulberilor	33
5.1. Dispersarea substanțelor medicamentoase : pulverizarea și amestecarea ; obținerea pulberii	34
5.2. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a pulberilor în timp	72
5.3. Realizarea caracterelor subiective ale pulberilor	73
5.4. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică	73
6. Materii prime	74
6.1. Substanțe medicamentoase	74
6.2. Substanțe auxiliare	76
6.3. Materiale și recipiente de condiționare	79
7. Tehnologia de fabricare	80
7.1. Operații farmaceutice	80
7.2. Prepararea pulberilor de farmacie	153
7.3. Tehnologia de fabricare a pulberilor în industrie	159
8. Depozitare, expediție, transport	163
9. Caracterele și controlul calității	165
9.1. Examenul caracterelor macroscopice	165
9.2. Examenul microscopic și distribuția granulometrică	165
9.3. Parametri caracteristici microstructurii pulberilor	168
9.4. Analiza reologică a pulberilor	170
9.5. Determinarea capacității de adeziune (de aderență)	172
9.6. Determinarea capacității de adsorbție	173
9.7. Determinarea capacității de cedare a substanțelor medicamentoase	173
9.8. Determinarea pH-ului	173
9.9. Determinarea sterilității	173
9.10. Controlul masei totale pe recipient, al uniformității și al dozării	173
9.11. Controlul calității pulberilor liofilizate	174

10. Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase din pulberile farmaceutice	174
11. Exemple de pulberi	175
11.1. Pulberi de uz intern	175
11.2. Pulberi pentru uz parenteral	176
11.3. Pulberi pentru administrare cutanată	176
11.4. Pulberi administrate pe mucoase	178
CAPITOLUL XXXIII	
Forme farmaceutice incapsulate. Capsule (Prof. Dr. Habil. Eugen Mihai Diug, Farm. Dr. Octavian Diug)	181
<i>Capsule amilacee (cașete)</i>	182
1. Definiții și generalități	182
2. Istoric	182
3. Clasificare	182
4. Calea de administrare	183
5. Formularea conținutului cașetelor	183
6. Materii prime	183
6.1. Conținutul capsulelor amilacee	183
6.2. Îvelișul capsulelor amilacee	183
7. Tehnologia de fabricare	183
7.1. Fabricarea cașetelor	183
7.2. Umplerea cu pulbere și închiderea cașetelor	184
7.3. Condiționarea cașetelor	184
8. Depozitare	184
9. Caracterele și controlul calității	184
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	184
<i>Capsule operculate (gelițe)</i>	185
1. Definiții și generalități	185
2. Istoric	187
3. Clasificare	188
4. Căile de administrare	194
5. Formularea capsulelor operculate	194
5.1. Formularea pulberilor care se introduc în capsulele operculate	195
5.2. Formularea produselor lichide și semisolide pentru capsule	201
5.3. Cantitatea de formulă preparată	201
5.4. Selectarea mărimii capsulelor	202
5.5. Acoperirea capsulelor dure	202
6. Materii prime	204
6.1. Substanțe medicamentoase	205
6.2. Substanțe auxiliare utilizate pentru fabricarea pereților capsulelor	205
6.3. Alte substanțe auxiliare	210
7. Tehnologia de fabricare a capsulelor dure	211
7.1. Fabricarea pereților capsulelor dure	211
7.2. Tehnologia de fabricare a capsulelor dure ca formă farmaceutică (umplerea capsulelor)	216
8. Depozitare, expediție, transport	245
9. Caracterele și controlul calității	247
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	249
10.1. Aspecte privind biodisponibilitatea capsulelor tari	249
10.2. Capsule cu cedare specifică a medicamentelor în tractul gastrointestinal	253
10.3. Administrarea pe cale orală a capsulelor operculate	256
<i>Capsule gelatinoase moi</i>	258
1. Definiție și generalități	258
2. Istoric	260
3. Clasificare	260
4. Căile de administrare	262
5. Formularea capsulelor moi	262
5.1. Pereții capsulelor moi	262
5.2. Produsul de umplere a capsulelor gelatinoase moi	262
5.3. Strategii de formulare a capsulelor gelatinoase moi	266
5.4. Reformulări de capsule gelatinoase moi pentru mărirea ciclului de viață	267
5.5. Modificări ale capsulelor gelatinoase moi	267
6. Materii prime	268
6.1. Substanțe medicamentoase	268
6.2. Substanțe auxiliare	268

