



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - *CAMPUS* DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

GRASIELA FACCO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS
ORODISPERSÍVEIS LIOFILIZADOS CONTENDO OMEPRAZOL PÉLETES**

**CASCAVEL – PR
2020**

GRASIELA FACCO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS
ORODISPERSÍVEIS LIOFILIZADOS CONTENDO OMEPRAZOL PÉLETES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual Oeste do Paraná, *campus* de Cascavel, em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na linha de pesquisa: Fármacos e medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Élcio José Bunhak

**CASCADEL – PR
2020**

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Facco, Grasiela

Desenvolvimento e caracterização de comprimidos orodispersíveis liofilizados contendo omeprazol péletes / Grasiela Facco; orientador(a), Elcio José Bunhak, 2020. 87 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2020.

1. Comprimidos Orodispersíveis. 2. Liofilização. 3. Péletes. I. Bunhak, Elcio José. II. Título.

GRASIELA FACCO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS
ORODISPERSÍVEIS LIOFILIZADOS CONTENDO OMEPRAZOL PÉLETES**

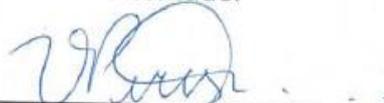
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestre(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Élcio José Bunhak

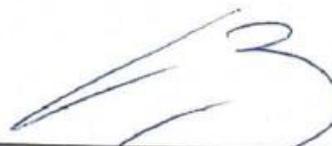
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Élcio José Bunhak
*Universidade Estadual do Oeste do
Paraná*
UNIOESTE
Orientador



Prof. Dra. Vanessa Aranega Pires
Universidade Federal de Santa Catarina
UFSC



Prof. Dr. Emerson Mario Boldo
*Universidade Estadual do Oeste do
Paraná*
UNIOESTE

**Cascavel - PR
2020**

GRASIELA FACCO

BIOGRAFIA RESUMIDA

Nascida em 22 de setembro de 1991, na cidade de Nova Palma, no estado do Rio Grande do Sul, iniciou a graduação em Farmácia Generalista pela Universidade Federal de Santa Maria, no ano de 2009, na cidade de Santa Maria, no estado do Rio Grande do Sul. Durante toda a graduação, participou de projetos de iniciação científica, com ênfase em enzimas, compostos bioativos, estresse oxidativo e pescados, sendo bolsista de Iniciação Científica pela Capes e CNPq, adquirindo experiência nas áreas de Farmácia Hospitalar, Bioquímica, Farmacologia e Ciência e Tecnologia de Alimentos. No ano de 2018, ingressou no Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu*, em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *Campus* de Cascavel, no estado do Paraná, na linha de pesquisa Fármacos e Medicamentos, com conclusão prevista para 2020. Além disso, possui MBA em Gestão Industrial e Manufatura Enxuta pelo Sistema FIEP – SENAI Toledo 2018-2019. Atualmente, trabalha como Pesquisadora no departamento de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação - Farmacotécnico na indústria de medicamentos Prati Donaduzzi, situada na cidade de Toledo - Paraná. Desenvolve projeto experimental de dissertação, junto à linha de Fármacos e medicamentos, orientada pelo Prof. Dr. Élcio José Bunhak.

“Sábio é o ser humano que tem coragem de ir diante do espelho da sua alma para reconhecer seus erros e fracassos e utilizá-los para plantar as mais belas sementes no terreno de sua inteligência. “

Augusto Cury

DEDICATÓRIA

À Deus, por me conceder sabedoria, proteção e me amparar nos momentos difíceis, sempre me guiando para os melhores caminhos e me dando coragem para continuar.

Aos meus amados e queridos pais, que nunca mediram esforços para que eu realizasse meus sonhos, mesmo sem, muitas vezes, compreendê-los. Foi pelo apoio e amor incondicional de vocês que tive forças para continuar a caminhada até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por estar ao meu lado, em todos os momentos da minha vida, por iluminar-me e guiar as minhas escolhas.

À minha família e aos meus familiares, que sempre estiveram ao meu lado, com carinho e paciência, em especial aos meus pais, Danilo Facco e Sirlei Terezinha Faccin Facco, que foram a base de tudo, sempre me apoiando, contribuindo para que eu fosse perseverante nos meus objetivos e pudesse alcançá-los. Por terem sempre acreditado nos meus sonhos e objetivos, muitas vezes, sem compreendê-los, agradeço pela formação, educação e pelos valores que me deram, os quais foram fundamentais para que eu chegasse até aqui hoje.

Ao meu namorado, Thiago Alves Silva, que teve muita paciência comigo, principalmente nos momentos mais difíceis da minha pesquisa, incentivando-me sempre, torcendo pelo meu melhor, ajudando a tornar este sonho mais feliz com ele ao meu lado.

Ao meu professor, orientador deste trabalho, Doutor Élcio José Bunhak, por acreditar que eu era capaz, mostrando-me o caminho da ciência, sendo exemplo de profissional e orientador. Agradeço imensamente pelo seu apoio, por acreditar no meu potencial, sou grata por todos os momentos em que dedicou seu tempo para me auxiliar e tirar minhas dúvidas, e também pelo carinho pessoal que teve comigo.

A todos os professores que, durante o período do mestrado, contribuíram para minha formação. E também à Universidade Estadual do Oeste do Paraná, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PCF - UNIOESTE) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

À Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi, pelo grande incentivo e por ter possibilitado o uso dos equipamentos, o que foi de fundamental importância para a realização deste trabalho.

Ao Vanderson Galan, colega e companheiro de laboratório, pelo imenso auxílio em todo o desenvolvimento deste trabalho. Grata pelo seu conhecimento e pela dedicação a mim dada.

Enfim, a todos que fizeram parte desta caminhada, presentes ou distantes, contribuindo para a realização deste trabalho. Muito obrigada!

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS LIOFILIZADOS CONTENDO OMEPRAZOL PÉLETES

RESUMO

O omeprazol é o fármaco mais utilizado no tratamento de distúrbios ácido-pépticos e, quando administrado por via oral, deve ser liberado rapidamente nas porções iniciais do intestino. Os péletes são formas farmacêuticas bastante estudadas para finalidade de liberação de fármacos no intestino, sendo administrados ao paciente na forma de cápsulas e comprimidos. Com o intuito de inovar e melhorar a administração, disponibilidade do fármaco e aderência ao tratamento, novas tecnologias orais estão sendo desenvolvidas, como é o caso dos comprimidos orodispersíveis, elaborados para se dissolverem imediatamente em contato com a saliva, na cavidade bucal, sem a necessidade de água, sendo a liofilização a técnica mais conhecida, devido à oferta de vantagens oriundas de um comprimido orodispersível liofilizado. Após avaliação das características físico-químicas do omeprazol, foi realizado revestimento, em leito fluidizado, de péletes com diferentes tamanhos, obtendo alto rendimento, esfericidade e com bom desempenho na aplicação. Para a matriz orodispersível, produzida a partir da liofilização, a concentração de 50:50 gelatina e manitol resultou em comprimidos com boa aparência, uniformidade, dureza e resistência, apresentando desintegração ideal para formas de desintegração rápida. O perfil de dissolução do omeprazol orodispersível apresentou semelhança ao medicamento referência, corroborando, assim, com resultados positivos para o tratamento de distúrbios estomacais, tornando-se uma alternativa viável e eficiente.

Palavras-chave: matriz orodispersível; comprimido de desintegração rápida; liofilização; sistema multiparticulados; liberação modificada.

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF LYOPHILIZED ORODISPERSIBLE TABLETS CONTAINING OMEPRAZOLE PELLETS

ABSTRACT

Omeprazole is the most used drug in the treatment of peptic acid disorders and when administered orally should be released rapidly in the early portions of the intestine. The pellets are pharmaceutical forms widely studied to apply drug release in the intestine, being administered by the patient in the form of capsules and tablets. In order to innovate and improve administration, drug availability and treatment adherence, new oral technologies are being used, such as orodispersible tablets designed to dissolve contact with saliva in the oral cavity without water, being a lyophilization a more studied technique due to the offer of advantages from a lyophilized orodispersible tablet. After evaluating the physicochemical characteristics of omeprazole, the fluidized bed was coated with different pellets skin, obtaining high yield, sphericity and good application performance. For an orodispersible matrix created from lyophilization, a 50:50 concentration of gelatin and mannitol results in tablets that look good, uniform, durable, and disintegrate resistant to fast disintegrating forms. The dissolution profile of orodispersible omeprazole shows similarity to the reference medicine, thus confirming the positive results for the treatment of stomach disorders using a viable and efficient alternative.

