



# Sistemas multiparticulados: minicomprimidos

Zerbini, A.P.N.A.<sup>1</sup>; Ferraz, H.G.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Recebido 09/09/2010 / Aceito 19/10/2010

## RESUMO

**Os sistemas multiparticulados contêm o fármaco subdividido em unidades funcionais, que podem ser pellets, grânulos ou minicomprimidos. Oferecem vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas quando comparados aos sistemas monolíticos, apresentando ainda benefícios terapêuticos para os pacientes. Por isso, têm se destacado cada vez mais dentre as novas formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Os minicomprimidos possuem diâmetro igual ou inferior a 2 – 3 mm e são obtidos através do processo de compressão, utilizando máquinas de comprimir convencionais adaptadas com punções múltiplos. Quanto ao aspecto tecnológico, oferecem vantagens em relação aos pellets e grânulos. O objetivo desta revisão é, portanto, abordar os principais aspectos tecnológicos envolvidos na sua obtenção, destacando suas vantagens e aplicações.**

**Palavras-chave:** Sistemas multiparticulados. Minicomprimidos. Punção múltiplo.

## INTRODUÇÃO

A necessidade de inovação impulsiona, freneticamente, a indústria farmacêutica. Muito se tem criado nas últimas décadas, o que fez surgir fármacos novos, tecnologias e processos de fabricação diferenciados. Para manter a competitividade, as empresas devem assegurar o lançamento contínuo de novas descobertas (Gibson, 2009).

Por outro lado, o custo da pesquisa e desenvolvimento de novas entidades químicas é muito elevado e as moléculas candidatas a novos fármacos são cada vez mais complexas. Além disso, o período médio estimado entre a descoberta de novos fármacos e seu lançamento no mercado é de aproximadamente 12 anos. Vários fatores contribuem para prolongar o tempo de desenvolvimento, dentre eles o aumento na duração dos estudos pré-clínicos e clínicos e exigências regulatórias (Cuatrecasas, 2006; Gibson, 2009).

Assim, novas formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos vêm sendo desenvolvidos com princípios ativos já existentes a fim de se obter produtos diferenciados, solucionando problemas como baixa absorção e não adesão ao tratamento. Isso pode ser justificado pelo fato de oferecerem benefícios aos pacientes, como o prolongamento da duração da ação, diminuição da frequência de dose e manutenção constante dos níveis do fármaco, assim como a redução dos efeitos adversos e do número concomitante de medicamentos que o paciente deve usar (Allen Jr et al., 2007; Sandner & Ziegelbauer, 2008; Gibson, 2009).

Nesse contexto, os sistemas multiparticulados têm demonstrado grande potencial, não apenas pelos benefícios terapêuticos para os pacientes, mas também pela flexibilidade durante o desenvolvimento da formulação. Tais sistemas podem ser divididos de acordo com a dose desejada, não havendo necessidade de alteração de processo ou formulação. Além disso, é possível preparar uma mistura de fármacos incompatíveis ou com diferentes velocidades de liberação para atuar em um mesmo local ou em áreas distintas dentro do trato gastrointestinal (TGI) (Pezzini et al., 2007).

Adicionalmente, os avanços tecnológicos e a popularidade das formas farmacêuticas de liberação controlada fizeram dos sistemas multiparticulados uma alternativa atraente quando comparados aos sistemas monolíticos (Ghebre-Sellassie, 1994). Dentre os sistemas multiparticulados, destacam-se os minicomprimidos, que possuem diâmetro reduzido, apresentando inúmeras vantagens tecnológicas quando comparados aos pellets e grânulos, por exemplo (Lennartz & Mielck, 1998).

Contudo, desenvolver formulações de minicomprimidos não é uma tarefa fácil, pois o tamanho diminuto das matrizes exige um controle rigoroso das partículas dos componentes da formulação e um cuidado redobrado com o delicado ferramental usado no processo de compactação (Hershberg, 1965; Flemming & Mielck, 1995; Pittstown, 2004).

Desse modo, considerando-se a versatilidade proporcionada pelas formulações de multiparticulados, com destaque para os minicomprimidos, o objetivo desta revisão é abordar os principais aspectos tecnológicos envolvidos na sua obtenção, destacando suas vantagens e aplicações.

*Autor correspondente:* Humberto Gomes Ferraz - Departamento de Farmácia Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - Av. Professor Lineu Prestes, nº 580, B13 - CEP.05508-900 - São Paulo - SP Brasil - Tel: +55 11 30913623 - e-mail: sferraz@usp.br

## TECNOLOGIA DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

As formas farmacêuticas multiparticuladas contêm o fármaco subdividido em unidades funcionais, que podem ser grânulos, pellets ou minicomprimidos. São produzidos em diversas formas e tamanhos, empregando-se ampla variedade de tecnologias (Figura 1). Essas unidades podem ser submetidas à compressão para obtenção de comprimidos, veiculadas em cápsulas gelatinosas duras, suspensas em líquidos ou embaladas em sachês (Ghebre-Sellassie, 1994). Para ser considerado como um sistema multiparticulado, as unidades devem possuir diâmetro de, no máximo, 5 mm (Daumesniel, 1994).

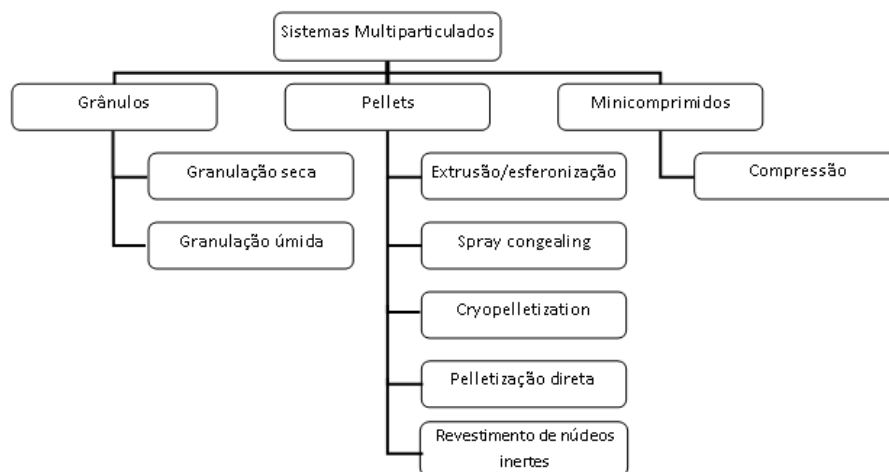


Figura 1. Tecnologias utilizadas na obtenção de sistemas multiparticulados.