7. Tehnologia de fabricare	272
7.1. Procedee de preparare a capsulelor gelatinoase moi	272
7.2. Fabricarea capsulelor gelatinoase moi in industrie	276
7.3. Variante noi de capsule gelatinoase moi	280
7.4. Ambalare	282
8. Depozitare, expediție, transport	282
9. Caracterele și controlul calității	282
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	282
CAPITOLUL XXXIV	
Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate și agregate. Pilule. Pastile. Granule. Pelete (Conf. Dr. Ioana Elena Matei, Prof. Dr. Ana Maria Dumitrescu, Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	287
<i>Pilule</i> (Prof. Dr. Ana Maria Dumitrescu)	288
1. Definiție și generalități	288
2. Istoric	288
3. Clasificare	288
4. Căile de administrare	289
5. Formularea pilulelor	289
6. Materii prime	289
6.1. Substanțe medicamentoase	289
6.2. Substanțe auxiliare (excipienți)	289
7. Tehnologia de preparare	290
7.1. Prepararea pilulelor prin modelare manuală	290
7.2. Prepararea pilulelor prin picurare	293
7.3. Prepararea pilulelor prin tăpire și turnare	293
8. Depozitarea	293
9. Caracterele și controlul calității pilulelor	293
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	294
<i>Gume medicamentoase masticabile</i> (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	294
1. Definiție și generalități	294
2. Istoric	294
3. Căile de administrare	295
4. Formularea gumelor masticabile	295
5. Materii prime	295
6. Tehnologia de fabricare	295
7. Depozitare	296
8. Caracterele și controlul calității	296
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	296
<i>Pastile. Tablete turnate. Ciocolate medicamentoase</i> (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	297
<i>Pastile</i>	297
1. Definiție și generalități	297
2. Istoric	298
3. Clasificare	298
4. Căile de administrare	298
5. Formularea pastilelor	298
6. Materii prime	299
6.1. Substanțe medicamentoase	299
6.2. Substanțe auxiliare	299
7. Tehnologia de fabricare	300
7.1. Fabricarea bazei de bomboane	300
7.2. Fazele procesului tehnologic de fabricare a pastilelor	300
8. Depozitare și expediție	301
9. Caracterele și controlul calității	301
<i>Acadele</i>	301
<i>Tablete turnate</i>	302
<i>Ciocolate medicamentoase</i>	302
<i>Granule</i> (Conf. Dr. Ioana Elena Matei)	303
1. Definiții și generalități	303
2. Istoric	304
3. Clasificare	305
4. Căile de administrare	305

5. Formularea granulelor	305
5.1. Divizarea substanțelor medicamentoase și auxiliare, amestecarea, aglutinarea pulberii și obținerea granulelor	306
5.2. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice	313
5.3. Realizarea caracterelor subiective	313
5.4. Inocuitate, toleranță și eficacitate terapeutică	313
6. Materii prime	313
6.1. Substanțe medicamentoase	313
6.2. Substanțe auxiliare	314
7. Tehnologia de fabricare	315
7.1. Spații și echipamente de producție	315
7.2. Materiale și recipiente de condiționare-ambalare	315
7.3. Fazele procesului tehnologic	315
8. Depozitare, expediție, transport	349
9. Caracterele și controlul calității	350
9.1. Examenul caracterelor macroscopice	351
9.2. Determinări fizico-chimice	351
9.3. Determinări farmaceutice	353
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	354
<i>Pelete</i> (Conf. Dr. Ioana Elena Matei)	355
1. Definiție și generalități	355
2. Istoric	356
3. Clasificare	356
4. Căile de administrare	356
5. Formularea peletelor	356
6. Materii prime	356
6.1. Substanțe medicamentoase	356
6.2. Substanțe auxiliare	357
7. Tehnologia de fabricare	358
7.1. Spații și echipamente de producție	358
7.2. Materiale și recipiente de condiționare - ambalare	358
7.3. Fazele procesului tehnologic	358
8. Depozitare, expediție, transport	380
9. Caracterele și controlul calității	381
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	383
CAPITOLUL XXXV	
Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate sau agregate și compactate. Comprimate (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Dr. Habil. Eugen Mihai Diug, Farm. Dr. Octavian Diug, Conf. Dr. Gabriel Șaramet)	385
1. Definiții și generalități	385
2. Istoric	387
3. Clasificare	387
4. Căile de administrare	392
5. Formularea comprimatelor	392
5.1. Factori care influențează formularea comprimatelor	393
5.2. Obiectivele formulării comprimatelor	403
6. Materii prime	422
6.1. Substanțe medicamentoase	422
6.2. Substanțe auxiliare	423
7. Tehnologia de fabricare	454
7.1. Spații de producție	454
7.2. Echipamente de producție	454
8. Depozitare, expediție, transport	508
9. Caracterele și controlul calității	511
9.1. Controlul materiilor prime	511
9.2. Controlul în cursul fabricării	512
9.3. Controlul produsului finit	512
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	532
10.1. Influența formulării și a factorilor tehnologici	536
10.2. Influența vitezei de dizolvare și a permeabilității substanțelor active asupra biodisponibilității	538

