

Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação

Helton Max Massaranduba Santos*, Francisco José Baptista Veiga, Maria Eugénia Tavares de Pina e
João José Martins Simões de Sousa

Centro de Estudos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra

O processo de peletização consiste na aglomeração por via úmida de pós de uma substância ativa e excipientes sob a forma de unidades esféricas. Estas unidades esféricas, denominadas pela expressão anglo-saxônica pellets, diferem de grânulos obtidos pelo processo clássico de granulação no que respeita às características físicas conseguidas. Um dos processos de peletização usualmente empregado para a produção de pellets consiste em duas operações unitárias fundamentais: a extrusão e a esferonização. O presente trabalho pretende apresentar uma revisão da técnica de extrusão e esferonização para produção de pellets farmacêuticos abordando as implicações dos aspectos tecnológicos e de formulação que envolvem este processo.

Unitermos

- Extrusão
- Esferonização
- Pellets

*Correspondência:

Helton M.M. Santos
Centro de Estudos Farmacêuticos
Faculdade de Farmácia
Universidade de Coimbra
Rua do Norte, 3000
Coimbra, Portugal
E-mail: helton@ci.uc.pt

INTRODUÇÃO

A administração oral de uma forma farmacêutica é a via mais usual, confortável e conveniente para a liberação de uma substância ativa no organismo.

Dentre as diversas formas farmacêuticas para a via oral em que os sistemas de liberação de uma substância ativa podem ser concebidos, os *pellets* têm despertado crescente interesse devido às diversas vantagens tecnológicas e terapêuticas apresentadas (Reynolds, 1970; Bechgaard, Hegermann Nielsen, 1978; Eskilson 1985; Dietrich, 1989). Salientam-se as suas ótimas propriedades de escoamento, devido, principalmente, à forma esférica, estreita distribuição de tamanho de partículas, superfície suscetível ao revestimento por película com interesse à proteção entérica ou à liberação controlada ou sustentada, incorporação de grande quantidade de substância ativa e de substâncias ativas incompatíveis numa mesma forma farmacêutica, grande dispersão no trato gastrintestinal e

conseqüente redução da irritação do trato por fármacos gastro-irritantes e baixo risco de efeitos adversos por superdosagem.

O processo de produção de *pellets*, denominado peletização, consiste na aglomeração de pós finos de substância ativa e excipientes em pequenas unidades esféricas, assim denominadas *pellets*. Estas unidades esféricas diferenciam-se do produto obtido no processo de granulação clássica não apenas no que respeita ao processo pelo qual são produzidas, mas também pelas características físicas apresentadas.

O interesse pela utilização de *pellets* como forma farmacêutica remonta à segunda metade da década de 1940. Em 1952, a Smith Kline & French (SKF) lançou no mercado uma nova forma farmacêutica, o *Spansule*, que consistia em cápsulas cheias com *pellets* revestidos que dissolveriam a tempos diferentes. Os *pellets* eram produzidos por revestimento em camadas a partir de núcleos de açúcar por uma técnica até então não empregada na in-

dústria farmacêutica. Apenas em 1964, a *SKF* introduziu uma nova técnica para a produção de *pellets* de liberação sustentada, que se baseava no congelamento por pulverização de uma solução líquida de lipídios e principio ativo (Lantz *et al.*, 1964). Foi nesta mesma época que surgiu no Japão uma nova técnica para a produção de *pellets* baseada na esferonização de material cilíndrico, obtido por processo de extrusão de massa úmida de substância ativa e excipientes (Nakahara, 1966). Assim, deu-se início ao desenvolvimento da técnica de extrusão e esferonização farmacêutica. Este processo teve suas primeiras descrições com aplicação farmacêutica no ano de 1970, em duas publicações clássicas (Reynolds, 1970; Conine, Hadley, 1970).

A técnica de extrusão e esferonização, apesar de ter como produto grânulos esféricos, difere da granulação no que diz respeito ao tratamento dado à massa úmida de pós finos de substância ativa e excipientes bem como nos equipamentos empregados. Esta técnica é constituída basicamente por quatro operações unitárias, especificamente, a malaxagem, a extrusão, a esferonização e a secagem.

Este trabalho apresenta revisão da literatura sobre a técnica de peletização por extrusão e esferonização farmacêutica, salientando-se os aspectos tecnológicos e de formulação e suas implicações no processo e no produto final. Constitui, ainda, a primeira parte de uma série de dois trabalhos. Em trabalho subsequente serão abordadas as características físicas de *pellets* e as diferentes técnicas de determinação destas características.

PROCESSO DE EXTRUSÃO – ESFERONIZAÇÃO

Malaxagem

A malaxagem é a primeira operação unitária no processo de peletização por extrusão e esferonização e consiste no preparo da massa umidificada para a extrusão. A malaxagem é precedida pela mistura dos pós secos de substância ativa e excipientes. Uma vez obtida a mistura homogênea dos pós, segue-se a adição do líquido de granulação e obtenção da massa umidificada. A malaxagem torna-se necessária para produzir massa para compactação por extrusão pelo aumento do tamanho das partículas, diminuição da quantidade de pós em suspensão, melhorando, assim, o fluxo durante o processo. O líquido de granulação deve ser compatível com todos os componentes da mistura de pós e a sua quantidade deve ser aquela que garanta massa umidificada, de consistência ideal para a extrusão e, por consequência, a obtenção de um produto intermediário, o produto de extrusão, de características físicas ideais para a esferonização.

Durante a malaxagem deve-se assegurar o mínimo de perda de umidade da massa por evaporação. Para isto, o tempo e a velocidade de malaxagem devem ser controlados a fim de evitar aumento significativo da temperatura, podendo-se recorrer à refrigeração do recipiente em que se realiza o processo (Baert *et al.*, 1991). A aplicação de altas forças para a granulação pode necessitar de grandes quantidades de água para o sucesso do processo (Schmidt, Kleinebudde, 1999).

O controle do tempo e da razão de mistura da massa úmida deve, também, garantir a distribuição homogênea do líquido de granulação. A certificação da distribuição homogênea do líquido pode ser conseguida através do armazenamento da massa umidificada em bolsas plásticas devidamente seladas em condições ideais para evitar perdas por evaporação ou deterioração até o prosseguimento do processo de extrusão (Bains *et al.*, 1991; Fielden *et al.*, 1989; Fielden *et al.* 1992a; Fielden *et al.*, 1992b; Fielden *et al.*, 1993; Pinto *et al.*, 1993; Sousa *et al.*, 1996).

Extrusão

A extrusão é a fase do ciclo de peletização por extrusão e esferonização, em que a massa umidificada sofre compactação, sendo modelada sob a forma de cilindros de aspecto semelhante a “espaguete” de diâmetro uniforme. A extrusão pode ser descrita através da aplicação de equações teóricas que caracterizam o fluxo de massa durante o processo. Esta descrição pode ser altamente valiosa para o entendimento da formulação de sistemas farmacêuticos e para este efeito deve-se utilizar um extrusor adequadamente instrumentalizado.

A extrusão tem início com a alimentação da massa umidificada no interior do aparelho de extrusão. A massa é forçada a passar por uma rede ou placa de orifícios de raio (R) e comprimento (C) definidos. Devido à geometria dos orifícios da rede ou placa de extrusão, o comprimento do produto de extrusão irá variar consoante as características físicas da massa de extrusão e da finalidade a ser dada ao mesmo. Para esta finalidade a literatura descreve diversos tipos de extrusores (Hicks, Freese, 1989; Swarbrick, Boylan, 1992). São eles:

Extrusor de parafuso-sem-fim (parafuso de Arquimedes)

É composto por um parafuso-sem-fim, cuja finalidade é conduzir a massa umidificada até a rede de extrusão exercendo pressão, que força a passagem da massa através dos orifícios da rede. Este extrusor permite trabalhar com quantidades contínuas de alimentação e a utilização de redes de extrusão de diferentes razões C/R. O dispositivo em forma de parafuso de Arquimedes permite o

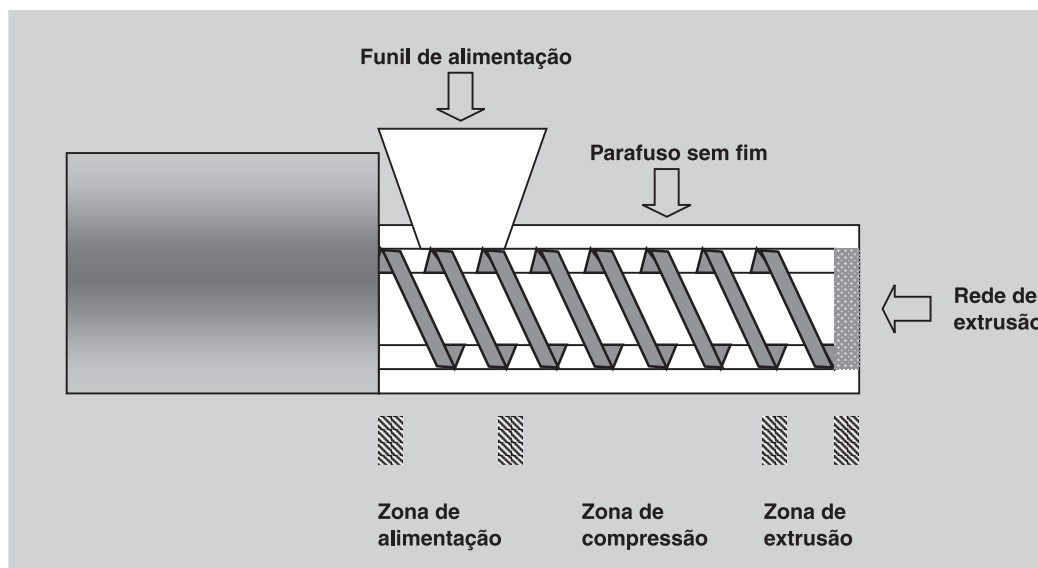


FIGURA 1 - Vista lateral da representação esquemática do extrusor de parafuso-sem-fim axial (adaptado de *Hicks, Freese, 1989*).

transporte da massa umidificada desde a zona de alimentação à zona de extrusão e pode ser de tipo simples ou duplo (Kleinebudde, Lindner, 1994). O mecanismo de duplo parafuso tem a vantagem de melhor transportar a massa umidificada, enquanto que o mecanismo de parafuso simples resulta em produto de extrusão mais compacto, portanto, mais denso. A geometria do parafuso também pode variar de acordo com a compressão pretendida. Um extrusor do tipo parafuso de Arquimedes pode trabalhar sob os mecanismos axial ou radial em relação ao posicionamento da placa de extrusão (Figure 1, 2).