Para a produção de grânulos, merece destaque a granulação úmida, na qual o fármaco é misturado a diluentes adequados que são, então, molhados na presença de um aglutinante (Cantor et al., 2008). Os equipamentos mais modernos utilizados nessa técnica são os granuladores de alta velocidade e o leito fluidizado, além dos equipamentos convencionais, como os misturadores em “V”, planetário e amassadeira. A granulação seca também pode ser empregada e consiste na agregação das partículas dos pós sob alta pressão através da compactação em rolos ou em máquinas de comprimir (Aulton, 2006). Apesar de sua facilidade de obtenção, os grânulos têm emprego limitado como sistemas multiparticulados.

Os pellets podem ser fabricados por diferentes processos, dentre os quais se destacam: extrusão/esferonização, *spray congealing*, *cryopelletization*, pelletização direta (granulação com rotores) e revestimento de núcleos inertes. Para tanto, são necessários equipamentos específicos, como extrusores, esferonizadores, *spray congealing*, *cryopel*, granulador com rotor e leito fluidizado (Ghebre-Sellassie, 1989; Ghebre-Sellassie, 1994; Santos et al., 2004, 2006; Summers & Aulton, 2006).

Com relação aos minicomprimidos, estes são obtidos pelo processo de compressão, utilizando-se máquinas de comprimir adaptadas com punções específicas, que serão discutidos posteriormente. Os processos e equipamentos empregados na obtenção de cada sistema multiparticulado citado estão sumarizados na Tabela 1.

Comparados aos sistemas monolíticos, os multiparticulados oferecem vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas, as quais justificam sua crescente notoriedade. Porém, os processos envolvidos na sua produção são mais complexos, demorados e caros (Dwibhashyam & Ratna, 2008). As principais vantagens

em relação aos sistemas monolíticos estão sumarizadas na Tabela 2 e serão discutidas na sequência.

Tabela 1 – Processos de produção e equipamentos utilizados na preparação dos diferentes sistemas multiparticulados.

Sistema multiparticulado	Processo de produção	Equipamentos
Grânulos	Granulação úmida	Granuladores de alta velocidade ou leito fluidizado
	Granulação seca	Rolos compactadores ou máquinas de comprimir
Pellets	Extrusão/Esferonização	Extrusores e esferonizadores
	<i>Spray congealing</i>	<i>Spray congealing</i>
	<i>Cryopelletization</i>	<i>Cryopel</i>
	Pelletização direta	Granulador com rotor
	Revestimento de esferas inertes	Leito fluidizado
Minicomprimidos	Compressão	Máquina de comprimir

Tabela 2 - Vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados. Adaptado de Pezzini; Silva; Ferraz, 2008

Vantagens Tecnológicas
Permite a veiculação de fármacos incompatíveis entre si
Possibilita dosagens variadas com a mesma formulação
Vantagens Biofarmacotécnicas
Permite a associação de formulações de liberação imediata e controlada em uma única unidade
Esvaziamento gástrico mais previsível e menos dependente do estado nutricional
Absorção mais uniforme
Menor irritação local
Risco reduzido de <i>dose dumping</i>

*Vantagens tecnológicas dos sistemas multiparticulados*

- a. Permitem a associação de fármacos incompatíveis entre si em uma mesma forma farmacêutica. São preparadas subunidades distintas para cada um dos fármacos, os quais são, então, veiculados em uma mesma forma de dosagem, como, por exemplo, uma cápsula (Daumesniel, 1994);
- b. Possibilitam a obtenção de dosagens variadas do fármaco sem que haja necessidade de alteração da formulação, bastando, para isso, o ajuste da proporção entre as subunidades contendo o ativo e as subunidades inertes (Pezzini et al., 2007).

*Vantagens biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados*

- a. Possibilitam a associação de formulações com diferentes características de liberação do fármaco. Dessa forma, dois tipos de multiparticulados podem ser adicionados em uma mesma cápsula gelatinosa dura - um não revestido para liberação imediata e outro revestido para liberação prolongada do fármaco (Merwe et al., 2004; Lopes et al., 2006b; Allen-Jr et al., 2007; Ishida et al., 2008);
- b. Distribuem-se melhor pelo trato gastrointestinal devido ao seu menor tamanho, promovendo uma absorção mais regular. O esvaziamento gástrico é mais previsível e menos dependente do estado nutricional. Sendo assim, a variabilidade inter e intraindividual são reduzidas. Partículas com diâmetro de até 2 mm se comportam como um líquido no estômago, podendo passar livremente para o intestino através do piloro (Munday et al., 1991; Daumesniel, 1994; Krämer & Blume, 1994; Hogan, 2006; Dwibhashyam & Ratna, 2008; Roy & Shahiwala, 2009);

c. Apresentam menor irritação da mucosa gástrica. Formas farmacêuticas monolíticas podem se alojar nas depressões do TGI, causando dano à mucosa. Isso não acontece com os multiparticulados devido ao seu tamanho reduzido (Daumesniel, 1994; Hogan, 2006);

d. Oferecem menor risco de *dose dumping*. Considerando uma formulação cuja liberação do fármaco seja controlada pelo filme de revestimento, caso ocorra um defeito isolado nessa camada em um multiparticulado, o paciente não estará exposto a um risco excessivo. Do contrário, caso ocorra falha no revestimento de uma forma farmacêutica monolítica, os danos podem ser sérios, pois pode ocorrer a liberação de uma quantidade excessiva de fármaco de uma única vez (Hogan, 2006).

**FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS**

Minicomprimidos possuem diâmetro igual ou menor que 2 - 3 mm, embora alguns trabalhos descrevam minicomprimidos de até 5 - 6 mm (Lennartz & Mielck, 1998; Goole et al., 2007; Tomuta & Leucuta, 2007; Ishida et al., 2008; Meka et al., 2008). A Figura 2 mostra a diferença de tamanho quando comparados aos comprimidos convencionais.

Assim como os demais multiparticulados, várias unidades podem ser compactadas para a obtenção de comprimidos maiores ou adicionadas em cápsulas

gelatinosas duras, conforme ilustrado na Figura 3 (Lopes et al., 2006b). Esta última é uma forma farmacêutica atraente, mas possui elevado custo de produção se comparada aos comprimidos (Çelik, 1994). Porém, apresenta maior versatilidade, permitindo a composição de uma formulação mais complexa, juntando-se minicomprimidos diferentes em uma mesma forma farmacêutica.