Keywords: orodispersible matrix; rapid disintegrating tablet; freeze drying; multiparticulate system; modified release.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	3
2.1.	Objetivo Geral.....	3
2.2.	Objetivos Específicos.....	3
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1.	Omeprazol.....	4
3.2.	Formas farmacêuticas orais.....	7
3.3.	Revestimento entérico.....	9
3.4.	Péletes.....	12
3.4.1.	Definição.....	12
3.4.2.	Processo de obtenção dos péletes.....	12
3.5.	MUPS.....	15
3.6.	Comprimidos Orodispersíveis (ODTs).....	17
3.6.1.	Benefícios da Tecnologia de Comprimidos Orodispersíveis.....	18
3.6.2.	Comprimidos Orodispersíveis Comercializados.....	19
3.6.3.	Tecnologias de Produção de Comprimidos Orodispersíveis.....	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
4.1.	Materiais.....	24
4.1.1.	Matérias-primas.....	24
4.1.2.	Equipamentos.....	25
4.2.	Métodos.....	26
4.2.1.	Avaliação das propriedades físico-químicas do Omeprazol.....	26
4.2.2.	Desenvolvimento das formulações de omeprazol péletes de liberação modificada.....	30
4.2.3.	Desenvolvimento dos comprimidos orodispersíveis.....	34
4.2.4.	Caracterização dos comprimidos orodispersíveis liofilizados.....	37
5.0.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	Erro! Indicador não definido.

5.1.	Avaliação das propriedades físico-químicas do omeprazol.....	46
5.1.1.	Análise por Calorimetria de Varredura Diferencial Exploratória (DSC) ..	46
5.1.2.	Análise por Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR)	47
5.1.3.	Análise por Difração de Raios-X (DRX).....	47
5.1.4.	Determinação do Tamanho de Partícula	48
5.1.5.	Teor do Omeprazol.....	49
5.2.	Desenvolvimento das formulações de omeprazol péletes de liberação modificada	50
5.2.1.	Processo de Aplicação de Revestimento	50
5.2.2.	Determinação de Umidade dos Péletes	52
5.2.3.	Determinação de Rendimento dos Péletes	52
5.2.4.	Densidade dos péletes	53
5.3.	Desenvolvimento dos Comprimidos Orodispersíveis	53
5.3.1.	Matriz Orodispersível.....	53
5.3.2.	Preparo dos comprimidos orodispersíveis liofilizados	54
5.4.	Caracterização dos comprimidos orodispersíveis liofilizados.....	55
5.4.1.	Aparência Geral.....	55
5.4.2.	Uniformidade de peso.....	55
5.4.3.	Determinação de dureza	56
5.4.4.	Determinação de friabilidade	57
5.4.5.	Teste de absorção de água	57
5.4.6.	Teste de desintegração	58
5.4.7.	Teor de Omeprazol nos Comprimidos Orodispersíveis	58
5.4.8.	Estudo de Dissolução dos Comprimidos Orodispersíveis	59
5.4.9.	Análise por Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR) dos Comprimidos Orodispersíveis	61
6.0.	CONCLUSÕES	63
7.0.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Relação de polímeros, denominação comercial, características físicas para liberação modificada.	11
Tabela 2 Exemplos de MUPS aprovados pelo FDA.....	16
Tabela 3 Componentes qualitativos e quantitativos das formulações de omeprazol péletes da primeira camada.	30
Tabela 4 Parâmetros do processo de aplicação do omeprazol péletes primeira camada.	31
Tabela 5 Componentes qualitativos e quantitativos das formulações de Omeprazol Péletes da segunda camada.....	31
Tabela 6 Parâmetros do processo de aplicação do omeprazol péletes segunda camada.	32
Tabela 7 Componentes qualitativos e quantitativos das formulações de omeprazol péletes da terceira camada.	32
Tabela 8 Parâmetros do processo de aplicação do omeprazol péletes terceira camada.	33
Tabela 9 Proporção entre os agentes formadores de matriz orodispersível.	35
Tabela 10 Composição da formulação orodispersível de omeprazol.....	35
Tabela 11 Sistema gradiente para doseamento.....	40
Tabela 12 Formulações submetidas ao ensaio de dissolução.	43
Tabela 13 Rendimentos globais do processo em leite fluidizado.....	52
Tabela 14 Densidade aparente e compactada dos péletes após processo de revestimento.....	53
Tabela 15 Resultados de Peso Médio das formulações Orodispersíveis.....	56
Tabela 16 Resultados de dureza das formulações orodispersíveis.	56
Tabela 17 Resultados de friabilidade para as formulações orodispersíveis.....	57
Tabela 18 Resultados de desintegração para as formulações orodispersíveis.....	58
Tabela 19 Resultado da determinação de f1 e f2 para as formulações orodispersíveis em comparação com o medicamento referência.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fórmula estrutural do omeprazol.	4
Figura 2 Representação do mecanismo de ação dos inibidores de bomba de prótons nas células parietais.	5
Figura 3 Mecanismo de ativação do omeprazol e inibição sequencial do H ⁺ / K ⁺ ATPase.	6
Figura 4 Formas farmacêuticas multiparticuladas.	8
Figura 5 pH do sistema gastrointestinal.	10
Figura 6 Processo de fabricação de péletes inertes.	13
Figura 7 Revestimento de núcleo inerte a partir da pulverização de uma solução de revestimento.	13
Figura 8 Revestimento de núcleo inerte a partir da pulverização de uma suspensão de revestimento.	13
Figura 9 Sistemas de leitos fluidizados disponíveis a=modelo top spray, b = modelo bottom spray e c = modelo tangencial spray.	14
Figura 10 Representação geral de um MUPS comprimido.	15
Figura 11 Representação geral do comprimido ODT.	18
Figura 12 Porcentagem dos medicamentos orodispersíveis no mercado analisado.	20
Figura 13 Distribuição dos comprimidos orodispersíveis por classe farmacológica.	20
Figura 14 Alimentação da formulação orodispersível nas bolhas dos blísteres.	22
Figura 15 Comprimidos orodispersíveis em sua embalagem primária (blíster).	22
Figura 16 Processo de formação de comprimidos ODTs (Tecnologia Zydis®).	23
Figura 17 Leito fluidizado para revestimento de péletes.	31
Figura 18 Hidratação da Gelatina RXL R2.	36
Figura 19 Pesagem do produto nas bolhas dos blísteres	36
Figura 20 Péletes de omeprazol incorporada na matriz orodispersível.	37
Figura 21 Liofilização dos comprimidos orodispersíveis.	37
Figura 22 Curva DSC do IFA de omeprazol.	46
Figura 23 Espectro de FT-IR do IFA de omeprazol.	47
Figura 24 Difratoograma de DRX das formas polimórficas do IFA omeprazol.	48
Figura 25 Representação gráfica do tamanho de partícula do IFA de omeprazol.	49
Figura 26 Representação gráfica dos péletes de omeprazol com três camadas.	50
Figura 27 Péletes de omeprazol com todas as camadas de revestimento.	51
Figura 28 Comprimidos orodispersíveis contendo péletes de omeprazol.	55

Figura 29 Teste de absorção de água no comprimido orodispersível.	58
Figura 30 Perfil de dissolução do medicamento referência Omeprazole Delayed-Release Capsule.	59
Figura 31 Representação gráfica dos perfis de dissolução das formulações F1, F2, F3 e do medicamento de referência.	60
Figura 32 Análise IF do IFA Omeprazol (A), Formulação F3 (B), Formulação F1 (C), Formulação F2 (D).	62

1 INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é um dos que mais investe em pesquisa e desenvolvimento no mundo. O gasto global com medicamentos atingiu US\$ 1,2 trilhão em 2018, e estima-se que ele ultrapasse US\$ 1,5 trilhão em 2023. Os elevados investimentos se justificam pelo risco da inovação e pela necessidade de novas terapias, uma vez que doenças crônicas e complexas estão se tornando mais frequentes, com o envelhecimento da população. Desde a industrialização da produção de medicamentos, no século XX, até os dias de hoje, as formas farmacêuticas sólidas orais, especialmente os comprimidos, dominam amplamente a produção de medicamentos.