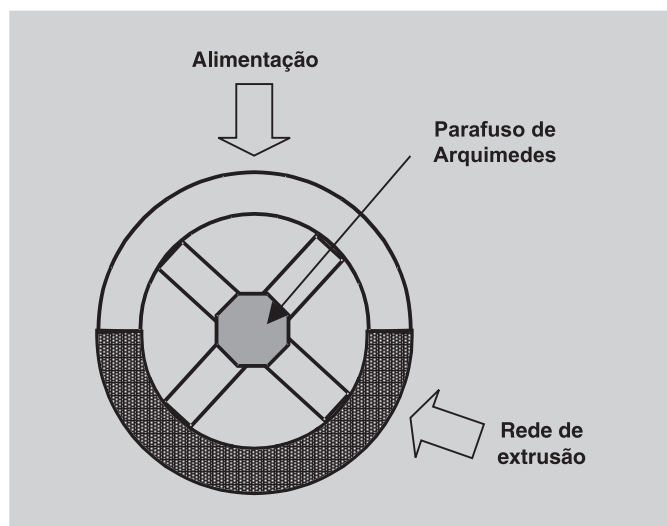


FIGURA 2 - Vista frontal da representação esquemática do extrusor de parafuso-sem-fim radial (adaptado de *Hicks, Freese, 1989*).

Extrusor de cesto e extrusor de tamis

Apesar de bastante semelhantes, estes dois tipos de extrusores diferenciam-se entre si tal como as versões axial e radial do extrusor de parafuso de Arquimedes. No extrusor de tamis um mecanismo rotatório ou oscilatório força a passagem da massa umidificada através da rede ou placa de extrusão localizada na base da câmara de extrusão (Figure 3). A desvantagem deste tipo de extrusor reside no fato de promover baixa compactação em comparação aos demais tipos de extrusores. No extrusor de cesto a rede de extrusão compõe parte da parede vertical cilíndrica da câmara de extrusão. A pressão durante a

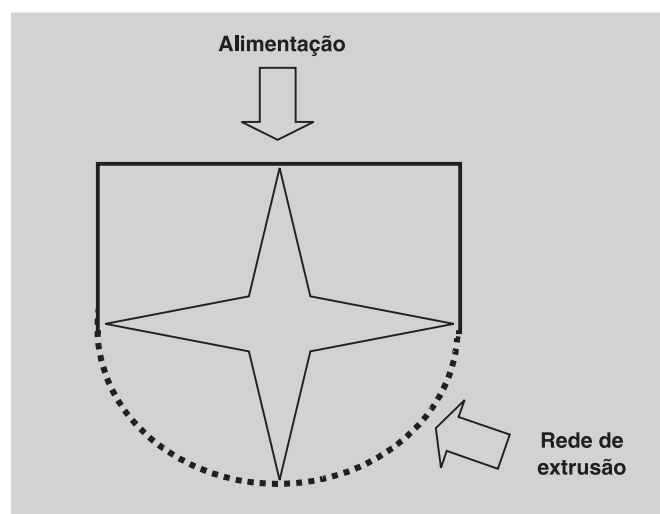


FIGURA 3 - Vista frontal da representação esquemática do extrusor de tamis (adaptado de *Hicks, Freese, 1989*).

operação é descrita como semelhante àquela desenvolvida por um extrusor de parafuso com lâminas de extrusão.

Extrusor de rolos

Descrevem-se três versões para este tipo de extrusor (Figure 4). Uma primeira versão é constituída por uma rede circular perfurada, que gira em torno dos rolos e esses, em torno dos próprios eixos. O sentido de rotação da rede de extrusão e dos rolos é sempre o mesmo. A massa umidificada, que é alimentada para o interior da câmara de extrusão, segue para a superfície interna da rede de extrusão e, durante a operação, a ação dos rolos força a passagem da massa para o seu exterior, através dos seus orifícios, formando, assim, o produto de extrusão. Numa versão deste tipo de extrusor, o rolo encontra-se em posição externa à rede de extrusão ou dois rolos são perfurados e denteados (semelhantes a engrenagens). Uma outra versão é constituída por rolos posicionados sobre uma placa perfurada de extrusão que permanece imóvel.

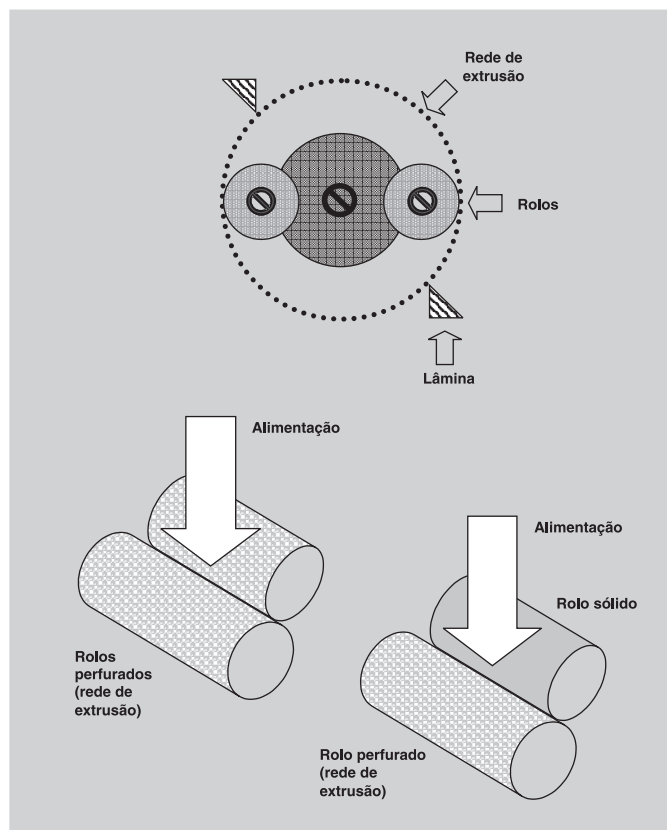


FIGURA 4 - Esquemas estruturais dos extrusores de rolos (adaptado de Hicks, Freese, 1989).

Extrusor de pistão

Consiste em um sistema cilíndrico e um pistão, que se encontra dentro do corpo cilíndrico que comprime a

massa umidificada, forçando a sua passagem através dos orifícios da placa de extrusão (Figura 5). Este sistema opera de maneira não-contínua. O material a ser extrusado é preenchido no cilindro reservatório e parcialmente consolidado por ação do pistão. A extrusão prossegue com a aplicação de uma carga sobre o pistão suficiente para promover a operação.

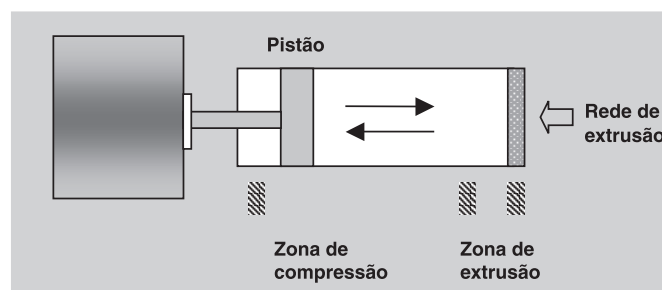


FIGURA 5 - Vista lateral da representação esquemática do extrusor de pistão (adaptado de Hicks, Freese, 1989).

ESFERONIZAÇÃO

Com relação aos esferonizadores descritos na literatura, todos mantêm a similaridade da configuração, ou seja, uma placa rotatória dentro de uma câmara cilíndrica. O diâmetro desta placa rotatória é variável e conforme a escala de trabalho. Contudo, o trabalho com placas de esferonizações de grandes dimensões pode representar desvantagem, uma vez que a remoção e a limpeza podem ser trabalhosas. Todos os esferonizadores possuem a parede do interior do cilindro lisa e polida. A placa de esferonização pode ser móvel e variar em sua configuração: grelha de ranhuras radiais ou de ranhuras perpendiculares (Figura 6).