Do mesmo modo, é possível colocar em uma cápsula de gelatina dura minicomprimidos e grânulos, minicomprimidos e pellets, minicomprimidos e líquidos, bem como minicomprimidos e cápsulas menores (Figura 4). Para isso, estão disponíveis máquinas de encapsular com diferentes alimentadores, os quais dosam cada componente da formulação separadamente (Allen-Jr et al., 2007).

Além da possibilidade de estarem reunidos em uma cápsula ou em comprimidos maiores, foi proposto também um dispositivo automático para contar e dispensar minicomprimidos como forma de dosagem final (Figura 5). O maior benefício oferecido é a individualização de doses, requerida para doenças como Parkinson e hipotireoidismo, por exemplo (Bredenberg et al., 2003).



Figura 2. Minicomprimidos: reduzido tamanho quando comparados aos comprimidos convencionais.

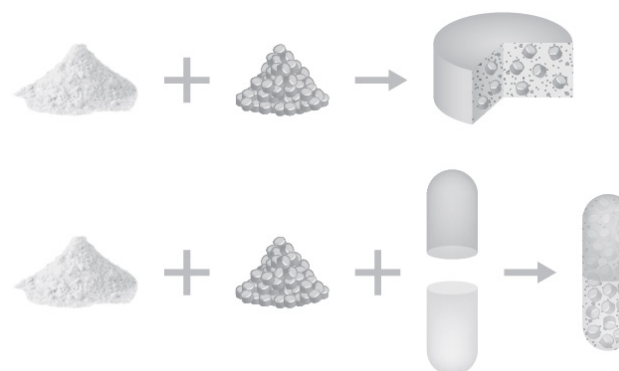


Figura 3. Apresentação final dos minicomprimidos.

2 minicomprimidos diferentes	3 minicomprimidos diferentes	minicomprimidos + granulado
minicomprimidos + pellets	minicomprimidos + líquido	minicomprimidos + cápsula menor

Figura 4. Diferentes associações de minicomprimidos em cápsulas gelatinosas duras.

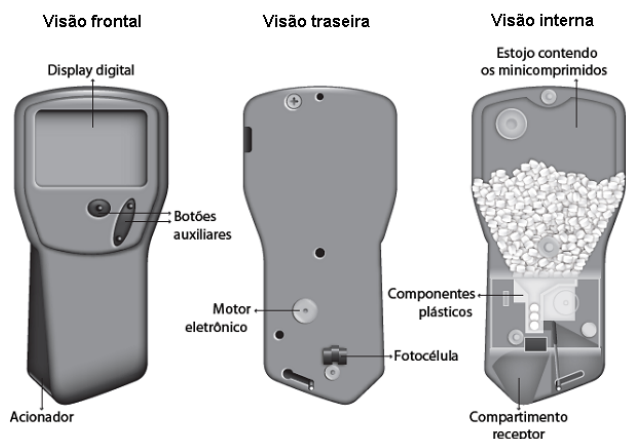


Figura 5. Dispositivo automático para contar e dispensar minicomprimidos como forma de dosagem final. Consiste em um estojo contendo os minicomprimidos, com componentes plásticos, motor eletrônico e fotocélula, a qual monitora o número de minicomprimidos que serão transferidos para o compartimento receptor. Um acionador libera os minicomprimidos. O display digital e os botões auxiliares são usados para o ajuste da dose. Fonte: adaptado de Bredenberg et al., 2003.

## ASPECTOS TECNOLÓGICOS

Considerando as tecnologias necessárias para a produção de multiparticulados, é importante destacar que os minicomprimidos apresentam algumas vantagens em relação a outros sistemas multiparticulados, tais como pellets e grânulos, conforme apresentado na Tabela 3 e discutido na sequência.

Tabela 3 - Principais vantagens tecnológicas dos minicomprimidos quando comparados aos pellets e grânulos.

Vantagens em relação aos pellets
Não exige grandes investimentos em maquinário
Poucas etapas de produção, podendo ser obtido por compressão direta
O uso da água no processo pode ser evitado (fármacos sensíveis)
Maior rendimento do processo
Melhor desempenho na compactação
Vantagens em relação aos grânulos
Requer um terço do material de revestimento para atingir o mesmo perfil de liberação
Vantagens em relação aos pellets e grânulos
Maior capacidade para incorporar ativos
Tamanho e superfície mais uniformes
Baixa porosidade e elevada força mecânica
Revestimento mais reprodutível

## Principais vantagens atribuídas aos minicomprimidos

### Vantagens em relação aos pellets

a. Quanto aos equipamentos necessários, os minicomprimidos tornam-se mais atrativos que os pellets, uma vez que não exigem grandes investimentos em maquinário (Lennartz & Mielck, 1998; Flemming & Mielck, 1995);

b. Desde que a mistura tenha boas propriedades de fluxo, a técnica mais indicada para a sua obtenção é a compressão direta. Portanto, são usados métodos comuns

para o controle de processo e as várias etapas normalmente empregadas no preparo de pellets (granulação, extrusão, esferonização e secagem) são eliminadas (Lennartz & Mielck, 1998; Flemming & Mielck, 1995);

c. Sendo a compressão direta a técnica mais indicada, a utilização de solvente (água) durante o processo pode também ser evitada, tornando-se uma alternativa para fármacos sensíveis à umidade (Lopes et al., 2006a, 2006b);

d. Considerando ainda a compressão direta, oferecem maior rendimento do processo. Pellets podem apresentar quantidades apreciáveis de finos, os quais precisam ser separados ao final da produção. Como consequência, apresentam menor rendimento (Pich & Moest, 1989);

e. São capazes de manter seu formato e estrutura de maneira mais reprodutível que os pellets quando submetidos à compactação. Minicomprimidos apresentam reduzida porosidade. Desse modo, a possibilidade das partículas primárias encontrarem espaço suficiente para se movimentarem durante a compactação dos minicomprimidos em comprimidos maiores será limitada (Lopes et al., 2006b).

### Vantagens em relação aos grânulos

a. Foi demonstrado que os grânulos requerem aproximadamente três vezes mais material de revestimento que os minicomprimidos para atingir o mesmo perfil de liberação (Munday, 1994). Devido ao tamanho reduzido, os minicomprimidos comportam-se como esferas, o que facilita o processo de revestimento e embalagem (Flemming & Mielck, 1995).