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comercializada no mundo, devido, principalmente, à facilidade de administração, ao baixo custo e à maior estabilidade quando comparados a outras formas farmacêuticas. A partir dessa realidade, é coerente constatar que a introdução de novas tecnologias, relacionadas a essa forma farmacêutica, apresente maior possibilidade de êxito comercial. Nos últimos anos, uma nova tecnologia de comprimidos foi introduzida no mercado, com perspectiva de alavancar o setor farmacêutico – os comprimidos orodispersíveis.

Os comprimidos orodispersíveis (ODTs– do inglês, *Oral Dispersible Tablets*) ou de dissolução instantânea são comprimidos não revestidos, elaborados para se desintegrarem rapidamente, quando colocados sobre a língua, apresentando como benefício imediato o fato de não precisarem ser mastigados e não requererem a ingestão de líquidos para sua administração. Os comprimidos convencionais podem causar problemas na deglutição, causados por propriedades dimensionais, como tamanho e forma e, por questões relacionadas à textura e ao sabor do medicamento, problemas esses que não são encontrados nos comprimidos orodispersíveis.

Pacientes com disfagia são beneficiados com o uso de comprimidos orodispersíveis, como idosos e crianças, bem como portadores de transtornos mentais como mal de *Alzheimer*; pacientes com problemas motores, como mal de *Parkinson*; pacientes não cooperativos; acamados; com traumas; nauseados ou com qualquer outra enfermidade ou circunstância que dificulte ou impossibilite a deglutição de comprimidos. Nesses casos, os orodispersíveis eliminam o risco de sufocamento por obstrução causada pela ingestão de comprimidos convencionais.

Além dos benefícios terapêuticos, os orodispersíveis destacam-se por fornecer nova aparência para a forma farmacêutica tradicional dos comprimidos. Em geral, independentemente da tecnologia produtiva utilizada, o que se pretende alcançar é uma matriz sólida altamente porosa, a qual permita uma rápida captação de saliva para dentro do comprimido, favorecendo sua desintegração.

Várias são as técnicas de preparação de formas farmacêuticas orodispersíveis, no entanto, a técnica da liofilização tem sido amplamente estudada na literatura, devido à melhor absorção, ao aumento de biodisponibilidade, à formação de matriz de alta porosidade, à possibilidade de trabalhar com uma variedade maior de agentes formadores de matriz e, além do mais, não necessita de aquecimento.

Nos subsequentes anos, o interesse da indústria farmacêutica por novos sistemas de liberação de fármacos vem crescendo, visando à otimização da eficácia terapêutica e à diminuição dos efeitos colaterais ocasionados pelos tratamentos convencionais. Os sistemas multiparticulados, além de possuírem vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas, quando comparadas aos sistemas monolíticos, possibilitam a obtenção de diferentes padrões de liberação de fármacos, como é o caso dos péletes de liberação modificada. Mais recentemente, tem sido utilizado para doenças do colón, liberando o fármaco na porção distal do tubo digestivo.

O omeprazol foi o primeiro fármaco inibidor da bomba de prótons, sendo um inibidor seletivo da secreção de ácido gástrico, considerado um dos fármacos mais prescritos em nível mundial. Em 2017, apresentou um montante entre 25 e 50 milhões de apresentações comercializadas, confirmando seu elevado uso farmacológico. É utilizado no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, aprovado para terapia de curto prazo da úlcera duodenal e do refluxo gastroesofágico. Em quase sua totalidade, as apresentações comerciais, atualmente, estão dispostas em cápsulas, contendo microgrânulos esféricos gastrorresistentes.

Diante do breve relato, o presente trabalho tem por objetivo desenvolver uma formulação orodispersível liofilizada, utilizando, como fármaco modelo, o omeprazol péletes de liberação modificada. Destaca-se ainda que a técnica de congelamento e liofilização em péletes de liberação modificada apresenta um caráter desafiador, visto que ainda são poucos os produtos desenvolvidos nesse processo produtivo no mercado, tanto em caráter experimental quanto industrial. Além disso, pretende-se que, futuramente, novos fármacos possam fazer uso dessa técnica, para que sejam mais aceitos como terapia medicamentosa em diferentes tratamentos.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar o desenvolvimento tecnológico e a avaliação de comprimidos orodispersíveis, compostos por péletes de liberação modificada, utilizando a técnica da liofilização, tendo como fármaco modelo o omeprazol.

2.2. Objetivos Específicos

- Realizar a caracterização do insumo farmacológico ativo omeprazol;
- Desenvolver os péletes de omeprazol de liberação modificada em leite fluidizado;
 - Avaliar a matriz polimérica para internalização dos péletes no comprimido orodispersível;
 - Desenvolver o comprimido orodispersível, a partir dos péletes, utilizando a técnica da liofilização, com a matriz polimérica escolhida;
 - Caracterizar os comprimidos orodispersíveis liofilizados de omeprazol péletes, por meio de análises de controle em processo e físico-químicas;
 - Avaliar o teor dos comprimidos orodispersíveis liofilizados;
 - Avaliar o perfil de dissolução do fármaco no sistema de liberação desenvolvido frente ao medicamento referência.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Omeprazol

Na classe dos antiulcerosos, o omeprazol foi o primeiro inibidor da bomba de prótons usado na prática clínica. Foi lançado em 1988, com o nome comercial de Losec®, Prilosec®, Rapinex® e Zegerid®, introduziu um novo conceito para a efetiva inibição da secreção ácida no tratamento de desordens ácido-pépticas, e, de maneira rápida, mostrou-se clinicamente superior aos agentes anticolinérgicos, por inibir irreversivelmente a secreção ácida (BRULEY; CORON; GALMICHE, 2010).

O omeprazol (Figura 1), quimicamente conhecido como 5-Metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil] -1H - benzoimidazol, apresenta-se como um pó branco, moderadamente solúvel em álcool e muito pouco solúvel em água. Apresenta faixa de fusão entre 150 e 160 °C com decomposição e a seguinte fórmula molecular: C₁₇H₁₉N₃O₃S. Possui peso molecular de 345,42 g.mol⁻¹; é uma substância de caráter lipofílico e comporta-se como uma base fraca com pK_{a1} = 4,2 e pK_{a2} = 9,0 (CASTRO et al., 1999; USP, 2018).

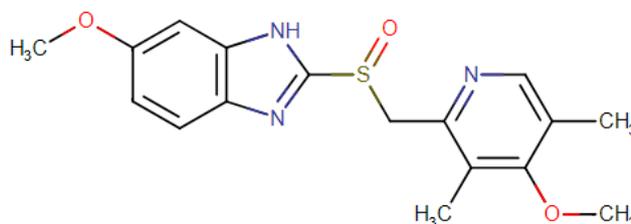


Figura 1 Fórmula estrutural do omeprazol.

Fonte: DRUGBANK, 2019.