Um ciclo típico de esferonização consiste em processar uma quantidade pré-determinada de produto de extrusão até que sejam alcançados a forma e o grau de esferonização desejados. O processo tem início quando,

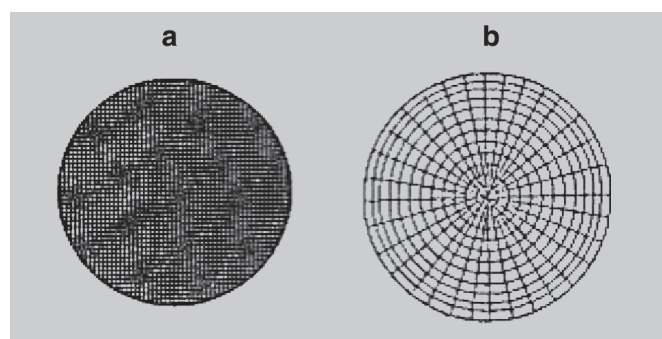


FIGURA 6 - Configuração de placas de esferonização: (a) de ranhuras perpendiculares e (b) de ranhuras radiais.

por ação da placa de esferonização, o produto de extrusão é quebrado em comprimentos uniformes e gradualmente moldado em forma esférica por processo semelhante à deformação plástica. A esferonização pode ser dividida em diferentes estágios seqüenciados: numa primeira fase o produto de extrusão cilíndrico é quebrado em dimensões menores e de comprimento igual ao seu diâmetro para ter, então, as suas extremidades arredondadas; segue-se a formação de uma estrutura em forma de haltere, que é moldada em forma elíptica e finalmente modelada em forma esférica (Rowe, 1985) (Figura 7a). Um outro mecanismo é sugerido para a formação de *pellets* (Baert, Remon, 1993) e implica a formação de cilindros de produto de extrusão de extremidades arredondadas, que sofrem torção central e a quebra em duas porções semi-esféricas, que, finalmente, são modeladas e polidas em esferas por ação das forças de rotação e fricção proporcionadas durante o processo (Figure 7b).

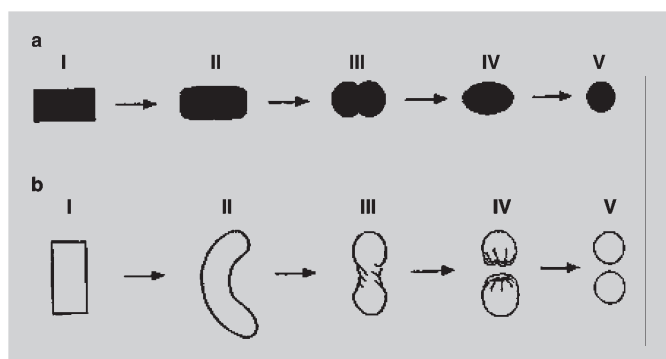


FIGURA 7 - Mecanismos de formação de *pellets* por esferonização. (a) esquema sugerido por Rowe (1985) – I, cilindro; II, cilindro de extremidades arredondadas; III, haltere; IV, elipse; V, esfera. (b) esquema sugerido por Baert, Remon (1993) – I, cilindro; II, corda; III, haltere; IV, esfera com cavidade; V, esfera.

O acúmulo de umidade ou solvente orgânico na parede interna da câmara cilíndrica do esferonizador pode conduzir à aglomeração dos *pellets* e conseqüente perda do produto. A fim de evitar tal transtorno pode-se dispor de um sistema de aquecimento da parede do tambor de esferonização. A refrigeração da parede da câmara de esferonização pode ser feita quando se trabalha com produtos termossensíveis com o propósito de remover o calor gerado durante o processamento do produto de extrusão. Para remover a umidade superficial das partículas durante a esferonização pode-se introduzir ar seco sob a placa de esferonização. Neste caso a placa deve ser perfurada ou possuir canais ou ranhuras para a passagem do ar seco ou, ainda, o ar seco pode circular no intervalo

existente entre a parede interna da câmara cilíndrica e a periferia da placa de esferonização.

Secagem

Os *pellets* produzidos na fase de esferonização são prontamente coletados e seguem para a fase final do processamento. A secagem dos *pellets* pode ser feita à temperatura ambiente ou elevada e em leito estático ou dinâmico. A escolha da temperatura e do leito em que será realizada a secagem irá determinar algumas das características físicas finais dos *pellets*. Portanto, essa escolha deverá ser criteriosa, devendo-se levar em consideração algumas propriedades físico-químicas dos componentes da formulação.

Para a secagem à temperatura ambiente basta apenas a utilização de uma câmara ou estufa, que permita o controle do ambiente (temperatura e umidade). Quando a opção é a secagem a temperatura elevada em leito estático pode-se também utilizar uma estufa preferencialmente com circulação forçada de ar (quando um solvente orgânico é utilizado para o processamento) ou com um material higroscópico para a absorção da umidade do ambiente de secagem. A opção por uma secagem em leito dinâmico (fluidificado) requer a utilização de um sistema que permita a introdução de ar seco sob pressão e a temperatura determinada dentro da câmara de secagem, promovendo, assim, a secagem do material e produzindo, ao mesmo tempo, o constante movimento deste material (Figure 8).

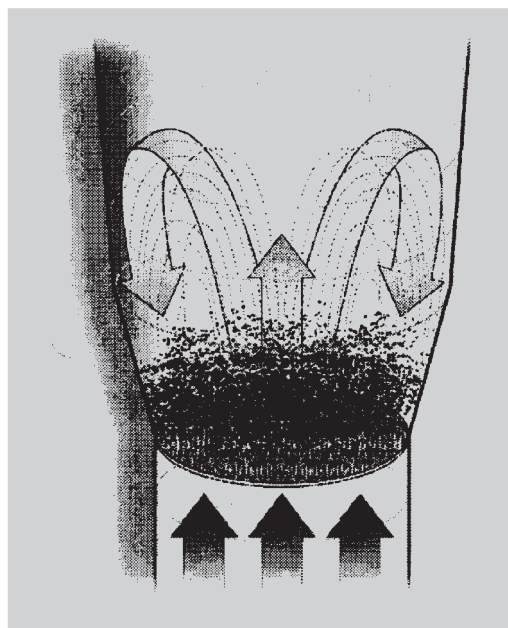


FIGURA 8 - Representação da secagem em leito fluidificado.

FATORES QUE INFLUENCIAM AS CARACTERÍSTICAS DOS *PELLETS*

Matéria-prima

Os adjuvantes ou excipientes são adicionados a uma fórmula farmacêutica com o propósito de facilitar a produção ou mesmo conferir ou favorecer determinadas características da forma farmacêutica e/ou promover a liberação da substância ativa num sítio específico após ou durante um determinado período de tempo. Portanto, para se ter um produto farmacêutico de características físicas e biológicas adequadas ao seu propósito deve-se incorporar à fórmula farmacêutica excipientes que exerçam funções específicas.

Os excipientes empregados na formulação de *pellets* são tipicamente aqueles empregados na obtenção de comprimidos ou cápsulas. Considerações devem ser efetuadas pelo formulador a respeito das propriedades físico-químicas dos excipientes e da substância ativa pretendidos para a formulação. O bom entendimento dessas propriedades é crucial para o desenvolvimento de produtos peletizados.

Vários fatores devem ser considerados na determinação do tipo de processo de peletização, a saber, a dose pretendida e as propriedades físico-químicas do fármaco (Sousa *et al.*, 2002). A seleção dos excipientes merece igual consideração, visto que são normalmente os excipientes que levam à formação de *pellets* de forma, dureza e integridade adequadas.

Para a produção de *pellets* de boa qualidade é imperativo que a massa inicial possua plasticidade suficiente para produzir um bom produto de extrusão e que este se permita à fragmentação homogênea pela esferonização. Normalmente, para se conferir a plasticidade adequada à massa incorpora-se celulose microcristalina à formulação farmacêutica. A celulose microcristalina é usualmente designada como excipiente de suporte correspondendo tipicamente a 40-60% da massa dos pós secos da formulação. A qualidade desta celulose microcristalina parece ser fator igualmente determinante para o processo. Alguns trabalhos comparam a utilização de diferentes tipos ou marcas comerciais de celulose microcristalina para a extrusão (O'Connor *et al.*, 1984; Millili, Schwartz, 1990; Jover *et al.*, 1996; Pinto, 1998). A mistura de diferentes tipos de celulose com excipientes e princípios ativos e a avaliação da formação e das características físicas de *pellets* foram as bases dos trabalhos de Elbers *et al.* (1992) e Newton *et al.* (1992). Desses estudos conclui-se que não é possível o intercâmbio de diferentes marcas comerciais de celulose microcristalina. Para este efeito,

devem-se ter em consideração as diferentes quantidades de água necessárias para garantir um produto final satisfatório a cada marca comercial de celulose microcristalina. Entretanto, El Saleh *et al.* (2000) demonstraram que massas úmidas de diferentes tipos da mesma marca de celulose microcristalina (Avicel™) apresentaram o mesmo comportamento durante a extrusão, e a absorção de água foi similar sob as condições experimentais empregadas. As características dos *pellets* também foram similares mesmo levando-se em consideração as diferenças de tamanho de partículas dos diferentes tipos de celulose.