### Vantagens em relação aos pellets e grânulos

a. Produzem formas farmacêuticas menores que os grânulos e pellets, com maior capacidade de incorporação de ativos (Pezzini et al., 2007; Ishida et al., 2008);

b. Oferecem ainda vantagens no controle da liberação de fármacos. Pellets e grânulos possuem formato e tamanho irregulares, fazendo com que as unidades tenham espessuras desiguais do filme de revestimento, podendo ocasionar diferenças na liberação. Já os minicomprimidos apresentam tamanho e superfície muito uniformes com baixa porosidade e elevada força mecânica. Dessa forma, o processo de revestimento é mais reprodutível (Hershberg, 1965; Pich & Moest, 1989; Munday & Fassihi, 1989; Lennartz & Mielck, 1998).

### Processos de fabricação

Os minicomprimidos, assim como os comprimidos convencionais, podem ser preparados pelos processos de granulação úmida, granulação seca ou compressão direta. De modo geral, a compressão direta é indicada para comprimidos com dose inferior a 50 mg, em que as características da mistura serão ditadas pelos excipientes utilizados, nesse caso presentes em maior proporção. A granulação, na maioria das vezes, é aplicada para a obtenção de doses maiores, transformando a mistura de pós em granulados com boas propriedades de fluxo e compressão (Wells, 1988; Aulton, 2006; Mahato, 2007).

Do mesmo modo, para a produção de minicomprimidos (desde que o pó tenha fluxo adequado), o método mais indicado é, naturalmente, a compressão direta, pois o diâmetro reduzido da matriz exige um controle rigoroso do tamanho máximo das partículas (Flemming & Mielck, 1995; Lennartz & Mielck, 1998). Geralmente, os excipientes empregados nos processos de compressão direta têm diâmetro bem mais definido e seguem uma especificação, reduzindo, portanto, variações no processo (Carlin, 2008).

É interessante observar que a redução no diâmetro do comprimido pode melhorar a compressibilidade de alguns materiais, favorecendo o processo de compressão direta. Estudos demonstraram que fármacos pouco compressíveis são capazes de formar minicomprimidos com elevado teor de princípio ativo. É o caso do paracetamol e da pancreatina, por exemplo (Pich & Moest, 1989; Lennartz & Mielck, 1998).

Além dos processos mencionados, considerados “clássicos”, os minicomprimidos podem ser obtidos, ainda, por moldagem a quente, pelo processo conhecido como *hot melt*. Nesta técnica, os grânulos são formados pela adição de um aglutinante com baixo ponto de fusão à mistura de pós (Goole et al., 2006, 2007). Da mesma forma, a mistura pode ser submetida à extrusão ou *hot melt extrusion*, sendo posteriormente triturada e calibrada antes de ser submetida à compactação (De Brabander et al., 2000).

Os principais processos utilizados na preparação dos minicomprimidos e seus respectivos equipamentos estão descritos na Tabela 4.

Alguns trabalhos descrevem minimatrizes de liberação controlada, com 3 mm de diâmetro, muito parecidas fisicamente aos minicomprimidos (Figura 6). Contudo, apesar da semelhança, são preparadas através do corte do extrusado obtido por *hot melt extrusion* e não passam pelo processo de compressão (De Brabander et al., 2003; Verhoeven et al., 2008).

Tabela 4 - Processos de fabricação utilizados no preparo dos minicomprimidos e principais equipamentos necessários.

Processos de fabricação	Equipamentos
Compressão direta	Misturador e máquina de comprimir
Granulação úmida	Granulador de alta velocidade ou leito fluidizado e máquina de comprimir
Granulação seca	Rolos compactadores ou/ e máquina de comprimir
<i>Hot melt extrusion</i>	Extrusora e máquina de comprimir
<i>Hot melt granulation</i>	Granulador de alta velocidade com controle de temperatura e máquina de comprimir

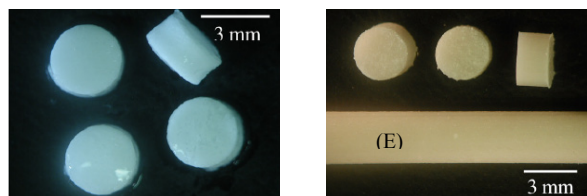


Figura 6. Matrizes de liberação preparadas através do corte do extrusado (E) obtido por *hot melt extrusion*. Fonte: Verhoeven et al., 2008, p. 317

### Equipamentos

Os minicomprimidos são mais comumente produzidos pelo processo de compressão, utilizando-se

máquinas rotativas de comprimir, equipadas com punções múltiplos (Lennartz & Mielck, 1998). Os punções múltiplos permitem a compactação de mais de um comprimido de uma única vez, sendo o número total de comprimidos produzidos dependente do tamanho dos mesmos, das forças de compressão e ejeção, além de características da formulação. Comparado ao punção único, oferece vantagens, como a possibilidade do aumento do número de comprimidos sem que haja necessidade de local específico (sala de produção) ou equipamento adicional (Natoli, 2008).

Para produtos já existentes, fabricados com punção único, a substituição pelo múltiplo melhora a produtividade, porém, o aumento real não é diretamente proporcional ao aumento do número de minipunções. Uma estimativa mais exata pode ser fornecida pela seguinte equação (Natoli, 2008):

$$\text{número de comprimidos esperados} = \text{número de comprimidos produzidos com punção único} \times \text{número de minipunções} \times 0.9$$

Esse ajuste é necessário em função da velocidade da máquina de comprimir, que, normalmente, deve ser reduzida para que a produção seja conduzida sem maiores problemas.

Existem, atualmente, dois tipos de punções múltiplos, sendo o primeiro formado por um monobloco e o segundo composto por partes desmontáveis (Figura 7a). O monobloco permite fácil limpeza e assegura o alinhamento das pontas à matriz. Por outro lado, caso ocorra algum dano em uma única ponta, o punção, como um todo, estará comprometido (Natoli, 2008).

Por outro lado, o punção desmontável é composto pelo corpo e pontas como unidades distintas, os quais são unidos por uma capa com auxílio de parafusos (Figura 7b). Dessa forma, se uma única ponta for danificada, é possível substituí-la. A limpeza desse tipo de punção é mais trabalhosa, pois exige que as partes sejam desmontadas (Natoli, 2008).

Estão disponíveis punções múltiplos com diferentes números de pontas, de acordo com a necessidade produtiva e diâmetro desejado para os minicomprimidos. É possível encontrar punções com 37 pontas de 2 mm cada, conforme ilustrado na Figura 8, com sua respectiva matriz.