10.3. Tranzitul comprimatelor prin tractul gastrointestinal	538
10.4. Bariere în absorbția substanțelor active	540
11. Formulări specifice pentru alte tipuri de comprimate	544
11.1. Comprimate neacoperite	545
11.2. Comprimate acoperite	545
11.3. Comprimate efervescente	545
11.4. Comprimate pentru soluții orale	551
11.5. Comprimate pentru dispersii orale	551
11.6. Comprimate orodispersabile	551
11.7. Comprimate cu eliberare modificată	552
11.8. Comprimate gastrorezistente	553
11.9. Alte categorii de comprimate fabricate	553
11.10. Minicomprimate	553
11.11. Dezvoltări recente în domeniul comprimatelor	555
CAPITOLUL XXXVI	
Forme farmaceutice solide acoperite (Prof. Dr. Adriana Ciurba)	559
1. Definiții și generalități	559
2. Istoric	560
3. Clasificare	561
4. Calea de administrare	561
5. Formularea produselor solide acoperite	561
5.1. Mecanismele formării structurii sau filmului de acoperire	562
5.2. Tipuri de acoperire	563
5.3. Factori care influențează acoperirea	564
5.4. Stabilitate fizico-chimică și microbiologică	566
5.5. Inocuitate, toleranță și eficacitate terapeutică	567
6. Materii prime	567
6.1. Substanțe medicamentoase	567
6.2. Substanțe auxiliare	568
7. Tehnologia de fabricare	579
7.1. Spații de producție	579
7.2. Echipamente de acoperire	579
7.3. Recipiente de condiționare	594
7.4. Fazele procesului tehnologic	595
8. Depozitare, expediție, transport	614
9. Caracterile și controlul calității	614
10. Biofarmacie, Biodisponibilitate	615
10.1. Comprimate acoperite	615
10.2. Forme cu acoperire enterică	616
10.3. Acoperiri în scopul prelungirii acțiunii	617

Partea a VII-a

Alte categorii de forme farmaceutice

CAPITOLUL XXXVII	
Forme farmaceutice moderne (Prof. Dr. Victoria Hirjău, Conf. Dr. Mircea Hirjău)	621
<i>Forme farmaceutice orale cu eliberare modificată</i>	627
1. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită	627
1.1. Proiectarea și dezvoltarea farmaceutică a formelor farmaceutice orale cu eliberare prelungită	627
1.2. Clasificarea sistemelor de eliberare în funcție de mecanismul de cedare	632
1.3. Formularea sistemelor orale cu eliberare prelungită	635
2. Forme farmaceutice orale cu eliberare întârziată	640
3. Comprimate orale cu acțiune repetată	642
4. Rolul farmacistului la eliberarea preparatelor orale cu eliberare modificată	642
5. Caracterile și controlul calității preparatelor orale cu eliberare modificată	642
<i>Forme farmaceutice cu eliberare accelerată</i>	645
1. Definiții și generalități	645
2. Tehnologii de fabricare a preparatelor orale cu dizolvare/dezagregare accelerată	646
2.1. Tehnologii și preparate bazate pe liofilizare	646
2.2. Tehnologia de comprimare	647