Em substituição ao uso convencional da celulose microcristalina pode-se recorrer à celulose pulverizada. Sua utilização acarreta a obtenção de *pellets* mais porosos e friáveis, sendo necessária a associação a um excipiente aglutinante para a obtenção de *pellets* aceitáveis (Lindner, Kleinebudde, 1994; El Saleh *et al.*, 2000; Alvarez *et al.*, 2003).

Basit *et al.* (1999) estudaram a possibilidade de produção de *pellets* de ranitidina com alta ou baixa concentração de celulose microcristalina ou sem este componente na formulação. A alta concentração deste componente permitiu a produção de *pellets* mais esféricos, mais fortes e menos friáveis. Contudo, os *pellets* produzidos sem a celulose microcristalina tiveram distribuição de tamanho e forma superiores àqueles produzidos com a celulose.

A utilização da celulose microcristalina também pode ser acompanhada por um polímero hidrófilo visando, assim, à melhoria do processo de extrusão e esferonização por torná-lo menos sensível a pequenas alterações das variáveis de processo, além de melhorar o rendimento e a esfericidade dos *pellets* resultantes, especialmente quando se pretende incorporar grande quantidade de substância ativa (80%) à formulação (Funck *et al.*, 1991; Law, Deasy, 1998; Santos *et al.*, 2002).

Quando há o objetivo de se obter *pellets* com a finalidade de liberação controlada da substância ativa recorre-se usualmente ao revestimento dos núcleos ativos (Sousa *et al.*, 1995a; Sousa *et al.*, 1995b). Isto significa a adição de mais uma operação unitária ao processo, o que, conseqüentemente, acarreta implicações tecnológicas. A fim de contornar esta operação e ao mesmo tempo obter *pellets* de característicos de liberação controlada da substância ativa semelhantes, ou melhoradas, em comparação àquelas de *pellets* revestidos, tem-se tentado a incorporação de polímeros ou outras substâncias modeladoras da liberação do fármaco com a finalidade de atuarem como suporte matricial (Goskonda, Sathyanarayana, 1993; Goskonda *et al.*, 1994; Neau *et al.*, 1996, 2000; Varshosaz *et al.*, 1997a; Santos *et al.*, 2002; Sousa *et al.*, 2002b). Vários polímeros hidrófilos de naturezas diversas (deriva-

dos celulósicos e não celulósicos e os derivados do ácido acrílico) têm sido utilizados com o propósito de servirem como agente gelificante para a fabricação de *pellets* matriciais. Os trabalhos de Neau *et al.* (1996 e 2000) exemplificam a utilização do Carbopol® 974P, um polímero derivado do ácido acrílico, incorporado à formulação com a finalidade de prolongamento da liberação do maleato de clorfeniramina em *pellets* produzidos por extrusão e esferonização. Polímeros de outra natureza também podem ser incorporados a matriz de *pellets* com a finalidade de proteção entérica. A utilização do Eudragit® L100-55 mostrou-se a mais adequada em comparação ao acetofalato de celulose e ao ftalato de hidroxipropilmetil celulose devido à formação de matriz homogênea e à produção de *pellets* de propriedades entéricas sem a necessidade da operação de revestimento (Varshosaz *et al.*, 1997a).

A natureza do diluente utilizado é, também, um fator estudado na formulação de *pellets* (Fielden *et al.*, 1989; Junnila *et al.*, 2000; Santos *et al.*, 2002a, b, c). Para a seleção de um diluente é essencial que este seja compatível com os demais componentes da formulação e estável para as condições de operação. Os diluentes podem ser de natureza solúvel ou insolúvel em água e fazem parte da composição de *pellets* com a finalidade de completar o volume ou a massa da formulação, mas, também, acarretam o aumento ou a diminuição da densidade e até mesmo facilitam o processo de formação do *pellet*. Entretanto, existe a possibilidade de o diluente exceder em suas funções e, assim, contribuir para o aumento da taxa ou duração da liberação do fármaco a partir de *pellets*. A lactose e o amido são os diluentes usualmente empregados em formulações de *pellets*. No entanto, outros podem ser utilizados dependendo das características que se deseja conferir aos *pellets* pretendidos. Por exemplo, o amido de milho ceroso pode ser utilizado como diluente, possibilitando a redução da quantidade de celulose microcristalina numa formulação de *pellets* para extrusão e esferonização,

o que permite a redução dos custos de produção quando se utiliza baixa quantidade de substância ativa (Junnila *et al.*, 2000).

A Tabela I mostra de forma esquematizada alguns pontos relevantes da utilização e influência da natureza da matéria-prima para a produção de *pellets*.

Líquido de granulação e umidade da massa de extrusão

O líquido de granulação é necessário para conferir a umidade necessária à massa de pós de uma formulação tornando-a mais coesa e plástica para o processamento e produção de *pellets* de qualidades aceitáveis. Normalmente a água é utilizada como líquido de granulação (Iyer *et al.*, 1996; Sousa *et al.*, 1996; Varshosaz *et al.*, 1997b), contudo, soluções hidroalcoólicas ou apenas álcool podem ser utilizados com o mesmo propósito (Goodhart *et al.*, 1973; Briquet *et al.*, 1986; Millili, Schwartz, 1990; Elbers *et al.*, 1992; Santos *et al.*, 2002).

A umidade da massa e do produto de extrusão pode ser determinante para o processamento sobretudo na esferonização. A umidade da massa pode ser enquadrada entre limites mínimo e máximo para a produção de *pellets*. Quando esta umidade é inferior ao limite mínimo, ocorrerá a formação de grande quantidade de pós durante a esferonização do produto de extrusão ou mesmo esferonização incompleta do produto de extrusão devido à insuficiência de plasticidade superficial das partículas. Ou seja, durante a esferonização o líquido de granulação, que constitui a massa de extrusão, migra para a superfície da partícula em formação induzindo a plasticidade superficial necessária para o sucesso da operação. Quando a umidade é excessiva, superior ao limite máximo, ocorrerá migração excessiva de líquido para a superfície do *pellet* em formação, levando à aglomeração dos *pellets* uns aos outros e na parede do esferonizador ou, na pior das hipóteses, a aglomeração total da massa. À vista de tal efeito,

TABELA I - Influência da matéria-prima na produção de *pellets*

Materia-prima	Alternativa	Ausência de CMC	Adição de polímero	Adição de diluente
Uso convencional de celulose microcristalina (CMC) como excipiente de suporte: 40 - 60% em peso	Uso de celulose pulverizada:	Boa distribuição de tamanho de <i>pellets</i> .	Melhoria do processo (serve como aglutinante)	Completa o volume ou massa da formulação. Facilita o processo.
Confere boa esfericidade e dureza aos <i>pellets</i> .	<i>Aumenta a porosidade e friabilidade dos pellets.</i>	Diminuição da esfericidade e dureza dos <i>pellets</i> .	Modelação da liberação da substância ativa	<i>Sua influência é consoante sua natureza.</i>
	Adição de aglutinante:	Aumento da friabilidade dos <i>pellets</i> .	(<i>serve como suporte matricial</i>)	<i>Pode aumentar ou diminuir a densidade dos pellets.</i>
	<i>Redução da porosidade e friabilidade dos pellets.</i>		Uso para promover a proteção entérica.	

há a necessidade de se obter massa úmida de plasticidade adequada para o processamento. Para avaliar a conformidade da massa umidificada, pode-se recorrer à caracterização das propriedades reológicas da massa, uma vez que a plasticidade é uma das características que se relaciona intimamente à umidade da massa (Harrison *et al.*, 1987).

A influência do líquido de granulação na produção de *pellets* encontra-se resumida na Tabela II.

Tipo de extrusor

A escolha do tipo de extrusor baseia-se na qualidade e características desejadas do produto de extrusão bem como no destino a ser dado ao produto intermediário. Em se tratando da técnica de extrusão e esferonização, é desejável um produto de extrusão de densidade apropriada à esferonização. Assim, a utilização do extrusor de rolos parece ser adequada a este propósito devido à combinação de extrusão com baixa pressão e desenvolvimento de baixa quantidade de calor e a mínima movimentação de água aliada à alta densificação do produto (Swarbrick, Boylan, 1992; Thoma, Ziegler, 1998b). Um extrusor de pistão instrumentalizado é bastante útil quando se necessita controlar alguns dos parâmetros de processo como a temperatura, o tamanho, a forma, o peso e a densidade do produto de extrusão.