A fragilidade dos punções múltiplos com diâmetro reduzido é conhecida há algum tempo. Uma patente de 1965 descreve alguns cuidados relacionados ao seu uso e relata que a produção de minicomprimidos nos equipamentos até então disponíveis, pela simples substituição das matrizes e punções com tamanho reduzido, não fornecia resultados satisfatórios. Os minicomprimidos apresentavam variação de peso e densidade, assim como elevada friabilidade. Além disso, os punções tinham vida útil reduzida devido à maior vibração a que estavam sujeitos (Hershberg, 1965).

Para evitar esses problemas, foi proposto um modelo de minipunção com dimensões definidas, em que o comprimento máximo dos mesmos é proporcional ao diâmetro da matriz, limitando assim o desgaste. O comprimento total de cada par de minipunções (superior e inferior) não deveria ultrapassar em cinco vezes o valor do diâmetro da matriz (Hershberg, 1965).

Posteriormente, em 1989, outra patente também se referiu às dificuldades na produção de minicomprimidos devido à sensibilidade dos minipunções que, quando usados em máquinas de comprimir convencionais, se quebravam com certa facilidade. Portanto, o processo deveria ser conduzido em equipamentos diferentes daqueles até então disponíveis. Além do tamanho reduzido dos minipunções e matrizes, era necessária uma adaptação da força aplicada, compatível com o tamanho dos minicomprimidos. A máquina de comprimir deveria possuir ainda elevada sensibilidade e precisão a fim de evitar oscilações no enchimento das matrizes e sobrecarga dos minipunções (Pich & Moest, 1989).

É importante destacar que máquinas de comprimir convencionais trabalham com forças de compactação entre 50 a 100 kilo-Newtons (kN) para obtenção de comprimidos com pesos de aproximadamente 350 a 500 mg. Os punções múltiplos trabalham com forças reduzidas, que correspondem à soma das forças aplicadas em cada ponta. Desse modo, um punção com 12 pontas trabalharia com uma força de aproximadamente 2,4 kN (Pittstown, 2004). Consequentemente, compressoras convencionais desenvolvidas para a aplicação de elevadas forças de compactação provocam a quebra dos punções usados no preparo de minicomprimidos. Com o intuito de melhorar o processo e aumentar a vida útil dos mesmos, foram propostas, então, algumas alterações na máquina de comprimir e no formato dos punções. A sugestão considera um punção único ao invés do múltiplo devido ao custo e à deficiência no controle do peso médio dos minicomprimidos (Pittstown, 2004).

Foi verificado, ainda, que o desgaste e a quebra do punção inferior podem ser diminuídos através da inclusão de um reforço na extremidade do mesmo, entre o corpo e a haste mais fina. Dessa forma, o comprimento da ponta fica reduzido (Figura 9) e, para que o novo formato de punção possa se encaixar na matriz, torna-se necessário o remodelamento da mesma. As alterações propostas diminuem a profundidade da matriz por meio da redução da altura da coluna percorrida pelo punção inferior. Adicionalmente, há uma diminuição na altura da guia para reposicionar o punção e evitar o escoamento do pó através do orifício da matriz (Pittstown, 2004).

As adequações no equipamento também incluem a modificação da área de pré-compressão da máquina, que passa a controlar a compactação e a força aplicada. A compressão deixa de ser controlada pelos rolos, que ficam desativados, uma vez que foi constatado que a força aplicada na área de pré-compressão é suficiente para formação dos minicomprimidos. Uma força de 200 Newtons é satisfatória para a obtenção de minicomprimidos de 2 mm (Pittstown, 2004).

Outros autores também recomendam o remodelamento da matriz e punção para comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm. Da mesma forma, descrevem as dificuldades na manutenção do peso e dureza, comuns no processo de obtenção de minicomprimidos. No que se refere à força de compressão, há um consenso quanto à necessidade de forças mínimas (Natoli, 2008).

Os minicomprimidos também podem ser produzidos empregando-se rolos compactadores, comumente usados na granulação seca, com o intuito de evitar os problemas

relativos aos punções e variações de processo. O método consiste na compactação da mistura de pós através de moldes ou depressões existentes nos rolos, sendo possível obter minicomprimidos a partir de 0,5 mm de diâmetro com tamanho e formato uniformes (Figura 10). A força de compactação aplicada varia de 30 a 300 kN e a produtividade é de mais de 30 milhões de unidades por hora para um equipamento industrial (Rigassi-Dietrich, 2007).

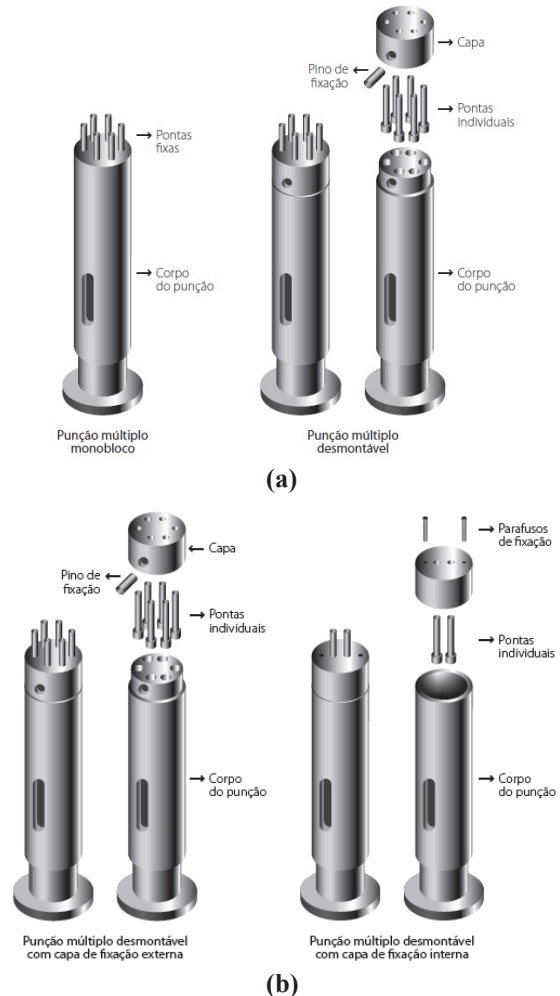


Figura 7. (a) Punções múltiplos do tipo monobloco e desmontável. (b) Punções desmontáveis com diferentes configurações da capa. Fonte: adaptado de Holland Tableting Science, 2008.