O fármaco pode ser descrito como um efetivo inibidor da secreção ácido-gástrica, ativada por meio da inibição específica do sistema enzimático hidrogênio, potássio, adenosina trifosfatase (H⁺/K⁺ATPase). A bomba de prótons está localizada na membrana secretora das células parietais que estão presentes na mucosa gástrica e constituem a etapa final da secreção ácida, conforme representado na Figura 2. O bloqueio da bomba resulta em uma inibição mais específica da secreção ácida, quando comparado com o bloqueio mais amplamente distribuído dos agentes

anticolinérgicos. Além disso, o fármaco interage com o último passo da produção ácida, ou seja, a inibição da secreção ácido-gástrica independe de como a secreção foi estimulada (BESANCON et al., 1993; HARVEY; CHAMPE; MYCEK, 1998; OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

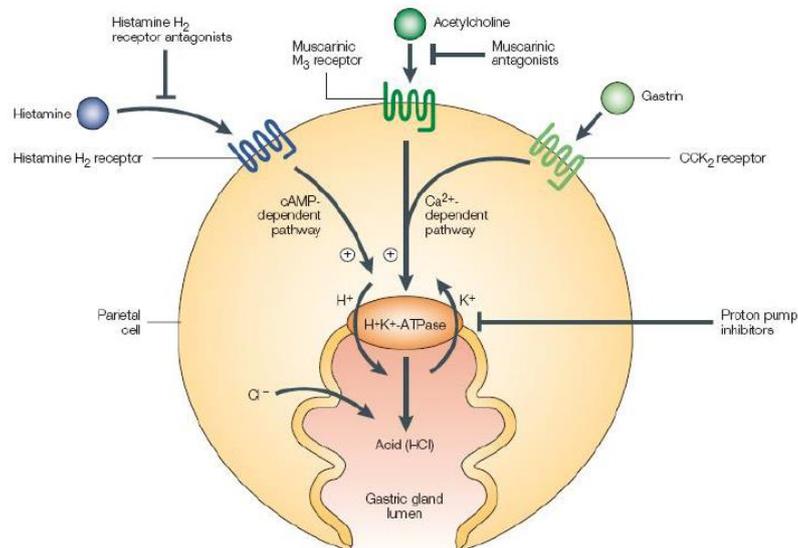


Figura 2 Representação do mecanismo de ação dos inibidores de bomba de prótons nas células parietais.

Fonte: OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003.

O omeprazol é considerado um pró-fármaco, por ser uma base fraca concentrada, a qual é convertida à sua forma ativa, no meio ácido dos canalículos intracelulares da célula parietal, onde inibe a enzima ATPase H⁺/K⁺ dependente (FARINHA et al., 1999).

O mecanismo de ação é específico e seletivo, uma vez que atua exclusivamente sobre sistema enzimático H⁺/K⁺ATPase. Para que ocorra a inibição enzimática, a molécula de omeprazol deve ser protonada e transformada em sulfenamida ou ácido sulfênico, (Figura 3), que, por sua vez, liga-se, de forma irreversível, originando um complexo covalente inativo com o grupo sulfidril dos radicais da cisteína do domínio extracelular da enzima H⁺/K⁺ATPase (HOOGERWERF; PASRICHA, 2006).

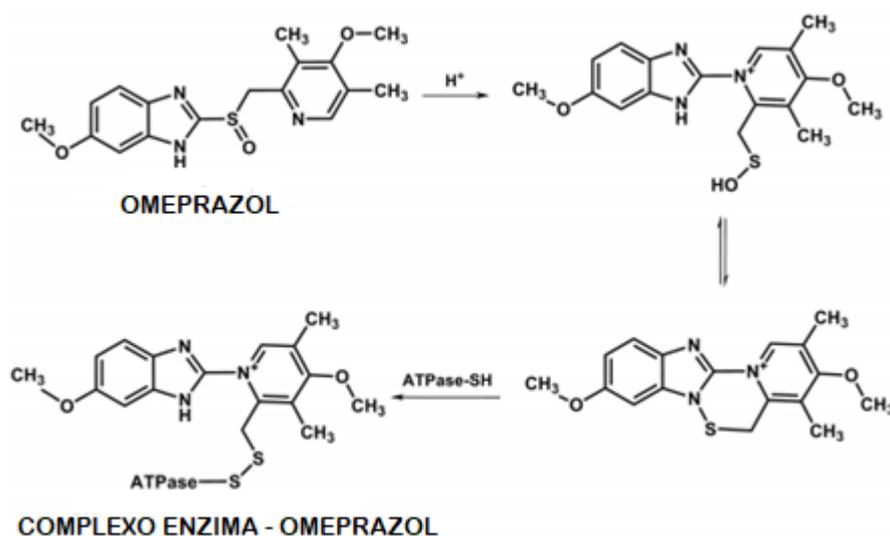


Figura 3 Mecanismo de ativação do omeprazol e inibição sequencial do H⁺/ K⁺ATPase.

Fonte: adaptado de PARISE et al., 2010.

Quando administrado por via oral, o fármaco é absorvido no intestino delgado, sua biodisponibilidade é dependente da dose, do pH gástrico e da idade do paciente, sendo que atinge aproximadamente 35% na primeira dose, aumentando para aproximadamente 65% após atingir o estado de equilíbrio na administração repetida. O pico de concentração plasmática de uma dose simples de 20 mg é de 0,5 a 3,5 horas, ligando-se extensivamente à albumina sérica e à glicoproteína alfa-1-ácida em torno de 95%. O tempo de meia-vida é de meia à uma hora, e a velocidade da eliminação é de 500 a 600 mL.min⁻¹ (TONDO FILHO, 2011). Após a absorção, o fármaco é quase completamente metabolizado no fígado, principalmente pela CYP2C19 (isoenzima do complexo enzimático do citocromo P450) a hidroximeprazol, e em menor extensão pelas isoenzimas CYP3A e CYP2D6, à omeprazol sulfona e desmetilomeprazol, respectivamente. Esses metabólitos inativos são excretados principalmente na urina e em pequena extensão pela bile. A duração da ação do fármaco é de 4 a 72 horas (RANG; DALE; RITTER, 2004).

O omeprazol é utilizado no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, aprovado na terapia de curto prazo da úlcera duodenal e refluxo gastroesofágico, incluindo esofagite erosiva, que não respondem ao tratamento com antagonistas dos receptores H₂. No tratamento em longo prazo, é indicado em condições hipersecretantes, tais como síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica e adenomas endócrinos múltiplos. É efetivo na prevenção de injúrias gastroduodenais induzidas pela quimioterapia, úlceras causadas por antiinflamatórios não esteroides e indicado na

terapia da erradicação de *Helicobacter pylori* (HOOPERWERF; PASRICHA, 2006; BRUNTON et al., 2008).

Mathew, Gupta e Bailey (1995) estudaram a sua estabilidade em solução aquosa à 25°C na faixa de pH de 2,2 a 11. O fármaco apresentou degradação completa em menos de 4 horas, com formação de um precipitado roxo na faixa de pH de 2,2 a 4. À medida que aumentava o pH da solução aquosa, aumentava também a estabilidade do fármaco, atingindo sua maior estabilidade em pH 11.

Para evitar a degradação do omeprazol pelo ácido na mucosa gástrica, por via oral, existem variadas formas farmacêuticas, sendo elas: medicamentos com revestimento entérico contido dentro de cápsulas de gelatina; grânulos com revestimento entérico, fornecido como um pó para suspensão; comprimidos com revestimento (BRUNTON et al., 2008). No Brasil, existem mais de 50 formas farmacêuticas comerciais, sendo distribuídas em cápsulas contendo microgrânulos esféricos gastrorresistentes, injetáveis (sal sódico) e comprimidos revestidos (KOROLKOVAS, 2011).

3.2. Formas farmacêuticas orais

As formas farmacêuticas são desenvolvidas no intuito de promover a liberação de um fármaco, de acordo com a via de administração escolhida (AULTON, 2016). Essa via de administração pode ser: oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, ocular, nasal, transdérmica ou tópica e deve ser escolhida segundo a finalidade do produto (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A via de administração oral é a mais comumente utilizada e planejada para promover um efeito sistêmico, por meio da absorção do fármaco pelas diferentes mucosas e epitélios do trato gastrointestinal (AULTON, 2016). As formas farmacêuticas sólidas são as mais comercializadas e consumidas no mundo, por apresentarem maior estabilidade do fármaco e formulação, facilidade de produção em larga escala, administração de dose única e facilidade de autoadministração (ANGIOLUCCI et al., 2012).

Após a sua administração, o fármaco deve ser liberado da formulação e dissolver-se nos fluidos gastrointestinais, para que possa, assim, ser absorvido e exercer a ação farmacológica esperada. Elas podem ser classificadas de acordo com

o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013; ASHFORD, 2005).