Diversas publicações estudaram comparativamente a utilização de diferentes extrusores (Reynolds, 1970; Rowe, 1985; Fielden *et al.*, 1992b; Baert *et al.*, 1992b; Baert *et al.*, 1993b; Sonaglio *et al.*, 1997; Thoma, Ziegler, 1998a, b; Nürnberg, Wunderlich, 1999a, b). Os estudos comparativos entre extrusores de parafuso nas suas versões axial e radial apresentados por Reynolds (1970) e Rowe (1985) demonstraram a obtenção de um produto mais denso a partir do sistema axial. Para a mesma comparação, Sonaglio *et al.* (1997) verificaram que o sistema axial produz maior variação de temperatura e maior tempo de extrusão. Por ocasião da análise da influência do

tamanho das partículas e a concentração da substância ativa da mistura verificou-se que o tamanho das partículas é um fator importante para o processamento em ambos os sistemas de extrusão, o que sugere que a extrudabilidade da massa não depende apenas de sua plasticidade, mas também do tipo de extrusor empregado. Assim, de acordo com Sonaglio *et al.* (1997), a escolha do sistema de extrusão de parafuso simples será dependente da quantidade de substância ativa e da solubilidade aquosa deste. Os estudos sobre o processo de extrusão de Thoma, Ziegler (1998a, b) avaliaram as características do produto de extrusão e a influência destas sobre a qualidade dos *pellets* produzidos a partir de diferentes tipos de extrusores, como o de rolos, de parafuso simples axial e outro radial, revelando que o extrusor de rolos e o de parafuso de sistema radial produziram *pellets* de tamanho médio e granulometria similares. No entanto, observou-se que os *pellets* produzidos por intermédio do extrusor de rolos ou o de parafuso simples axial foram significativamente mais densos em comparação com aqueles produzidos por intermédio de um extrusor de parafuso simples radial. Os produtos de extrusão resultantes do extrusor de rolos e daquele de pistão podem não ser equivalentes devido às diferenças de processamento das massas úmidas (Fielden *et al.*, 1992b). A comparação entre as propriedades de esferonização dos produtos de extrusão de mesma massa ternária (celulose microcristalina, lactose e água) obtidos a partir de um extrusor de pistão instrumentalizado e daquele de rolos realizada por Fielden *et al.* (1992b) exemplifica a possibilidade de utilização do extrusor de pistão instrumentalizado para a avaliação das propriedades de escoamento e esferonização de massa. Verificou-se, também, que se uma determinada formulação pode ser processada num extrusor de pistão em pequena escala, a transposição para uma grande escala num extrusor de rolos é viável. Ou seja, aquelas formulações que necessitam de condições de processo cuidadosas poderão falhar por ocasião da transposição para grande escala.

TABELA II - Influência do líquido de granulação na produção de *pellets*

Líquido de esferonização	Uso de água	Uso de solventes orgânicos	Escassez de umidade	Excesso de umidade
Exerce efeito lubrificante.	Uso convencional.	Uso alternativo.	Quando inferior ao limite	Quando superior ao limite
Confere plasticidade e coesão à massa.	Deve-se dar atenção à solubilidade dos componentes.	Podem-se utilizar soluções de solventes orgânicos.	mínimo de umidade:	máximo de umidade:
Viabiliza o processo.		Deve-se dar atenção à solubilidade dos componentes.	Formação de grande quantidade de pó.	Aglomeração do produto de extrusão.
Pode influenciar na porosidade, dureza e no tamanho dos <i>pellets</i> .		Aumenta a porosidade dos <i>pellets</i> formados.	Falha na extrusão ou na esferonização	Aglomeração dos <i>pellets</i> formados.
			Formação de bastonetes.	Aglomeração total do produto durante a esferonização.

Velocidade, temperatura e rede de extrusão

A necessidade de se processar uma fórmula farmacêutica para a produção de *pellets* de propriedades específicas por extrusão e esferonização pode ser conseguida com pequenas variações nas condições de processamento. Não apenas o tipo de extrusor empregado para o processo, como exemplificado na seção anterior, mas também as variáveis de processo, como velocidade de extrusão, configuração da rede de extrusão e temperatura de extrusão podem influenciar de forma significativa as propriedades do produto de extrusão e, por conseqüência, as propriedades dos *pellets*, servindo, assim, de ferramenta útil de pesquisa.

Malinowski e Smith (1975) demonstraram que a velocidade de extrusão para uma determinada massa úmida influencia a temperatura desenvolvida na rede de extrusão durante a operação. O aumento da velocidade de extrusão provocou aumento da temperatura de extrusão. Esta observação é de grande importância quando se trabalha com substâncias termossensíveis.

A pressão desenvolvida necessária para a extrusão e a conseqüente densificação do produto intermediário são igualmente influenciadas pela velocidade de extrusão (Pinto *et al.*, 1992; Hileman *et al.*, 1993). Contudo, Hileman *et al.* (1993) verificaram que para a extrusão de uma dada massa úmida num extrusor de cesto a densidade dos *pellets* se mostrou independente das condições de extrusão (velocidade de extrusão e razão C/R dos orifícios da rede de extrusão). A qualidade do produto de extrusão parece ser amplamente influenciada pela sua velocidade. O aumento da velocidade de extrusão acarreta aumento pronunciado dos defeitos de superfície do produto de extrusão (aspereza e a denominada “pele de tubarão”), que diminuem a qualidade do produto final por promoção da quebra irregular do produto de extrusão durante a operação de esferonização (Harrison *et al.*, 1985a, b).

O efeito lubrificante da água é afetado pela velocidade de extrusão (Pinto *et al.*, 1992). O aumento da velocidade de extrusão dificulta a migração da água através da

massa em extrusão impedindo, assim, o exercício do efeito lubrificante desta durante a operação. A configuração da rede de extrusão parece não ter qualquer influência sobre a umidade do produto de extrusão (Malinowski, Smith, 1975). Ainda de acordo com Malinowski e Smith (1975), o aumento do diâmetro dos orifícios da rede de extrusão resulta em *pellets* de maior distribuição de tamanho, quando conjugada a baixa velocidade de extrusão. Entretanto, a diminuição do diâmetro destes orifícios não mostra qualquer alteração na distribuição de tamanho das partículas. O aumento do diâmetro dos orifícios da rede de extrusão também pode acarretar aumento do volume aparente dos *pellets* (Sonaglio *et al.*, 1995) e mostra grande influência na friabilidade e na razão de dissolução da substância ativa (Noché *et al.*, 1994).

Pinto *et al.* (1992) analisaram o efeito do comprimento dos orifícios da rede mantendo-se fixo o diâmetro. Assim, observou-se que para o aumento deste comprimento, com o aumento da velocidade de extrusão, ocorreu aumento da força de extrusão. Neste mesmo estudo observou-se influência mínima do comprimento dos orifícios sobre a distribuição de tamanho dos *pellets*.

A variação da razão C/R dos orifícios da rede de extrusão terá isoladamente efeitos pronunciados sobre a qualidade do produto resultante. A matriz de baixa razão C/R promoverá densificação insuficiente e conseqüente formação de produto de extrusão de baixa qualidade ou com defeitos de superfície ou muito sensível às condições de esferonização e variabilidade do tamanho dos *pellets*.

A influência dos parâmetros de extrusão na produção de *pellets* encontra-se resumida na Tabela III.

Placa, velocidade, tempo e carga de esferonização

Diversos estudos da literatura disponível salientam a aplicação de modelos estatísticos para a avaliação das variáveis do processo de esferonização, como a velocidade de rotação da placa de esferonização, tempo de esferonização e carga de esferonização (Miyake *et al.*, 1973; Malinowski, Smith, 1975; Chariot *et al.*, 1987; Bains

TABELA III - Influência dos parâmetros de extrusão na produção de *pellets*

Extrusão	Seleção dos parâmetros	Velocidade de extrusão	Temperatura de extrusão	Rede de extrusão
Tipo de extrusor:		Influencia a qualidade do produto de extrusão.	Atenção aos componentes termossensíveis e à umidade do produto de extrusão.	Influência sobre a densificação do produto de extrusão.
Grande influência nas características do produto de extrusão e dos <i>pellets</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Velocidade</i> • <i>Temperatura</i> • <i>Rede de extrusão</i> 	Pode elevar a temperatura de extrusão.		
		Atenção aos componentes termossensíveis.		

et al., 1991; Hasznos *et al.*, 1992; Hileman *et al.*, 1993; Hellén *et al.*, 1993c, d; Barrau *et al.* 1993a, b; Noché *et al.*, 1994; Sonaglio *et al.*, 1995). Muitos desses estudos relacionam as variáveis de processo da esferonização de um produto de extrusão com as características físicas dos *pellets* obtidos. A correlação entre estas variáveis e a qualidade do produto só se torna relevante quando os aspectos críticos que envolvem o processo de extrusão e esferonização são devidamente identificados. Considerando-se a seleção do extrusor um dos fatores críticos, visto que estes não são simplesmente intercambiáveis, o produto de extrusão obtido para determinada massa úmida pode se apresentar mais ou menos sensível às condições de esferonização, consoante o sistema e as condições do processo de extrusão.

A configuração da placa de esferonização é fundamental para o processo, no entanto, não existem estudos que identifiquem sua melhor configuração para a obtenção de *pellets* de qualidades aceitáveis.

Observa-se que o aumento da velocidade de esferonização se relaciona à diminuição do diâmetro médio dos *pellets* produzidos concomitantemente ao aumento da produção de pós finos durante a esferonização. A utilização de velocidades muito altas pode resultar na produção de *pellets* de pequeno tamanho (Malinowski, Smith, 1975; Wan *et al.*, 1993; Sonaglio *et al.*, 1995; Umprayn *et al.*, 1999).

Estudos revelam a influência da variação da velocidade de esferonização sobre densidade, friabilidade, propriedades de escoamento, dureza, esfericidade, porosidade e morfologia superficial de *pellets*. A otimização da velocidade de esferonização, entre aquela insuficiente para a promoção da densificação adequada à obtenção de esferas e aquela excessiva que ocasiona a aglomeração dos *pellets* individualizados, pode ser conseguida a fim de se atingir a situação ideal (Rowe, 1985; Hileman *et al.*, 1993).