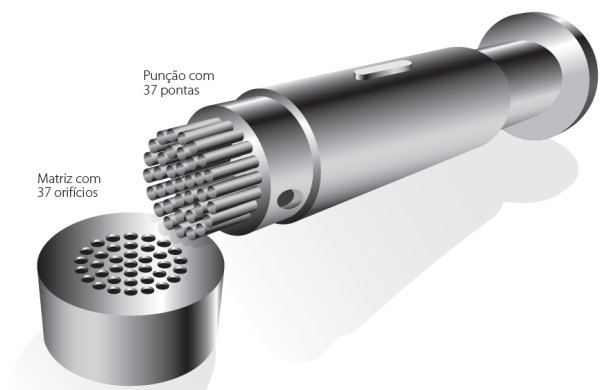


Figura 8. Punção múltiplo com 37 pontas de 2 mm cada e sua respectiva matriz.

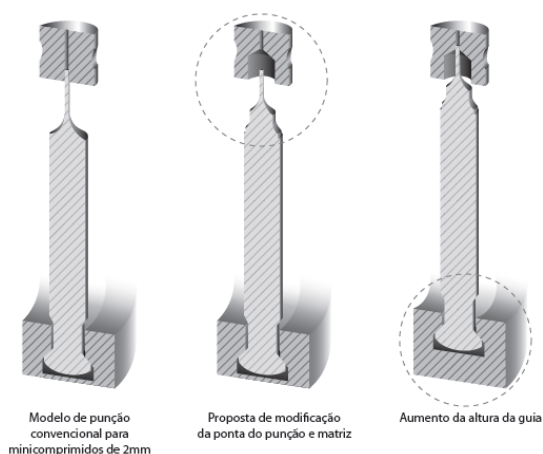


Figura 9. Punções para minicomprimidos. À esquerda, um punção convencional; ao meio o punção reforçado proposto por Pittstown com a alteração do formato da matriz; à direita a modificação da altura da guia para que o punção inferior possa tocar o orifício da matriz, evitando extravasamento dos pós. Fonte: adaptado de Pittstown, 2004.

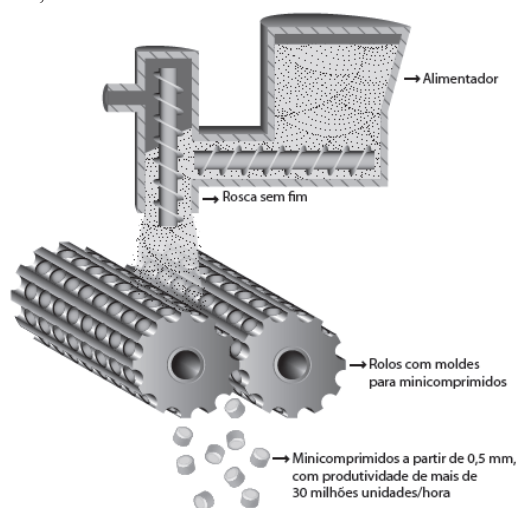


Figura 10. Ilustração do processo de obtenção de minicomprimidos por compactação a rolos com destaque dos moldes. Fonte: adaptado de Rigassi-Dietrich, 2007.

## CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

O processo de compactação exige que os pós tenham boas propriedades de fluxo e compressibilidade. O fluxo permite o preenchimento adequado do orifício da matriz, evitando variações na espessura e peso médio dos comprimidos. A compactabilidade é a característica dos pós de formarem compactados intactos e estáveis quando submetidos à aplicação de uma força (Mahato, 2007).

Em geral, as propriedades de fluxo são determinadas pelo somatório das características dos materiais utilizados (tamanho de partícula, distribuição do tamanho de partícula, densidade, formato e superfície) e do processo (umidade, temperatura, carga estática) (Kachrimanis et al., 2005). Assim, para garantir um bom fluxo dos pós, algumas técnicas podem ser aplicadas, conforme descrito na Tabela 5 (Staniforth, 2006).

O fluxo dos pós através de um orifício é dependente do tamanho de partícula e, normalmente, pode ser representado conforme mostrado na Figura 11. Partículas

menores apresentam fluxo ruim e o aumento do tamanho de partícula é capaz de melhorar o fluxo até um limite máximo em que o valor da relação entre diâmetro do orifício/diâmetro da partícula está entre 20-30. Se o tamanho de partícula continuar sendo aumentado, o fluxo irá diminuir pela obstrução do orifício até cessar-se por completo, quando a relação orifício/partícula atingir valores inferiores a seis (Davies, 2009).

As partículas de tamanho mais grosseiro normalmente apresentam melhor fluxo porque são menos coesivas que as menores. Portanto, o tamanho de partícula deve ser muito bem avaliado, pois a redução, além do mínimo necessário, pode ser desvantajosa (Staniforth, 2006). Porém, considerando os minicomprimidos, a estreita faixa de diâmetro das matrizes exige, além de um excelente fluxo, um rigoroso controle do limite máximo de tamanho de partícula a fim de evitar a vedação da abertura do orifício pelas partículas maiores. Por isso, partículas menores são mais indicadas para o adequado preenchimento das matrizes (Flemming & Mielck, 1995; Riis et al., 2007).

O fluxo de alguns excipientes através das matrizes para minicomprimidos foi avaliado em função do diâmetro e profundidade das mesmas. Verificou-se que o fluxo dos pós diminui com o aumento da profundidade da matriz de 2 mm, ao passo que, para uma matriz de 4 mm, ocorre o inverso. Além disso, observou-se que as três principais variáveis envolvidas na determinação do fluxo são: diâmetro da matriz, tamanho de partícula e profundidade da matriz. Adicionalmente, quanto menor o diâmetro da matriz, maior deve ser o controle do tamanho máximo das partículas (Flemming & Mielck, 1995; Kachrimanis et al., 2005).

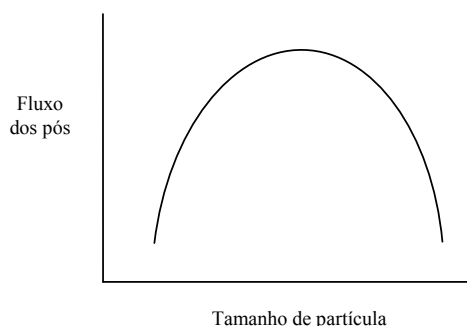


Figura 11. Efeito do tamanho de partícula no fluxo dos pós através de um orifício. Fonte: Davies, 2009, p. 371

## APLICAÇÕES DOS MINICOMPRIADOS

### Controle da liberação de fármacos

Devido às vantagens biofarmacotécnicas e tecnológicas proporcionadas pelos minicomprimidos, um grande número de trabalhos tem avaliado o seu uso no controle da liberação de fármacos. Estudos sugerem que estes são adequados para obtenção de perfis de liberação com cinética de zero ordem (Lopes et al., 2006a; 2006b; Tomuta & Leucuta, 2007).