Formas farmacêuticas de liberação convencional são caracterizadas por apresentarem a liberação imediata do fármaco ao ser administrado. Nesse caso, o sistema farmacêutico serve apenas como suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). Já as formas de liberação modificada de uso oral são desenvolvidas para alterar a biodisponibilidade do fármaco, seja prolongando sua liberação ou controlando o lugar do trato gastrointestinal, onde ocorrerá o início do processo de dissolução do fármaco (COSTA; LOBO, 1999; LEE; ROBINSON, 2000; BRASIL, 2010).

No âmbito que compete às formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, essas podem apresentar limitações quanto à eficácia clínica dos fármacos administrados por essa via (GIL et al., 2006; BATISTA; CARVALHO; MAGALHAES, 2007). Por conta disso, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos sistemas terapêuticos capazes de aumentar a eficácia clínica dos fármacos administrados por essa via, por meio da capacidade de liberar o fármaco no local desejado e ainda proporcionar efeito terapêutico prolongado, proporcionado pelos sistemas de liberação modificada, sendo estes sistemas de natureza monolítica ou multiparticulada (OLIVEIRA et al., 2010; MARONI et al., 2012).

Nos sistemas monolíticos, a unidade de liberação do ativo é unitária, enquanto, nos sistemas multiparticulados, a unidade de liberação é compreendida por várias unidades farmacêuticas distintas (péletes, microcomprimidos, grânulos ou micropartículas), com o fármaco dividido em pequenas unidades funcionais, conforme é representado na Figura 4 (AULTON, 2016; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

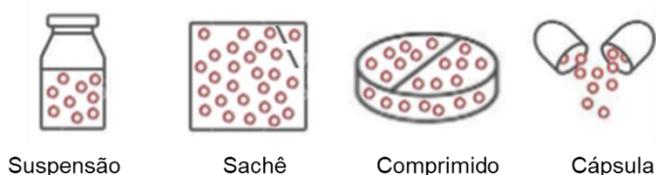


Figura 4 Formas farmacêuticas multiparticuladas.

Fonte: O autor, 2019.

Embora seja possível a obtenção de perfis de liberação similares entre os sistemas monolíticos e multiparticulados, a utilização de várias subunidades como forma de liberação oferecem muitas vantagens sob o ponto de vista técnico e

farmacológico, quando comparados aos sistemas monolíticos (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999). Dentre as vantagens oferecidas pelos sistemas multiparticulados frente aos sistemas monolíticos, destacam-se:

- Tempo de trânsito mais previsível e reprodutível, pois não sofrem influência do esvaziamento gástrico. Devido ao tamanho reduzido (menor que 2 mm), conseguem passar pelo piloro, sem retenção no estômago, em decorrência do processo digestivo, comportando-se como líquido (BODMEIER, 1997; AULTON, 2016).
- Menor risco de dose *dumping*, ou seja, a probabilidade da liberação acidental do fármaco, em função de um defeito no revestimento funcional, é reduzida, pois o fármaco encontra-se dividido em diversas unidades esféricas e a falha em uma delas não é significativa, quando comparada ao sistema como um todo (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; AULTON, 2016).
- Maior facilidade de se adquirir um revestimento uniforme em toda a sua extensão, em razão do seu formato esférico e da textura superficial (SANTOS et al., 2002).
- Possibilidade de unir fármacos incompatíveis em uma única forma farmacêutica, sem que eles entrem em contato direto (RATUL; BAQUEE, 2013).
- Permite a incorporação de fármacos com diferentes cinéticas de liberação em uma mesma forma farmacêutica, obtidas pela utilização de diferentes tipos e quantidades de polímeros, na etapa de revestimento (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

3.3. Revestimento entérico

O revestimento entérico ou gastrorresistente forma um subgrupo de revestimento de liberação modificada. A finalidade deste revestimento é manter-se intacto ao baixo pH dos fluidos gástricos e dissolver-se rapidamente quando entra em contato com pH mais elevado (próximo a 5, neutro ou ligeiramente básico), assim, assegurando a disponibilidade do fármaco, que é primariamente absorvido na região proximal do intestino delgado (HOGAN, 2007).

Esse tipo de liberação é constituído por uma proteção para o fármaco não sofrer degradação pelas enzimas ou pela acidez estomacal, se for liberado nos fluidos

gástricos. Esse revestimento também é usado para proteger a porção inicial do sistema digestivo, caso o fármaco seja irritante para as mucosas, reduzindo, assim, os riscos de náuseas e vômitos, melhorando a adesão ao tratamento (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O pH do trato gastrointestinal aumenta gradualmente, quando se vai do estômago (pH 1,5 - 3,0) para o íleo terminal (pH 7,0 - 8,0), conforme demonstrado na Figura 5. O planejamento do revestimento entérico ou gastrorresistente baseia-se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até o intestino (AKHGARI et al., 2005).

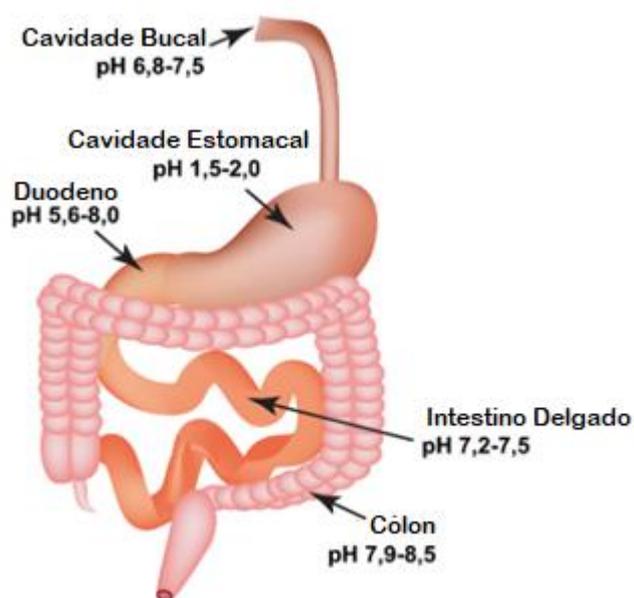


Figura 5 pH do sistema gastrointestinal.

Fonte: adaptado de Vector, 2019.

Os formadores de filmes para liberação modificada são constituídos de uma longa cadeia de polímeros insolúveis em água, contendo grupos aniônicos ionizáveis. Em valores de pH mais baixos, esses grupos não se encontram ionizados e, por isso, são pouco solúveis no meio (TONDO FILHO, 2011). Segundo CHOURASIA e JAIN (2003), os sistemas de revestimento podem ser elaborados com base aquosa, em solventes orgânicos ou na mistura de ambos. Os polímeros comumente usados para a liberação modificada estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 Relação de polímeros, denominação comercial, características físicas para liberação modificada.

POLÍMERO	DENOMINAÇÃO COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS
Álcool polivinílico de copolímero poletilenoglicol IR	Kollicoat IR	Solúvel em água e evita interferência do pH na solubilidade da molécula associada.
Carboximetilcelulose sódica	CMC	Polímero hidrofílico facilmente dispersível em água formando soluções.
Etilcelulose	Ethocel	Insolúvel em água e agente formador de filme
Metilcelulose	Methocel	Polímero hidrofílico
Polietilenoglicol (PEG)	PEG 6000 PEG 100000	Solúvel na maioria dos solventes orgânicos e na água. Sua solubilidade decresce com o aumento do peso molecular do polímero
Polimetacrilatos	Eudragit S 100 Eudragit E PO Eudragit E 100 Eudragit L 100 Eudragit RS PO Eudragit RS 30D Eudragit NE 30D Eudragit RL 30D	Polímeros sintéticos biodegradáveis, selecionados de acordo com solubilidade em pH, permeação do filme formado e intumescência desejados
Polivinilpirrolidona/povidona (dispersão solúvel)	Kollidon 90F Kolidon CL	Agente formador de filme
Hidroxiopropilmetilcelulose (HPMC)	Methocel K100M CR HPMC K4M HPMC 2910 E5	Polímero hidrofílico e intumescível
Polissacarídeos	Alginatos	Torna-se insolúvel em água, na presença de um cátion polivalente formando gel, características de mucoadesão, bioadesão

Fonte: YOSHIDA, 2009.