O tempo de esferonização revela-se um fator importante para a produção de *pellets* e os seus efeitos foram estudados para diversas formulações de misturas com celulose microcristalina. O aumento do diâmetro médio de *pellets* foi observado por O'Connor *et al.* (1984) e Wan *et al.* (1993) enquanto que Bianchini *et al.* (1992) observaram a produção de *pellets* mais homogêneos em termos de uma distribuição do tamanho dos *pellets* mais estreita. No entanto, o tempo de esferonização pode influenciar na obtenção de uma fração de tamanho de *pellets* específica (Malinowski, Smith, 1975; Chariot *et al.*, 1987; Hasznos *et al.*, 1992; Baert *et al.*, 1993a; Ku *et al.*, 1993; Umprayn *et al.*, 1999).

Semelhante à velocidade, o tempo de esferonização pode ocasionar mudanças nas propriedades de empacota-

mento dos *pellets* (Malinowski, Smith, 1975; Chapman *et al.*, 1986; Hellén *et al.*, 1993c; Hileman *et al.*, 1993). Uma das características dos *pellets* usualmente avaliada é a esfericidade. Neste contexto, vários estudos apontam para a melhoria da esfericidade dos *pellets* concomitante ao aumento do tempo de residência do produto no esferonizador (Lövgren, Lundberg, 1989; Baert *et al.*, 1993a; Hellén, Yliruusi, 1993; Hileman *et al.*, 1993c; Hileman *et al.*, 1993d; Wan *et al.*, 1993; Umprayn *et al.*, 1999). Outro aspecto observado para o aumento do tempo de esferonização de um produto de extrusão é a produção de *pellets* de melhor morfologia superficial, ou seja, a superfície do *pellet* torna-se mais lisa (Umprayn *et al.*, 1999).

A carga de esferonização, ou seja, a massa de produto de extrusão destinada ao processamento de esferonização, constitui um outro fator relevante para o processo. Chariot *et al.* (1987) demonstraram que uma baixa carga de esferonização juntamente com o aumento da velocidade proporcionou diminuição na obtenção de *pellets* de uma fração de tamanho específica enquanto que alta carga de esferonização associada ao prolongamento do tempo de esferonização proporcionou aumento daquela mesma fração de tamanho de *pellets*. Hasznos *et al.* (1992) demonstraram o aumento do diâmetro médio de *pellets* para o aumento da carga de esferonização. Barrau *et al.* (1993) analisaram a influência da carga de esferonização na distribuição de tamanhos e qualidades dos *pellets*. Neste estudo, demonstrou-se que a distribuição de tamanho e o rendimento de uma fração específica (1,25 – 1,60 mm) não foram influenciados pela variação da carga de esferonização. O processamento com uma carga correspondente a 80% da capacidade do esferonizador maximizou o rendimento da fração de trabalho enquanto que uma carga mínima de 20% aumentou o rendimento da fração 0,8 – 1,00 mm e diminuiu o da fração de trabalho. No entanto, o aumento da carga de esferonização tornou os *pellets* mais rígidos, ao passo que se observou significativa diminuição da esfericidade dos mesmos. A redução da esfericidade dos *pellets* deveu-se ao aumento da pressão intergranular pelo aumento da carga de esferonização com conseqüente redução do efeito de contato do material em formação com a placa de esferonização. Hellén *et al.* (1993a, b) verificaram as influências das variáveis do processo de malaxagem e de esferonização na estabilidade da umidade do material e na morfologia, friabilidade, propriedades de empacotamento e de escoamento e no tamanho e distribuição de tamanhos dos *pellets* produzidos. Assim, demonstrou-se que o aumento da carga de esferonização juntamente com o aumento da velocidade e o prolongamento do tempo de esferonização resultaram no aumento dos volumes aparentes antes e após a compac-

tação. Por outro lado, o mesmo aumento da carga associado ao prolongamento do tempo de esferonização induziu à diminuição do tamanho dos *pellets* produzidos.

A Tabela IV mostra, de forma resumida, a influência dos parâmetros de esferonização na produção de *pellets*.

Método de secagem

Pouca atenção tem sido dada à natureza ou ao tempo do processo de secagem de *pellets*. De fato, apenas alguns estudos da literatura farmacêutica tratam dos efeitos do método de secagem e das condições de processo sobre as variações das propriedades físicas dos *pellets* produzidos.

Bataille *et al.* (1993) compararam a estrutura porosa, a dureza e a morfologia superficial de *pellets* obtidos a partir de mistura binária de celulose microcristalina e lactose, utilizando-se água como líquido de granulação e secos ou numa estufa de ventilação forçada ou num forno de microondas. Verificou-se que a secagem em estufa resultou em *pellets* de estrutura menos porosa e mais rígida e de superfície mais homogênea. Segundo estes autores, durante a secagem em estufa a migração da água para a superfície dos *pellets* foi conduzida mais lentamente, causando menos trauma à estrutura granular, ao passo que, na secagem por microondas, a profunda penetração destas levou à abrupta descarga de calor no interior da estrutura, resultando em quase imediata saída das moléculas de água e conseqüente enfraquecimento das ligações interpartículas traduzida na diminuição da dureza dos *pellets*. A mesma conclusão foi adotada por Sousa *et al.* (1996) para a comparação de *pellets* secos em estufa e em câmara de leito fluidizado. Dyer *et al.* (1994) compararam a secagem de *pellets* em leito estático (estufa) e em leito dinâmico (câmara de leito fluidizado). A formulação de *pellets* incluiu celulose microcristalina, lactose, ibuprofeno e água como líquido de granulação. Verificou-se efeito

significativo do método de secagem sobre as propriedades dos *pellets* produzidos sendo aqueles secos em leito estático os que exibiram maior resistência mecânica e menor elasticidade. Além disto, verificou-se que o método de secagem e, conseqüentemente, a taxa de secagem em leito estático resultaram em *pellets* de superfície mais lisa, em comparação aos resultantes da secagem em leito dinâmico.

A influência do método de secagem empregado no processo de peletização pode ter conseqüências na adequabilidade dos *pellets* para o posterior revestimento com película. Kleinebudde (1994a, 1994b) investigou a relação entre a formulação e o método de secagem de *pellets* no que diz respeito ao tamanho das partículas, contração, intumescimento, porosidade, friabilidade, desagregação e dissolução. Os *pellets* preparados incluíam um de três princípios ativos e a celulose microcristalina com ou sem baixa substituição por hidroxipropilcelulose. Os métodos de secagem de *pellets* investigados foram: secagem por congelamento, leito estático e leito fluidizado. Os *pellets* secos em leito fluidizado ou em leito estático mostraram o fenômeno de contração da estrutura, enquanto aqueles secos por via de congelamento se mostraram de tamanho comparável ao que apresentavam antes da secagem, embora com altas porosidades. O método de secagem não mostrou qualquer influência na desagregação dos *pellets*. Quando submetidos ao teste de dissolução, os *pellets* secos por via de congelamento mostraram razão de dissolução da substância ativa maior em comparação àqueles secos em leito fluidizado e o intumescimento foi proporcional à contração durante a secagem. O efeito da secagem sobre a porosidade de *pellets* de celulose microcristalina usando-se água ou mistura água/etanol (25:75%) foi estudado por Berggren, Alderborn (2001a). Esses autores verificaram que os *pellets* preparados com diferentes tipos de líquido de granulação apresentavam contração da estrutura e densificação durante a secagem. No entanto, e apesar de ambos os tipos de *pellets* terem apresentado porosidades anteriores à secagem similares, após a secagem os *pellets* preparados com a solução

TABELA IV - Influência dos parâmetros de esferonização na produção de *pellets*

Esferonização	Seleção dos parâmetros	Velocidade de esferonização	Tempo de esferonização	Carga de esferonização
Configuração da placa de esferonização: <i>Não há estudos que indiquem a melhor configuração.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Velocidade</i> • <i>Tempo</i> • <i>Carga</i> 	Velocidade de rotação da placa de esferonização: Influencia a distribuição de tamanho dos <i>pellets</i> (seu aumento diminui o diâmetro dos <i>pellets</i> e aumenta a produção de pós finos).	Influência na distribuição de tamanho dos <i>pellets</i> (quanto maior o tempo maior a esfericidade e o escoamento dos <i>pellets</i> e melhoria da morfologia superficial)	Influência na distribuição de tamanho dos <i>pellets</i> (o aumento da carga diminui a esfericidade e a dureza dos <i>pellets</i>)

TABELA V - Influência dos parâmetros de secagem na produção de *pellets*

Secagem	Leito de secagem	Leito estático	Leito dinâmico
Temperatura de secagem: Ambiente Elevada (Controle da temperatura do ambiente de secagem).	Grande influência nas características dos <i>pellets</i> (porosidade, dureza, tamanho e morfologia de superfície).	Estufa (com circulação forçada de ar). Forno microondas.	Câmara de leito fluidizado.

etanólica foram maiores que aqueles preparados apenas com água. Subseqüentemente, Berggren, Alderborn (2001b) avaliaram os efeitos da razão de secagem em leito estático sobre a esfericidade, porosidade e o comportamento de compressão de *pellets*. Os *pellets* de celulose microcristalina foram preparados com soluções etanólicas de diferentes concentrações. Observou-se que a secagem dos *pellets* ocorreu numa razão decrescente e a redução no conteúdo de líquido em função do tempo obedeceu a relação de primeira ordem. A esfericidade e a morfologia superficial dos *pellets* não foram afetadas pela razão de secagem, entretanto, o aumento da razão de secagem resultou em *pellets* mais porosos. Perez e Rabiskova (2002) avaliaram a fase de secagem de *pellets* usando diferentes técnicas com variação da temperatura. De forma semelhante a estudos anteriores, observou-se que o aumento da temperatura de secagem acarretou processo de contração da estrutura dos *pellets*. A secagem em leito fluidizado resultou em *pellets* ligeiramente menores em comparação àqueles secos em estufa com ventilação forçada, provavelmente devido ao constante movimento das partículas no leito fluidizado. A Tabela V resume a influência dos parâmetros de secagem na produção de *pellets*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, considerações devem ser tomadas em relação às distintas fases do processo de peletização por extrusão e esferonização. Assim, a revisão aqui apresentada e que relaciona os parâmetros de formulação e processo, incluindo-se equipamentos e variáveis correspondentes, permite relacionar os aspectos relevantes que irão influenciar de maneira mais ou menos significativa as características finais de *pellets* de acordo com o fim pretendido para essas multi-unidades. Alguns aspectos apontados no texto necessitam de estudos mais pormenorizados que possam esclarecer ou mesmo criar alternativas para o melhor processamento e a conseqüente produção de *pellets* de características aceitáveis. Visto assim, as tabelas apresentadas exibem os diferentes aspectos abordados e a relevância para cada um deles.