CAPITOLUL XXXVIII

Sisteme cu eliberare controlată și sisteme cu eliberare la țintă a substanțelor medicamentoase

(Prof. Dr. Victoria Hârjău, Conf. Dr. Dumitru Lupuleasa, Conf. Dr. Mircea Hârjău)	649
<i>Sisteme cu eliberare controlată a substanțelor medicamentoase</i>	649
1. Sisteme cu eliberare controlată pentru administrare orală	649
1.1. Sistemul Oros	649
1.2. Sisteme osmotice bicompartimentate	650
1.3. Alte tipuri de sisteme osmotice orale	651
1.4. Avantajele și dezavantajele sistemelor osmotice orale	651
2. Sisteme cu eliberare dirijată în cavitatea orală sau în tractul gastrointestinal	653
2.1. Sisteme biomucoadezive	653
2.2. Sisteme cu retenție gastrică prelungită	655
2.3. Sisteme cu eliberare dirijată la nivelul colonului	661
3. Sisteme cu eliberare controlată pentru administrare parenterală	665
3.1. Sisteme implantabile	665
3.2. Sisteme perfuzabile	667
3.3. Sisteme de eliberare autoreglabile	668
4. Plasturi transdermici și sisteme cu eliberare controlată pentru administrare percutanată	669
4.1. Generalități	669
4.2. Clasificarea plasturilor transdermici	670
4.3. Exemple de plasturi transdermici	670
4.4. Alte mijloace de optimizare a eliberării transdermice a substanțelor active	671
5. Sisteme cu eliberare controlată pentru administrare oculară	675
5.1. Generalități	675
5.2. Implanturi oftalmice	675
5.3. Alte metode de prelungire a eliberării la nivel ocular	677
5.4. Sisteme oculare cu eliberare la țintă	678
6. Sisteme de eliberare controlată a substanțelor medicamentoase pentru administrare intravaginală sau intrauterină	679
6.1. Generalități	679
6.2. Sisteme intravaginale	680
6.3. Sisteme intrauterine	680
7. Sisteme cu eliberare controlată utilizate în stomatologie	681
<i>Sisteme cu eliberare la țintă a substanțelor medicamentoase</i>	682
1. Generalități	682
2. Sisteme cu eliberare la țintă bazate pe transportori medicamentoși coloidal	683
2.1. Microparticule (microsfere și microcapsule)	683
2.2. Lipoproteine	683
2.3. Nanoparticule (nanocapsule și nanosfere)	683
2.4. Lipozomi și niozomi	684
3. Sisteme de eliberare la țintă mediate de liganzi	685
3.1. Anticorpi	686
3.2. Alți liganzi	686
4. Sisteme cu eliberare dirijată prin intermediul bioadeziunii sau prin utilizarea de prodruguri	686

CAPITOLUL XXXIX

Forme farmaceutice microincapsulate și nanoincapsulate. Microparticule. Nanoparticule

(Conf. Dr. Lăcrămioara Ochșuz)	689
<i>Microparticule</i>	689
1. Definiție și generalități	689
2. Istoric	690
3. Clasificare	691
4. Căile de administrare	691
4.1. Calea orală	691
4.2. Căile transmucozale	693
4.3. Căile parenterale	695
4.4. Calea cutanată	696
5. Formularea microparticulelor	696
6. Materii prime	701
6.1. Substanțe medicamentoase	701
6.2. Substanțe auxiliare	701