Os polímeros para revestimento de liberação modificada podem ser aplicados em comprimidos inteiros, partículas ou microgrânulos, conhecidos como péletes, utilizados na fabricação subsequente de cápsulas e em demais formas farmacêuticas (AULTON, 2016).

3.4. Péletes

3.4.1. Definição

Péletes são formas farmacêuticas multiparticuladas com alto grau de esfericidade e que apresentam uma série de vantagens tecnológicas. Dentre estas, pode-se citar o fluxo livre e a sua facilidade de revestimento (NOBUSA, 2010). Os péletes podem ser revestidos e administrados como sistemas orais de liberação modificada, mais recentemente, os péletes revestidos têm sido utilizados oralmente para o tratamento de doenças do colón, liberando o fármaco na porção final do tubo digestivo (ALENCAR, 2014).

Os péletes são pequenas unidades esféricas constituídas pela aglomeração de ativos e excipientes, podendo ser obtidos por diferentes processos. Caracterizam-se por partículas esféricas bem definidas com diâmetros que variam de 100 a 2000 μm , conforme a aplicação e técnica de obtenção. Além da indústria farmacêutica, são também utilizados na indústria alimentícia, polimérica e na obtenção de fertilizantes (GHEBRE-SELASSIE, 1989; VERVAET; BAERT; REMON, 1995; GLATT, 2014).

3.4.2. Processo de obtenção dos péletes

O processo de obtenção de péletes, também conhecido como peletização, pode ser realizado por diferentes técnicas e equipamentos. Usualmente encontrados na indústria farmacêutica estão o processo de extrusão/esferonização (Figura 6) e o revestimento de núcleos inertes, que pode ocorrer por meio de adição de pó e solução aglutinante ou mediante aplicação de solução/suspensão de revestimento a esses núcleos, sendo, porém, este último preferível industrialmente, devido à possibilidade de realizar várias etapas do processo em um único equipamento (RATUL; BAQUEE, 2013; KORAKIANITI et al., 2000).

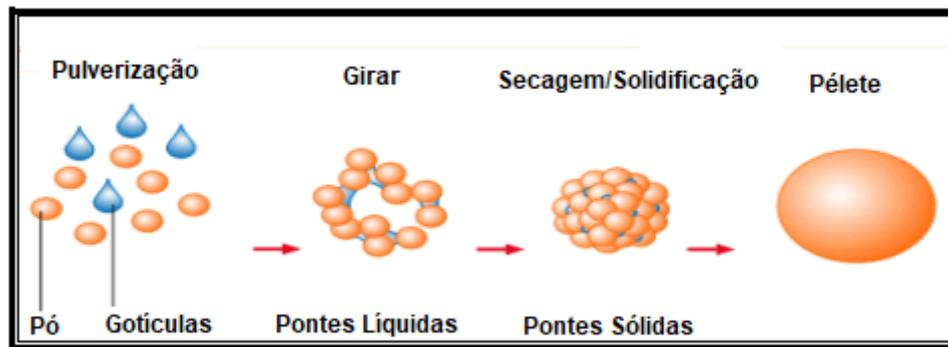


Figura 6 Processo de fabricação de péletes inertes.

Fonte: adaptado de PATEL et al., 2010.

O processo de revestimento de núcleos inertes compreende a deposição de camadas sucessivas de fármaco, podendo o mesmo estar em solução, suspensão ou pó seco. Nos casos em que o fármaco se encontra em solução/suspensão, as partículas do fármaco encontram-se dissolvidas ou dispersas no líquido aglutinante, conforme é ilustrado nas Figuras 7 e 8 (MARTINS, 2015).



Figura 7 Revestimento de núcleo inerte a partir da pulverização de uma solução de revestimento.

Fonte: adaptado de LAVANYA; SENTHIL; RATHI, 2011.

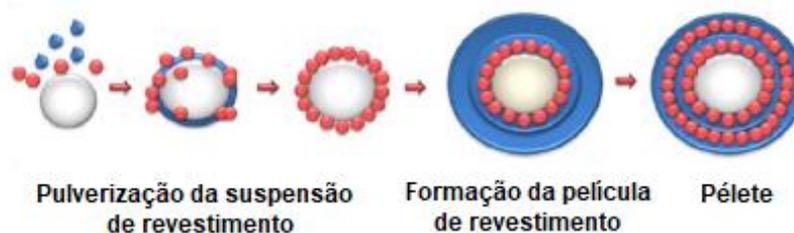


Figura 8 Revestimento de núcleo inerte a partir da pulverização de uma suspensão de revestimento.

Fonte: Adaptado de LAVANYA; SENTHIL; RATHI, 2011.

O revestimento por camadas de solução/suspensão, partindo de um núcleo inerte, produz partículas com distribuição uniforme de tamanho e ótima morfologia

superficial, característica imprescindível quando se deseja alcançar uma liberação modificada por meio de revestimento (MEHTA; JONES, 1985).

Os equipamentos capazes de executar o processo de revestimento, tornaram-se populares nas indústrias agrícolas, químicas e farmacêuticas e, com o advento de novas tecnologias, surgiram equipamentos cada vez mais modernos e eficazes para esse processo, originando, assim, diferentes tipos de leitos fluidizados, dentre eles os leitos fluidizados *top-spray*, *bottom-spray* e *tangencial-spray* (Figura 9) (OLSEN, 1989; CHAUHAN; YADAV, 2011).

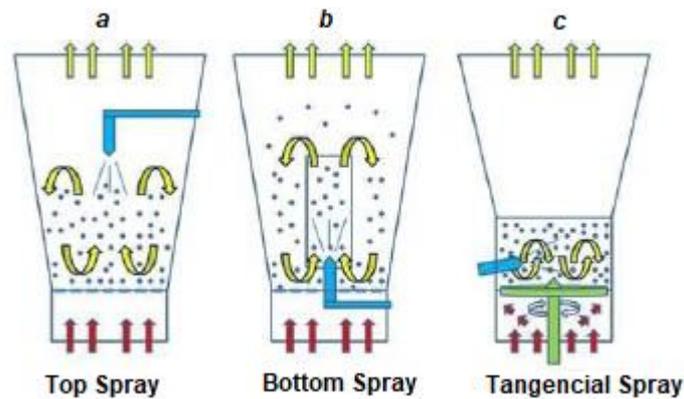


Figura 9 Sistemas de leitos fluidizados disponíveis a = modelo top spray, b = modelo bottom spray e c = modelo tangencial spray.

Fonte: adaptado de COLORCON, 2013.

O revestimento em leito fluidizado consiste na atomização do líquido de revestimento sobre as partículas (pós, grânulos, esferas, péletes) mantidas em suspensão por uma coluna de ar. É o processo mais eficiente quando se trata de revestimento de partículas pequenas, pois apresenta vantagens frente ao revestimento por drageadeiras convencionais, tais como: baixa tendência à aglomeração, altas taxas de aspersão e ar de secagem, dentre outras. Além disso, essa tecnologia permite a obtenção de um revestimento mais rápido e uniforme, pois a solução/suspensão é aspergida e seca praticamente ao mesmo tempo (LEHMANN, 1991; ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2013).

Os péletes são comumente incluídos no interior de cápsulas de gelatina dura. A produção de cápsulas duras é mais dispendiosa e está relacionada à menor produtividade quando comparada à produção de comprimidos (PORTER; BRUNO, 1990). Além disso, as cápsulas apresentam maior aderência à parede esofágica e são mais volumosas, o que compromete a adesão do paciente ao tratamento

medicamentoso (BECHGARD; NIELSON, 1978). Essas razões justificam o esforço que tem sido realizado por pesquisadores de vários países, no intuito de incorporar péletes em comprimidos, mantendo-os estrutural e funcionalmente preservados nessa forma farmacêutica (ABDUL; CHANDEWAR; JAISWAL, 2010).

Outra vantagem de péletes revestidos em comprimidos é a eliminação do risco de abertura das cápsulas e o menor volume de comprimido, o que facilita a deglutição do paciente, favorecendo a adesão ao tratamento.