AGRADECIMENTOS

Helton Santos agradece à Fundação Para a Ciência e a Tecnologia, em Portugal, pelo apoio financeiro sob a forma da bolsa de doutoramento BD/18171/98.

ABSTRACT

Production of *pellets* by pharmaceutical extrusion and spheronisation, Part I. Evaluation of Technological and formulation variables

The pelletisation process consists of the agglomeration of fine powders of a drug substance and excipients into spherical units. These units are referred as pellets and differ from those obtained from the granulation process in terms of their physical characteristics. One of the pelletisation processes usually applied for production of pellets comprising an active drug is based on two fundamental unit operations: extrusion and spheronisation. The present work intends to describe and revise the literature of the so-called extrusion and spheronisation process regarding the implication of the technological and formulation parameters in the production of pellets.

UNITERMS: *Extrusion. Spheronisation. Pellets.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVAREZ, L.; CONCHEIRO, A.; GÓMES-AMOZA, J.L.; SOUTO, C.; MARTÍNEZ-PACHECO, R. Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization *pellets* of a cohesive hydrophobic drug. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.55, p.291-295, 2003.
- BAERT, L.; REMON, J.P. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from *pellets* made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, v.95, p.135-141, 1993.

- BAERT, L.; FANARA, D.; DE BAETS, INICIAL?; REMON, J.P. Instrumentation of a gravity feed extruder and the influence of the composition of binary and ternary mixtures on the extrusion forces. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.43, p.745-749, 1991.
- BAERT, L.; FANARA, D.; REMON, J.P.; MASSART, D. Correlation of extrusion forces, raw materials and sphere characteristics. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.44, p.676-678, 1992a.
- BAERT, L.; REMON, J.P.; KNIGHT, P.; NEWTON, J.M. A comparison between the extrusion forces and sphere quality of a gravity feed extruder and a ram extruder. *Int. J. Pharm.*, v.86, p.187-192, 1992b.
- BAERT, L.; VERMEERSCH, H.; REMON, J.P.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Study of parameters important in the spheronisation process. *Int. J. Pharm.*, v.96, p.225-229, 1993a.
- BAERT, L.; REMON, J.P.; ELBERS, J.A.C.; VAN BOMMEL, E.M.G. Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder. *Int. J. Pharm.*, v.99, p.7-12, 1993b.
- BAINS, D.; BOUTELL, S.L.; NEWTON, J.M. The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, v.69, p.233-237, 1991.
- BARRAU, J.P.; BATAILLE, B.; JACOB, M. The influence of spheronizer load in extrusion-spheronization. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, v.5, p.66-70, 1993.
- BATAILLE, B.; LIGARSKI, K.; JACOB, M.; THOMAS, C.; DURU, C. Study of the influence of spheronisation and drying conditions on the physical-mechanical properties of neutral spheroids containing Avicel PH 101 and lactose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.19, p.653-671, 1993.
- BASIT, A.W.; NEWTON, J.M.; LACEY, L.F. formulation of ranitidine *pellets* by extrusion spheronisation with little or no microcrystalline cellulose. *Pharm. Dev. Technol.*, v.4, n.4, p.499-505, 1999.
- BECHGAARD, H.; HEGERMANN NIELSEN, G. Controlled-release multiple-units and single-unit doses. A literature review. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.4, p.53-67, 1978.
- BERGGREN, J.; ALDERBORN, G. Drying behaviour of two sets of microcrystalline cellulose *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.219, p.113-126, 2001a.
- BERGGREN, J.; ALDERBORN, G. Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.227, p.81-96, 2001b.
- BIANCHINI, R.; BRUNI, G.; GAZZANIGA, A.; VECCHIO, C. Influence of extrusion-spheronisation processing on the physical properties of d-indobufen *pellets* containing pH adjusters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.18, p.1485-1503, 1992.
- BRIQUET, F.; BROSSARD, C.; SER, J.; DUCHÊNE, D. Optimisation de la formulation par extrusion-sphéronisation de microgranules matriciels à libération prolongée. *S.T.P. Pharm.*, v.2, p.986-994, 1986.
- CHARIOT, M.; FRANCÈS, J.; LEWIS, G.A.; MATHIEU, D.; PHAN TAN LUU, R.; STEVENS, H.N.E. A factorial approach to process variables of extrusion-spheronisation of wet powder masses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.13, p.1639-1649, 1987.
- CONINE, J.W.; HADLEY, H.R. Preparation of small solid pharmaceutical spheres. *Drug Cosmet. Ind.*, v.106, p.38-41, 1970.
- DIETRICH, R. Food technology transfers to pellet production. *Manuf. Chem.*, v.60, p.29-33, 1989.
- DYER, A.M.; KHAN, K.A.; AULTON, M.E. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.20, p.3045-3068, 1994.
- EL SALEH, F.; JUMAA, M.; HASSAN, I.; KLEINEBUDDE, P. Influence of cellulose type on the properties of extruded *pellets* II. Production and properties of *pellets*. *S.T.P. Pharma Sci.*, v.10, n.5, p.379-385, 2000.
- ELBERS, J.A.C. ; BAKKENES, H.W.; FOKKENS, J.G. Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion and spheronization, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.18, p.501-517, 1992.
- ESKILSON, C. Controlled release by microencapsulation. *Manuf. Chem.* v.56, p.33-39, 1985.

- FIELDEN, K.E.; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. The effect of lactose particle size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixture. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.41, p.217-221, 1989.
- FIELDEN, K.E.; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. The effect of lactose particle size on spheronisation of extrudate processed by a ram extruder. *Int. J. Pharm.*, v.81, p.205-224, 1992a.
- FIELDEN, K.E.; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. A comparison of the extrusion and spheronisation behaviour of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder. *Int. J. Pharm.*, v.81, p.225-233, 1992b.
- FIELDEN, K.E.; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. The influence of moisture content on spheronisation of extrudate processed by a ram extruder. *Int. J. Pharm.*, v.97, p.79-92, 1993.
- FUNCK, J.A.B.; SCHWARTZ, J.B.; REILLY, W.J.; GHALI, E.S. Binder effectiveness for beads with high drug levels. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.17, p.1143-1156, 1991.
- GOODHART, F.W.; DRAPER, J.R.; NINGER, F.C. Design and use of a laboratory extruder for pharmaceutical granulations. *J. Pharm. Sci.*, v.62, p.133-136, 1973.
- GOSKONDA, S.R.; UPADRASHTA, S.M. Avicel RC-591/ Chitosan beads by extrusion-spheronisation technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.19, p.915-927, 1993.
- GOSKONDA, S.R.; HILEMAN, G.A.; UPADRASHTA, S.M. Controlled release *pellets* by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, v.111, p.89-97, 1994.
- HARRISON, P.J.; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. Flow defects in wet powder mass extrusion. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.37, p.81-83, 1985a.
- HARRISON, P.J.; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. The characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronisation. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.37, p.686-691, 1985b.
- HARRISON, P.J. ; NEWTON, J.M.; ROWE, R.C. The application of capillary rheometer to the extrusion of wet powder masses. *Int. J. Pharm.*, v.35, p.237-242, 1987.
- HASZNOS, L.; LANGER, I.; GYARMATHY, M. Some factors influencing pellet characteristics made by extrusion-spheronisation process Part I: Effects on size characteristics and moisture content decrease of *pellets*. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.18, p.409-437, 1992.
- HELLÉN, L.; RITALA, M.; YLIRUUSI, J.; PALMROOS, P.; KRISTOFFERSSON, E. Process variable of the radial screen extruder: I. Production capacity of the extruder and properties of the extruder. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, v.4, p.50-60, 1992.
- HELLÉN, L.; YLIRUUSI, J. Process variables of instant granulator and spheroniser: III. Shape and shape distribution of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.96, p.217-223, 1993.
- HELLÉN, L.; YLIRUUSI, J.; MUTTONEN, E.; KRISTOFFERSSON, E. Process variable of the radial screen extruder: II. Size and size distributions of *pellets*. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, v.5, p.44-53, 1993a.
- HELLÉN, L.; YLIRUUSI, J.; MERKKU, P.; KRISTOFFERSSON, E. Process variable of the radial screen extruder: III. Shape, surface, and flow properties of *pellets*. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, v.5, p.38-48, 1993b.
- HELLÉN, L.; YLIRUUSI, J.; MERKKU, P.; KRISTOFFERSSON, E. Process variable of instant granulator and spheroniser: I. Physical properties of granules, extrudate and *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.96, p.197-204, 1993c.
- HELLÉN, L.; YLIRUUSI, J.; KRISTOFFERSSON, E. Process variable of instant granulator and spheroniser: II. Size and size distributions of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.96, p.205-216, 1993d.
- HICKS, D.C.; FREESE, H.L. *Extrusion and spheronizing equipment. Pharmaceutical Pelletization Technology*, New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 1989. p.71-100.
- HILERMAN, G.A. ; GOSKONDA, S.R. ; SPALITTO, A.J.; UPADRASHTA, S.M. A factorial approach to high dose product development by an extrusion-spheronisation process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.19, p.483-491, 1993.
- IYER, R.M.; AUGSBURGER, L.L.; POPE, D.G.; SHAH, R.D. Extrusion/spheronization-effect of moisture content and spheronisation time on pellet characteristics. *Pharm. Dev. Technol.*, v.1, n.4, p.325-331, 1996.