7. Tehnologia de fabricare	709
7.1. Spații de producție	709
7.2. Echipamente de producție	709
8. Caracterile și controlul calității	723
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	726
<i>Nanoparticule</i>	729
1. Definiții și generalități	729
2. Istoric	729
3. Căile de administrare	730
3.1. Căile parenterale	730
3.2. Căile orale	730
3.3. Căile oculare	730
4. Tehnologia de fabricare	731
4.1. Prepararea nanoparticulelor prin polimerizare	731
4.2. Prepararea de nanoparticule din polimeri	732
4.3. Prepararea de biovectori supramoleculari	734
4.4. Prepararea de nanoparticule cu suprafață modificată	734
5. Caracterile și controlul calității	734
6. Biodisponibilitate	734
CAPITOLUL XL	
Forme farmaceutice administrate în medicația pediatrică și geriatrică (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Conf. Dr. Steriana Lucia Braha)	737
<i>Forme farmaceutice administrate în terapia pediatrică</i>	737
1. Definiție și generalități	737
2. Farmacocinetica și farmacodinamia pediatrică	738
2.1. Absorbția	738
2.2. Distribuția	741
2.3. Metabolismul	741
2.4. Eliminarea renală	742
3. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor	742
3.1. Concentrația serică a medicamentelor și răspunsul terapeutic	742
3.2. Metabolizarea substanței active	742
<i>Forme farmaceutice administrate în terapia geriatrică</i>	749
1. Definiție și generalități	749
2. Modificarea parametrilor fiziologici la populația vârstnică	749
2.1. Aspecte farmacocinetice	749
2.2. Aspecte farmacodinamice	751
3. Probleme de management al medicamentelor administrate bătrânilor	759
3.1. Complanța	759
3.2. Polifarmacia	759
4. Forme farmaceutice administrate la bătrâni	763
4.1. Forme farmaceutice orale	763
4.2. Sisteme transdermice	764
4.3. Forme parenterale și dispozitive invazive	764
4.4. Aerosoli	764
4.5. Picături oftalmice	764
4.6. Direcții de viitor	764
CAPITOLUL XLI	
Forme farmaceutice obținute prin biotehnologie (Prof. Dr. Ileana Cornelia Cojocaru, Conf. Dr. Steriana Lucia Braha)	767
1. Definiții și generalități	767
2. Istoric	767
3. Clasificare	770
4. Căile de administrare	770
5. Formularea produselor biologice	770
5.1. Structura proteinelor	770
5.2. Mecanismele și cauzele denaturării proteinelor	771
5.3. Metode de stabilizare a proteinelor	773
5.4. Tehnologiile de dezvoltare a produselor biologice	775

6. Procese biologice	781
6.1. Reacțiile de polimerizare în lanț	781
6.2. Screening-ul de precizie înaltă	781
6.3. Chimia combinatorie	781
6.4. Terapia celulară	781
6.5. Operații de modificare a moleculelor produselor biologice	782
7. Categoriile de produse biologice	782
7.1. Hormoni	782
7.2. Interferoni	783
7.3. Factori de creștere și interleukine	784
7.4. Anticorpi monoclonali (Mabs)	786
7.5. Enzime și factori de coagulare a sângelui	787
7.6. Alte produse biologice	789
8. Produse de perspectivă	791
9. Rolul farmacistului privind eliberarea de produse obținute prin biotehnologie	792
CAPITOLUL XLII	
Forme farmaceutice homeopate (Prof. Dr. Dumitru Lupuleasa)	795
1. Definiție și generalități	795
2. Istoric	795
3. Clasificare	796
4. Căile de administrare, posologia	796
5. Formularea preparatelor homeopatice	796
6. Materii prime	797
7. Tehnologia de fabricare	798
8. Stabilitate, conservare, depozitare	810
9. Caracterile și controlul calității	812
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	813
CAPITOLUL XLIII	
Forme farmaceutice pentru uz veterinar (Conf. Dr. Steriana Lucia Braha, Prof. Dr. Victoria Hîrjău)	815
1. Definiție și generalități	815
2. Substanțe medicamentoase pentru uz veterinar	816
3. Forme farmaceutice și căile de administrare	817
3.1. Forme farmaceutice orale	817
3.2. Forme farmaceutice parenterale	825
4. Parametrii farmacocinetici ai medicației veterinare	831
4.1. Concentrațiile terapeutice	831
4.2. Receptivitatea la medicamente	831
4.3. Gradul de distribuție	831
4.4. Legarea de proteinele plasmatice	832
4.5. Procesele de eliminare	832
5. Preparate topice de uz veterinar și absorbția percutanată	836
5.1. Absorbția percutanată	836
5.2. Biotransformarea cutanată	838
5.3. Preparate topice de uz veterinar	838
5.4. Sisteme terapeutice transdermice de uz veterinar	840
6. Forme farmaceutice OTC	841
<i>Index</i>	845