3.5. MUPS

MUPS (Multiple Unit Pellet System) são sistemas de partículas múltiplas que contêm péletes e todas as unidades são integradas para formar uma única unidade. São formados por péletes, pós, cristais, esferas de açúcar, minicomprimidos, partículas revestidas, etc. A Figura 10 representa um comprimido com base em *MUPS* no qual são misturados com outros excipientes e adicionados em um comprimido (TIWARI; KALLAKUNTA; SARABU, 2017).

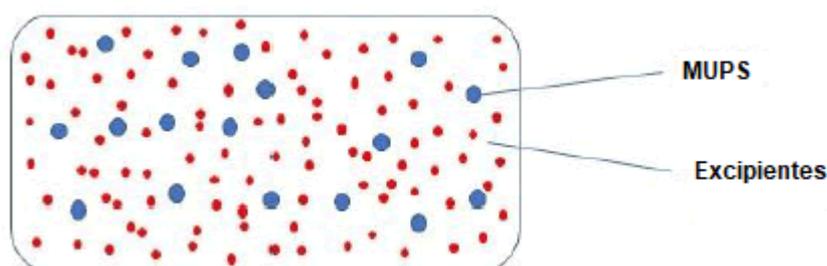


Figura 10 Representação geral de um MUPS comprimido.

Fonte: adaptado de TIWARI, 2017.

O *MUPS* é uma tecnologia versátil para a preparação de diferentes tipos de formas de dosagem destinadas à liberação espacial e temporal de medicamentos, especialmente liberação entérica, direcionamento ao cólon e liberação controlada de medicamentos circadianos etc. Os *MUPS* são vantajosos em relação aos comprimidos convencionais normais, pois asseguram a disponibilidade do medicamento no local ou no tempo requerido e mantêm a concentração dos níveis do medicamento, conforme a intenção da formulação (STREUBEL; SIEPMANN; KLUNDER, 2006).

Na Tabela 2 são apresentados alguns exemplos de *MUPS* comercializados aprovados pelo FDA.

Tabela 2 Exemplos de MUPS aprovados pelo FDA.

Marca	Medicamento	Fabricante	Forma de dosagem	Mecanismo	Ano de Aprovação
PRILOSEC®	Omeprazol Magnésio 20 mg (base)	AstraZeneca Pharmaceuticals Lp	Comprimidos	Liberação retardada	2003
ORACEA®	Doxiciclina 40mg	Galderma Laboratories	Cápsulas	Liberação retardada	2006
NAPRELAN®	Naproxeno sódico 750mg	Alvogen Malta Operations	Comprimidos	Sistema de comprimidos com rápida desintegração	1996
TOPROL - XL®	Succinato de metoprolol 200mg	AstraZeneca Pharmaceuticals	Comprimidos	Liberação prolongada	1992
CLARINEX-D 24 HR®	Desloratidina 5mg e sulfato de pseudoefedrina -240mg	Merck Sharp e Dohme Corp	Comprimidos	Liberação prolongada	2005
NEXIUM®	Esomeprazol Magnésio Eq a 40 mg de base	AstraZeneca Pharmaceuticals Lp	Cápsula	Péletes de liberação retardada	2001
PREVACID®	Lansoprazol 30 mg	Takeda Pharmaceuticals USA Inc.	Comprimido	Liberação retardada, desintegração oral	2002
PREVACID 24 HR®	Lansoprazol 15 mg	GlaxoSmithKline	Cápsula	Péletes de liberação retardada	2009

Fonte: TIWARI, 2017.

No entanto, o preparo de comprimidos contendo péletes revestidos requer cuidados especiais, pois o revestimento polimérico deve ser capaz de resistir à força de compressão, podendo se deformar, mas não se romper, pois a liberação do fármaco não deve ser afetada pelo processo de formação do comprimido (PAI; KOHLI; SHRIVASTAVA, 2012).

É importante ressaltar que a incorporação de péletes em comprimidos deve originar uma matriz que se desintegre e libere-os rapidamente nos fluidos do trato gastrointestinal (ALENCAR, 2014). Para isso, devem-se ultrapassar todos os riscos que a compactação dos péletes gera por meio da força de compressão exercida sobre eles. Dessa forma, a compressão de péletes é uma operação desafiadora e somente alguns poucos produtos estão disponíveis no mercado (SHIMIZU; MORIMOTO; TABATA, 2001). Devido a essa condição, faz-se necessário o desenvolvimento de novas formulações de comprimidos que contenham péletes e que não sejam produzidos por compressão convencional.

3.6. Comprimidos Orodispersíveis (ODTs)

Desde a industrialização da produção de medicamentos, no século XX, até os dias de hoje, as formas farmacêuticas sólidas orais, especialmente os comprimidos, dominam amplamente a produção de medicamentos (ABAY; UGURLU, 2015). A adaptação à escala industrial de produção, o baixo custo e a aceitação dos pacientes são alguns dos motivos que fazem dos comprimidos os medicamentos mais comercializados em escala global (GIBSON, 2005). A partir dessa realidade, é coerente constatar que a introdução de novas tecnologias relacionadas a essa forma farmacêutica apresenta maior possibilidade de êxito comercial.

Pesquisas americanas mostram que 8% dos pacientes transpõem doses e 4% descontinuem a terapia devido a dificuldades em engolir comprimidos. Nos últimos anos, uma nova tecnologia de comprimidos foi introduzida no mercado, sem muito alarde, mas com perspectivas de alavancar o setor farmacêutico – os comprimidos orodispersíveis (ODTs) (COSTA; CRUVINEL; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2019).

Na literatura, vários nomes estão disponíveis para ODTs, como desintegração rápida, dispersão rápida, dissolução rápida, fusão rápida, comprimidos orodispersíveis (BANDARI; MITTAPALLI; GANNU, 2008). ODTs são definidos como “os comprimidos que são projetados para desintegrarem-se ou dissolverem-se rapidamente, em contato com a saliva, eliminando, assim, a necessidade de mastigá-los, engoli-los intactos ou ingeri-los com líquidos”, na administração de medicamentos (FDA, 2018) (Figura 11).

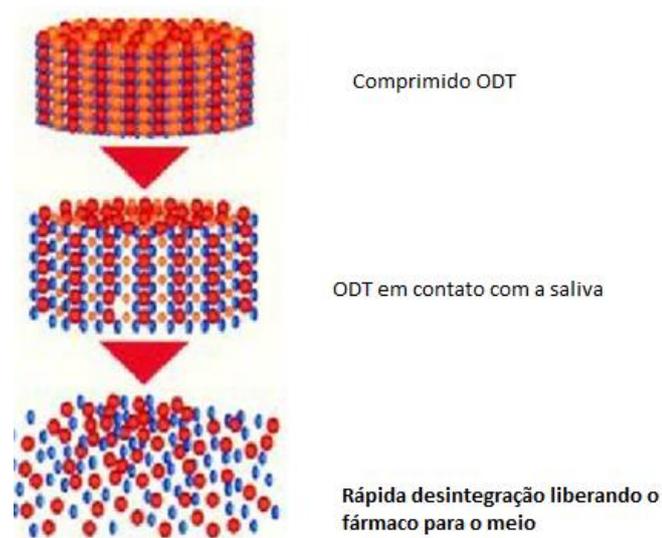


Figura 11 Representação geral do comprimido ODT.

Fonte: BONTHAGARALA et al., 2014.

3.6.1. Benefícios da Tecnologia de Comprimidos Orodispersíveis

Dentre as diversas vantagens que a utilização de comprimidos orodispersíveis agregam ao tratamento de pacientes, identificam-se as seguintes:

- Fácil administração em pacientes pediátricos, geriátricos, psiquiátricos, com disfagia, hospitalizados, além de serem preferíveis por muitos pacientes, devido à facilidade de deglutição (DESAI; PODDAR; SAWANT, 2016).
- Conformidade ao paciente com deficiência, pessoas viajando e ocupadas, que não têm acesso imediato à água (MAHAJAN et al., 2012).
- A boa propriedade da sensação na boca ajuda a mudar a visão básica de "pílula amarga", particularmente para pacientes pediátricos, devido ao sabor melhorado de drogas amargas. (MAHAJAN et al., 2012).
- Conveniência de administração e dosagem precisa em comparação a formulações líquidas. (MAHAJAN et al., 2012).
- Benefício de medicação líquida na forma de preparação sólida.
- Absorção mais rápida do fármaco, a partir da área pré-gástrica, ou seja, boca, faringe e esôfago, o que pode produzir rápido início de ação (VIRELY; YARWOOD, 1990).