- JOVER, I.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Evaluation, by statistical designed experiment, of an experimental grade of microcrystalline cellulose, Avicel 955, as a technology to aid production of *pellets* with high drug loading. *J. Pharm. Sci.*, v.85, p.700-705, 1996.
- JUNNILA, R.; PALVIAINEN, P.; HEINÄMÄKI, J.; MYLLÄRINEN, P.; FORSSELL, P.; YLIRUUSI, J. Waxy corn starch: a potent cofiller in *pellets* produced by extrusion-spheronisation. *Pharm. Dev. Tech.*, v.5, n.1, p.67-76, 2000.
- KLEINEBUDDE, P. Shrinking and swelling properties of *pellets* containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. *Int. J. Pharm.*, v.109, p.209-219, 1994a.
- KLEINEBUDDE, P. Shrinking and swelling properties of *pellets* containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. *Int. J. Pharm.*, v.109, p.221-227, 1994b.
- KLEINEBUDDE, P.; LINDNER, H. The powder-consumption-controlled extruder: A tool for *pellets* production. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.46, p.542-546, 1994.
- KU, C.C.; JOSHI, Y.M.; BERGUM, J.S.; JAIN, N.B. Bead manufacture by extrusion-spheronisation – A statistical design for process optimization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.19, p.1505-1519, 1993.
- LANTZ, R.J.; MANFORD, J. Method for preparing sustained release *pellets* and products thereof. US Patent 3,146,167, Aug. 25, 1964. 4p.
- LAW, M.F.L.; DEASY, P.B. Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronisation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.45, p.57-65, 1998.
- LINDNER, H.; KLEINEBUDDE, P. Use of powdered cellulose for the production of *pellets* by extrusion/spheronisation. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.46, p.2-7, 1994.
- LÖVGREN, K.; LUNDBERG, P.J. Determination of sphericity of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation and the impact of some process parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.15, p.2375-2392, 1989.
- MALINOWSKI, H.J.; SMITH, W.E. Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronisation. *J. Pharm. Sci.*, v.64, n.10, p.1688-1692, 1975.
- MILLILI, G.P.; SCHWARTZ, J.B. The strength of microcrystalline cellulose *pellets*: the effect of granulating with water/ethanol mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.16, p.1411-1426, 1990.
- MIYAKE, Y.; SHINODA, A.; FURUKAWA, M.; UESUGI, K.; NASU, T. Spheronizing mechanism and properties of spherical granules. *Yakuzaigaku*, v.33, p.161-166, 1973.
- NAKAHARA, N. Method and apparatus for making spherical granules. US Patent 3,277,520, Oct. 11, 1966, 6p.
- NEAU, S.H.; CHOW, M.Y.; DURRANI, M.J. Fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing carbopol® 974P, NF resin. *Int. J. Pharm.*, v.131, p.47-55, 1996.
- NEAU, S.H.; CHOW, M.Y.; HILEMAN, G.A.; DURRANI, M.J.; GHEYAS, F.; EVANS, B.A. Formulation and process considerations for beads containing carbopol® 974P, NF resin made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, v.199, p.129-140, 2000.
- NEWTON, J.M. ; CHOW, A.K.; JEEWA, K.B. The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion-spheronisation. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, v.4, p.52-58, 1992.
- NOCHÉ, C.; HUET DE BAROCHEZ, B.; BROSSARD, C.; HORVATH, S.; CUINÉ, A. Optimizing the manufacturing process for controlled release *pellets*. *Pharm. Tech. Eur.*, v.6, n.4, p.39-46, 1994.
- NÜRNBERG, E.; WUNDERLICH, J. Manufacturing *pellets* by extrusion and spheronisation (Part I). *Pharm. Tech.*, v.11, p.41-47, 1999a.
- NÜRNBERG, E.; WUNDERLICH, J. Manufacturing *pellets* by extrusion and spheronisation (Part II). *Pharm. Tech.*, v.11, p.32-34, 1999b.
- O'CONNOR, R.E. ; HOLINEJ, J.; SCHWARTZ, J.B. Spheronisation: I. Processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipient. *Am. J. Pharm.*, v.156, p.80-87, 1984.

- PERÉZ, J.P.; RABIŠKOVÁ, M. Influence of the drying technique on theophylline *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, v.242, p.349-351, 2002.
- PINTO, J.F.; BUCKTON, G.; NEWTON, J.M. The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronisation. *Int. J. Pharm.*, v.83, p.187-196, 1992.
- PINTO, J.F. Avaliação de duas celuloses microcristalinas na produção de grânulos por extrusão e esferonização. *Rev. Port. Farm.*, v.48, p. 113-118, 1998.
- REYNOLDS, A.D. A new technique for the production of spherical particles. *Mfg Chem. Aerosol News*, v.41, p.40-43, 1970.
- ROWE, R.C. Spheronisation: a novel pill-making process? *Pharm. Int.*, v.6, p.119-123, 1985.
- SANTOS, H. ; VEIGA, F.; PINA, M.; PODCZECK, F.; SOUSA, J. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J. Pharm.*, v.246, p.153-169, 2002.
- SCHMIDT, C.; KLEINEBUDDE, P. Influence of the granulation step on *pellets* prepared by extrusion/spheronisation. *Chem. Pharm. Bull.*, v.47, p.405-412, 1999.
- SONAGLIO, D.; BATAILLE, B. ; ORTIGOSA, C. ; JACOB, M. Factorial design in the feasibility of production microcel MC 101 *pellets* by extrusion/spheronization. *Int. J. Pharm.*, v.115, p.53-60, 1995.
- SONAGLIO, D.; BATAILLE, B. ; JACOB, M. Effects of extrusion and formulation parameters on the production of paracetamol-microcrystalline cellulose extrudate. *Pharm. Acta Helv.*, v.72, p.69-74, 1997.
- SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; NEWTON, J.M. Produção e controlo de *pellets* de propranolol, HCl I. Obtenção de *pellets* activos por extrusão/esferonização. *Rev. Port. Farm.*, v.45, p.60-69, 1995a.
- SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; NEWTON, J.M. Produção e controlo de *pellets* de propranolol, HCl II. Revestimento por filme. *Rev. Port. Farm.*, v.45, p.60-69, 1995b.
- SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Influence of process conditions on drug release from *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.144, p.159-169, 1996.
- SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Factors influence the physical characteristics of *pellets* obtained by extrusion-spheronization. *Int. J. Pharm.*, v.232, p.91-106, 2002a.
- SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated *pellets*. *Int. J. Pharm.*, v.233, p.111-122, 2002b.
- SWARBRICK, J.; BOYLAN, J.C. *Economic characteristics of the R&D-intensive pharmaceutical industry to fermentation processes*. New York: Marcel Dekker, 1992. p.395-442.
- THOMA, K.; ZIEGLER, I. Investigation on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronisation. I. Extrusion behavior of formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.24, p.401-411, 1998a.
- THOMA, K.; ZIEGLER, I. Investigation on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronisation. II. Sphere characteristics. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.24, p.413-422, 1998b.
- UMPRAYN, K.; CHITROPAS, P.; AMAREKAJORN, S. Influence of process variables on physical properties of *pellets* using extruder and spheronizer. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.25, p.45-61, 1999.
- VARSHOSAZ, J.; KENNEDY, R.A.; GIPPS, E.M. Use of enteric polymers for production of microspheres by extrusion-spheronisation. *Pharm. Acta Helv.*, v.72, p.145-152, 1997a.
- VARSHOSAZ, J.; KENNEDY, R.A.; GIPPS, E.M. Effect of binder and granulating liquid on phenylbutazone *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.23, p.611-618, 1997b.
- WAN, L.S.C.; HENG, P.W.S. ; LIEW, C.V. Spheronization conditions on spheroids shape and size. *Int. J. Pharm.*, v.96, p.59-65, 1993.

Recebido para publicação em 21 de outubro de 2003.

Aceito para publicação em 08 de outubro de 2004.