Prof. Univ. Dr.
Iuliana POPOVICI
Facultatea de Farmacie
U.M.F. „Gr.T. Popa” Iași

Prof. Univ. Dr.
Dumitru LUPULEASA
Facultatea de Farmacie
U.M.F. „C. Davila” București

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

volumul 3

Prefață de Prof. Dr. Victor Stănescu

Ediția a II-a

**POLIROM
2017**

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 granulometrie 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.

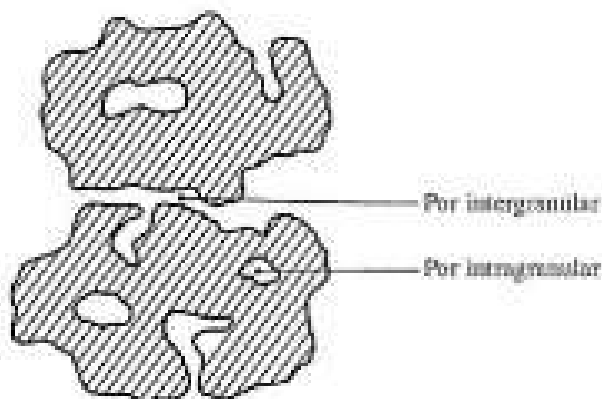


Fig. 84. Structura granulelor: por intergranular și intragranular

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:

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

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

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

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

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

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 cilindru 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 cilindru gradat uscat, se introduce 100 g material de analizat, se fixează cilindru 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 citește 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 deschși și exclude volumul porilor închiși sau inaccesibili gazului.

datorită difuzibilității foarte mari a heliului, majoritatea porilor deschși 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 deschși 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 procedul 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 necoperite, 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 granulare trebuie să se dezagrege în apă în cel mult 15 minute, dacă nu se prevede altfel.

Zaharurile granulare efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescență, 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. Bunker G.S., Rhodes C.T. - *Modern pharmaceuticals*, Ed. M. Dekker Inc., New York, 2002.
2. Duschler G., Curius 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., Shilcock G., Kleinbudke 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-Gorhardt A.: *An evolution of fluid bed drying of aqueous granulations*, Pharm., Dev. Techn., 2000, 5, 1, pp. 11-17.
5. Johansson B., Adenborn 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. Lambers R.F., Porter 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 : Gennaro A.R. - Remington. *The science and practice of pharmacy* 21th ed., Lippincott, ed. Wilkins and Williams, Philadelphia, 2005, pp. 889-928.
12. Saleh F., Kleine-Budde P. : *Mercury-free determination of apparent density and porosity of pellets by powder pycnometry*. Pharm. Technol. Eur. 1998, 10, 11, pp. 18-26.
13. Watanabe 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, Strasbourg suppl. 2004.
15. *** *Farmacopeia 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 multiparticulatelelor, în special. Examinarea roengenografică 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 roengenografică 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 :

- Incorporarea sulfatului de bariu, substanță cu densitate mare (4,5 g/cm³) 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.

Fără 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/etajarea multiparticulatelelor 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, ¹¹¹In,
- radioizotopii stabili : saniu, bariu, stibiu activați prin bombardare cu neutroni ;
- substanțe model radiomarcate, de exemplu, acidul dietilentriaminopentaacetic 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 multiparticulatelelor

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. Studiarea tranzitului prin intestinal 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 multiparticulatelor este previzibilă și mai puțin dependentă de starea de nutriție; datorită dimensiunilor reduse, acestea traversează pilorul, chiar și în timpul fazei digestive.