O controle da liberação pode ser atingido pela obtenção de matrizes (De Brabander et al., 2000; Riis et al., 2007; Siepe et al., 2008) ou através do revestimento (Munday & Fassihi, 1989; Ishida et al., 2008). São descritas formulações colônicas de dexametasona, para o tratamento de doenças intestinais, e minicomprimidos mucoadesivos de heparina, preparados com polímeros de tioleato (Leopold & Eikeler, 2000; Schmitz et al., 2005).

### Formulações oculares

Os minicomprimidos têm sido empregados também em formulações oculares como preparações bioadesivas de liberação prolongada para melhorar a eficácia do tratamento e a adesão por parte do paciente, uma vez que tais formulações são capazes de diminuir o número de aplicações necessárias durante o tratamento (Weyenberg et al., 2005, 2006).

### Formulações flutuantes

Devido ao seu tamanho reduzido, os minicomprimidos podem ser uma opção interessante para formulações destinadas à retenção gástrica ou flutuante. O objetivo, nesse caso, é aumentar o tempo de retenção gástrica de fármacos cuja absorção se dá na parte superior do trato gastrointestinal. Assim, torna-se possível a redução do número de doses e, conseqüentemente, melhor adesão ao tratamento (Rouge et al., 1997; Goole et al., 2006, 2007, 2008a, 2008b, 2008c; Meka et al., 2009).

Além disso, tais formulações são recomendadas para fármacos instáveis ao pH intestinal ou que apresentam baixa solubilidade em valores elevados de pH, assim como para fármacos com ação no estômago. Nesse caso, um bom exemplo é o uso de antibióticos para a erradicação do *Helicobacter Pylori* no tratamento de úlcera péptica (Bardonnet et al., 2006; Goole et al., 2007).

Um estudo realizado com minicomprimidos de levodopa mostrou que a composição e o diâmetro do comprimido são os principais fatores de interferência na liberação do fármaco. Com relação à capacidade de flutuar, os melhores resultados foram obtidos com minicomprimidos de 3 mm (Goole et al., 2007). Formulações flutuantes também foram propostas para a furosemida e captopril, o qual apresenta-se instável em valores elevados de pH (Meka et al., 2008, 2009).

### Formulações pediátricas

Os minicomprimidos têm se destacado como uma boa alternativa na administração de fármacos às crianças entre dois e seis anos de idade. Um estudo recente demonstrou que podem ser usados com segurança e que tiveram boa aceitação (Thomson et al., 2009).

### CONCLUSÃO

Além do fato de os minicomprimidos oferecerem vantagens tecnológicas quando comparados aos pellets e grânulos e de proporcionarem os benefícios biofarmacotécnicos dos sistemas multiparticulados, não

exigem grandes investimentos em maquinário. No entanto, seu processo produtivo requer alguns cuidados quanto à utilização dos minipunções e também na escolha adequada dos componentes da formulação. Adicionalmente, é necessária uma avaliação criteriosa do fluxo e tamanho de partícula, que devem ser definidos de acordo com o diâmetro da matriz.

Superados os desafios referentes ao processo, os minicomprimidos podem ser usados para diferentes fins, como, por exemplo, formulações oftálmicas ou de retenção gástrica, com destaque especial para as formulações de liberação controlada, sendo considerados, portanto, uma opção interessante como sistemas de liberação de fármacos.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Medley Indústria Farmacêutica Ltda pelo apoio financeiro concedido.

### ABSTRACT

*Multiparticulate systems: minitablets*

**In multiparticulate systems, the drug is subdivided into functional units, which may be in the form of pellets, granules or minitablets. They have technological and biopharmaceutical advantages over monolithic systems and also offer therapeutic benefits to patients. For these reasons, they have gained prominence among new pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Minitablets are between 2 and 3 mm in diameter or smaller and are manufactured by means of the direct compression process, with a conventional tablet press adapted with multi-tip punches. In technological terms, they have advantages over both pellets and granules. The objective of this review is, therefore, to discuss the main technological features of minitablet production, highlighting their advantages and applications.**

**Keywords:** Multiparticulate systems. Minitablets. Multi-tip punches.

### REFERÊNCIAS

- Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Bardonnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. J Control Release. 2006; 111:1-18.
- Bredenberg S, Nyholm D, Aquilonius S.-M, Nyström C. An automatic dose dispenser for microtablets: a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. Int J Pharm. 2003; 261:137-46.
- Cantor ST, Augsburg LL, Hoag SW. Pharmaceutical granulation processes, mechanism, and the use of binders.