Dispersarea granulelor/pelelelor 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 pharmacocinétique*, 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. Lippincott, 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., Desmukh 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. 141-153.
7. Rowland M., Tozer T.N.: *Clinical pharmacokinetics: concepts and application*, Baltimore, Lippincott, Williams and Wilkins, 1995.
8. Rudnic E.M., Schwartz J.B.: *Oral solid dosage forms*, cp.45, in: Gennato 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*, *microgranule* 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*:

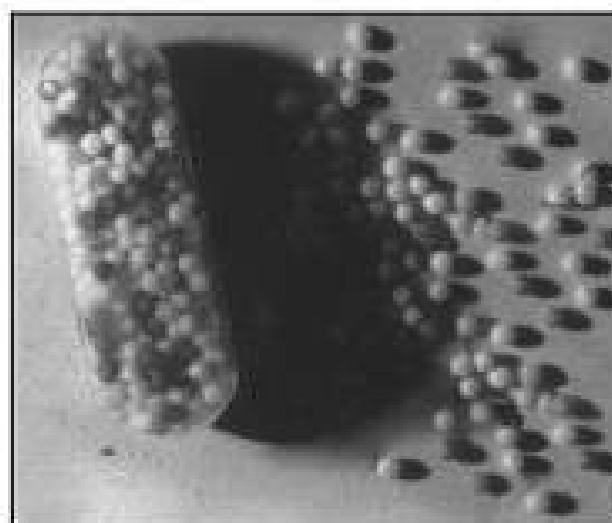


Fig. 85. Pelete condiționate sub formă de capsule gelatinoase tari

- 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 plasmatice mai constante, după administrarea de amestecuri de minigranule, cu diferite viteze de cedare, de eliberare eșalonată 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 *sparulete* 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 propria-zise – granule sferice ce conțin substanțe medicamentoase;
 - sfere, sferoizi: sfere de zahăr sau pelete neutre (engl. *beads, nonpareil pelets, flazy 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 procedul 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 corticosteroizi : triamcinolon acetonid, prednisolon ;
- hormoni tiroidieni ;
- alcaloizi ;
- antiseptice : nitrofurantolina ;
- diuretice : hidroclorotiazida ;
- prostaglandine ;
- aminoacizi ;
- antiinflamatoare : indometacin, ketoprofen, ibuprofen, naproxen, piroxicam ;
- analgezice antipiritice : propifenazonă, paracetamol, nifedipină ;
- chimioterapice : trimetoprim, sulfamide - sulfametizol, sulfonamida, sulfamilazida ;
- anestezice : dibucaina ;
- analeptice cardiorespiratorii : teofilină, pentoxifilină ;
- sedative : fenobarbital, amobarbital ;
- vitamine : B₅, A, B₁, B₆, nicotinamida ;
- antihusive : dextrometorfan ;
- antibiotice : grizeofalvină ;
- tranchilizante : benzodiazepine (carbamazepina, diazepam, tenazepam) ;
- betablocante (cardioinhibitori) : propranolol, metoprolol ;
- antidiabetice : tolbutamida, insulina ;
- vasoconstrictoare : fenilefrina ;
- fluidizante ale secrețiilor bronhice : ambroxol ;
- hipolipemiente : 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 E₃₀ (HPMC), polividona (PVP), gelatina, PEG-uri, pectine, K-carragenani, 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 gastro-solubili,

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

- Manitol 20 - diluant
- 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., Charroean C., Chaumel J.C. : *Use of polyacrylic acid polymers for the production of bioadhesive pellets by extrusion - spherulization*, Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 2002, 8-11 april, pp. 169-170.
2. Barral J.P., Bataille B., Dura B., Jacob M., Cassano G. : *Interet de la relation maillage - rendement granulométrique en extrusion - spherulization*, Pharm. Acta Helv, 1992, 67, pp. 124-128.
3. Bauer K.H., Frohning K.H., Fuhrer C. : *Lehrbuch der pharmazeutischen technologie*, 6. Aufl., WvVmbh, Stuttgart, 1999.
4. Bounhoff M., Kleinbade P. : *Assessment of β -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 minitables based on ethyl cellulose*, Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 2002, 8-11 april, pp. 133-134.
6. Chachawalaisain J., Podzecek F., Newton J.M. : *The influence of chitosan, 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., Bettin 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 - spherulization 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/spherulization process*, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24, 9, pp. 869-873.
13. Ghandi R., Kaul C.L., Panchagnula R. : *Extrusion and spherulization 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 Precirol 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., Kleinbade 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.