- In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 3rd. ed. New York: Informa Healthcare; 2008. cap.8, p.261-301.
- Carlin BAC. Direct compression and the role of filler-binders. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 3rd. ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p.175.
- Çelik M. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: Ghebre-Sellassie I, editor. Multiparticulate oral drug delivery. New York: Marcel Dekker; 1994. cap.9, p.181-215.
- Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. J Clin Invest. 2006; 116:2837-42.
- Daumesnil R. Marketing considerations for multiparticulate drug delivery systems. In: Ghebre-Sellassie I, editor. Multiparticulate oral drug delivery. New York: Marcel Dekker; 1994. cap.16, p.457-74.
- Davies P. Oral solid dosage forms. In: Gibson M, editor. Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare; 2009. cap.11, p.367-430.
- De Brabander C, Vervaet C, Fiermans L, Remon JP. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. Int J Pharm. 2000; 199:195-203.
- De Brabander C, Vervaet C, Remon JP. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. J Control Release. 2003; 89:235-47.
- Dwibhashyam VSNM, Ratna JV. Key formulation variables in tableting of coated pellets. Ind J Pharm Sci. 2008; 70(5):555-64.
- Flemming J, Mielck JB. Requirements for the production of microtablets: suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates. Drug Dev Ind Pharm. 1995; 21:2239-51.
- Ghebre-Sellassie I, editor. Pharmaceutical pelletization technology. New York: Marcel Dekker; 1989.
- Ghebre-Sellassie I, editor. Multiparticulate oral drug delivery. New York: Marcel Dekker; 1994.
- Gibson M. Introduction and perspective. In: Gibson M, editor. Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare; 2009. p.1-10.
- Goole J, Deleuze PH, Vanderbist F, Amighi K. New levodopa sustained-release floating minitabets coated with insoluble acrylic polymer. Eur J Pharm Biopharm. 2008a; 68:310-318.
- Goole J, Hamdani J, Vanderbist F, Amighi K. *In vitro* and *in vivo* evaluation in healthy human volunteers of floating riboflavin minitabets. J Drug Delivery Sci Technol. 2006; 6:351-56.
- Goole J, Amighi K, Vanderbist F. Evaluation and floating enhancement of levodopa sustained release floating minitabets coated with insoluble acrylic polymer. Drug Dev Ind Pharm. 2008b; 34:827-33.
- Goole J, Vanderbist F, Amighi K. *In vitro* evaluation of two concepts of sustained release floating minitabets according to the model drug used. J Drug Delivery Sci Technol. 2008c; 18:133-38.
- Goole J, Vanderbist F, Amighi K. Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms. Int J Pharm. 2007; 334:35-41.
- Hershberg EB. Apparatus for punching miniature tablets. US Pat. 3,175,521. 1965 Mar 30.
- Hogan J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.445-52.
- Holland Tableting Science. Increasing productivity through multi-tip and micro-tab tooling. Nottingham: Holland Tableting Science, 2008. Disponível em: <http://www.iholland.co.uk/images/uploads/documents/multiple-tip-tooling.pdf>.
- Ishida M, Abe K, Hashizume M, Kawamura M. A novel approach to sustained pseudoephedrine release: differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. Int J Pharm. 2008; 359:46-52.
- Kachrimanis K, Petrides M, Malamataris S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting. Int J Pharm. 2005; 303:72-80.
- Krämer J, Blume H. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: Ghebre-Sellassie I, editor. Multiparticulate oral drug delivery. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 307-32.
- Lennartz P, Mielck JB. Minitableting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures. Int J Pharm. 1998; 173:75-85.
- Leopold CS, Eikeler D. Basic coating polymers for the colon-specific drug delivery in inflammatory bowel disease. Drug Dev Ind Pharm. 2000; 26:1239-46.
- Lopes CM, Lobo JMS, Costa P, Pinto JF. Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release. Drug Dev Ind Pharm. 2006a; 32:95-106.
- Lopes CM, Lobo JMS, Pinto JF, Cost, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. Int J Pharm. 2006b; 323:93-100.
- Mahato RI. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery. Boca Raton: CRC Press; 2007.
- Meka L, Kesavan B, Kalamata VN, Eaga CM, Bandari S, Vobalaboina V, Yamsani MR. Design and evaluation of polymeric coated minitabets as multiple unit gastroretentive floating drug delivery systems for furosemide. J Pharm Sci, v.98, p.2122-2132, 2009.

- Meka L, Kesavan B, Chinnala KM, Vobalaboina V, Yamsani MR. Preparation of a matrix type multiple-unit gastro retentive floating drug delivery system for captopril based on gas formation technique: *in vitro* evaluation. *AAPS PharmaSciTech*. 2008; 9:612-9.
- Merwe SMVD, Verhoef JC, Kotzé AF, Junginger HE. N-Trimethyl chitosan chloride as absorption enhancer in oral peptide drug delivery: development and characterization of minitablet and granule formulations. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004; 57:85-91.
- Munday DL. A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 1994; 20:2369-79.
- Munday DL, Fassihi AR. Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. *Int J Pharm*. 1989; 52:109-14.
- Munday DL, Fassihi AR, De Villiers C. Bioavailability study of a theophylline oral controlled release capsule containing film coated mini-tablets in beagle dogs. *Int J Pharm*. 1991; 69:123-7.
- Natoli D. Tooling for pharmaceutical processing. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd. ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p.1-48.
- Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev Bras Cien Farm*. 2007; 43(4):491-502.
- Pich CH, Moest T. Cylindrical microtablets. *US Pat*. 4,828,843, 1989 Mai 9.
- Pittstown NJ. Method and apparatus for making miniature tablets. *US Pat*. 0,056,375, 2004 Mar 25.
- Rigassi-Dietrich PG. Process for making multiparticulates using a roller compactor. *WO Pat*. 0,141,282, 2007 Dec 13.
- Riis T, Bauer-Brandl A, Wagner T, Kranz H. pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acid drug from multiparticulate extended release formulations. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007; 65(1):78-84.
- Rouge N, Cole ET, Doelker E, Buri P. Screening of potentially floating excipients for minitablets. *STP Pharma Sci*. 1997; 7:386-92.
- Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*. 2009; 134:74-80.
- Sandner P, Ziegelbauer K. Product-related research: how research can contribute to successful life-cycle management. *Drug Discov Today*. 2008; 13(9/10):457-63.
- Santos HMM, Veiga FJB, Pina MET, Souza JJMS. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Rev Bras Cienc Farm*. 2004; 40(4):455-470.
- Santos HMM, Veiga FJB, Pina MET, Souza JJMS. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características físicas de pellets. *Rev Bras Cienc Farm*. 2006; 42(3):309-18.
- Schmitz T, Leitner VM, Bernkop-Schnurch A. Oral heparin delivery: design and *in vivo* evaluation of a stomach-targeted mucoadhesive delivery system. *J Pharm Sci*. 2005; 94:966-73.
- Siepe S, Lueckel B, Kramer A, Ries A, Gurny R. Assessment of tailor-made HPMC-based matrix minitablets comprising a weakly basic drug compound. *Drug Dev Ind Pharm*. 2008; 34:46-52.
- Staniforth J. Fluxo de pós. In: Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.208-21.
- Summers M, Aulton M. Granulação. In: Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.369-83.
- Thomson SA, Tuleu C, Wong ICK, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics*, 2009; 123:E235-E8.
- Tomuta I, Leucuta SE. The influence of formulation factors on the kinetic release of metoprolol tartrate from prolonged release coated minitablets. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007; 33:1070-7.
- Verhoeven E, De Beer TRM, Van Den Mooter G, Remon JP, Vervaet C. Influence of formulation and process parameters on the release characteristics of ethylcellulose sustained-release mini-matrices produced by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008; 69:312-9.
- Wells JI. *Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances*. Chichester: Ellis Horwood; 1988.
- Weyenberg W, Bozdag S, Foreman P, Remon JP, Ludwig A. Characterization and *in vivo* evaluation of ocular minitablets prepared with different bioadhesive carbopol-starch components. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006; 62:202-9.
- Weyenberg W, Vermeire A, Vandervoort J, Remon JP, Ludwig A. Effects of roller compaction setting on the preparation of bioadhesive granules and ocular minitablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005; 59:527-36.