- Absorção pré-gástrica pode resultar em melhor biodisponibilidade, dose reduzida e melhor desempenho clínico, reduzindo efeitos colaterais (JACCARD; LEYDER, 1985).
- Novas oportunidades de negócios: diferenciação de produto, extensão de linha e gerenciamento de ciclo de vida, exclusividade de produto, promoção e extensão de patente (MAHAJAN et al., 2012).

Um dos grandes desafios na produção desses comprimidos é a garantia de rápida desintegração na saliva, além de assegurar dureza e friabilidade adequadas, características tecnológicas imprescindíveis para a sequência do processo industrial. Adicionalmente, devido à sua estrutura porosa e à grande utilização de adjuvantes que absorvem água, como alguns desintegrantes e materiais de enchimento com carga hidrofílica, é de suma importância que essas formulações sejam protegidas de umidade (AULTON, 2016).

3.6.2. Comprimidos Orodispersíveis Comercializados

Estima-se que o mercado dos comprimidos orodispersíveis cresça na ordem de 20% ao ano. Em 2016, foi realizado um levantamento dos comprimidos orodispersíveis comerciais disponíveis nos Estados Unidos, na União Europeia e no Brasil, por meio da busca dos registros desses medicamentos nas agências sanitárias de cada região (FDA, EMEA e ANVISA), onde foram encontrados 176 medicamentos orodispersíveis comercializados nos mercados citados (TEMER, 2017).

O mercado europeu abarca o maior número de opções de comprimidos com essa tecnologia, totalizando 124 apresentações, o que representa 71%. Nos Estados Unidos, é possível encontrar 43 medicamentos orodispersíveis, representando 24%, enquanto no Brasil são comercializados apenas 9, representando 5% do mercado analisado (Figura 12) (TEMER, 2017).

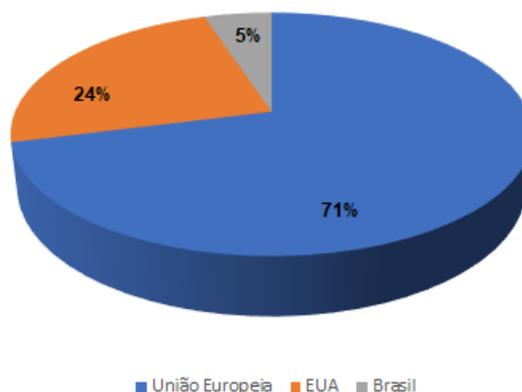


Figura 12 Porcentagem dos medicamentos orodispersíveis no mercado analisado.

Fonte: TEMER, 2017.

Observa-se que a tecnologia de orodispersíveis possui aplicações farmacológicas bastante diversificadas. Os grupos farmacológicos que mais utilizam a apresentação orodispersível são: antihistamínicos (21%); medicamentos para transtornos mentais como antipsicóticos (15%); antidepressivos (11%) e inibidores da acetilcolinesterase (8%); e fármacos usados para tratar enxaquecas, como triptanos (7%), como é mostrado na Figura 13.

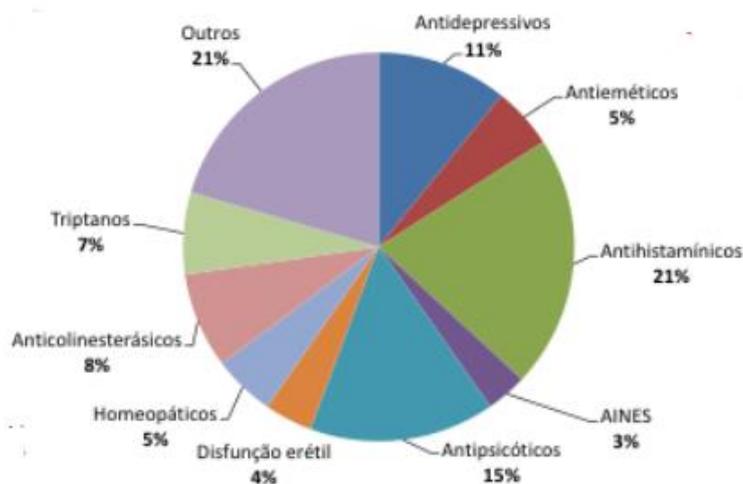


Figura 13 Distribuição dos comprimidos orodispersíveis por classe farmacológica.

Fonte: TEMER, 2017.

3.6.3. Tecnologias de Produção de Comprimidos Orodispersíveis

Independentemente da tecnologia empregada, o que se pretende é produzir uma matriz sólida, altamente porosa, que permita uma rápida captação da saliva para dentro do comprimido, favorecendo a sua desintegração (IBRAHIM, 2010).

Existem inúmeras variações metodológicas e possibilidades de materiais para elaboração desses comprimidos. A maioria dos processos de fabricação demanda maquinário e área industrial existentes em uma planta de fabricação de medicamentos sólidos comum (TEMER, 2017).

Para a produção de comprimidos orodispersíveis, as técnicas mais comumente utilizadas são:

- **Sublimação:** Substâncias voláteis são utilizadas na formação do comprimido e são aquecidos para evaporação dessas substâncias, deixando poros no comprimido (GRYCZKE et al., 2011).
- **Extrusão:** A formulação é misturada, aquecida e depois extrusada por um orifício. O material processado é cortado ou pulverizado e, posteriormente, comprimido. Esse processo origina comprimidos de alta solubilidade aquosa (TEMER, 2017).
- **Moldagem:** Componentes da formulação (em geral açúcares) são umectados com solução hidroalcolica e compactados. Após compactação, os comprimidos são expostos ao vácuo para remoção do solvente (ARORA et al., 2013).
- **Compressão convencional:** A formulação apresenta, na composição, superdesintegrantes (croscarmelose, crospovidona) em alta concentração, que são comprimidos igualmente às demais formulações, em compressoras convencionais (GHAREEB; MOHAMMEDWAYS, 2013).
- **Liofilização:** Nesse processo, há o congelamento da formulação elaborada na forma de dispersão aquosa, seguido da remoção do solvente por sublimação. No liofilizador, a mistura é vertida nas paredes das bolhas das embalagens primárias pré-formadas, conforme mostrado na Figura 14. As bandejas que prendem as embalagens blíster são passadas através do túnel de congelamento de nitrogênio líquido para congelar a solução ou dispersão do medicamento (GIRI; TRIPATHI; MAJUMDAR, 2010). O fármaco pode tornar-se amorfo nesse processo, contribuindo para sua rápida dissolução (LIEW; TAN; PEH, 2015). O congelamento da formulação e a sua sublimação podem ser feitos diretamente no envase primário. O comprimido obtido

(Figura 15) não passa por um processo de compressão tradicional, sendo, por isso, atribuída a denominação de pseudocomprimido. A técnica apresenta complexidade intermediária e origina uma matriz de alta porosidade (BANGALE; SHINDE; STEPHEN, 2011). Além disso, altas doses de drogas, que são sensíveis ao calor e à umidade, poderiam ser preparadas pelo método da liofilização (GULSUN et al., 2018). A técnica de liofilização demonstrou melhor absorção e aumento da biodisponibilidade (MAHAJAN et al., 2012).



Figura 14 Alimentação da formulação orodispersível nas bolhas dos blisters.

Fonte: GALIEN, 2019.



Figura 15 Comprimidos orodispersíveis em sua embalagem primária (blíster).

Fonte: GALIEN, 2019.

Uma variedade de polímeros é empregada como excipientes formadores de matriz, cujas características podem desempenhar significativamente positivas, influenciando na melhora no desempenho da dosagem dessa forma farmacêutica.

Em relação aos excipientes, a gelatina é o polímero formador de matriz mais utilizado dos liofilizados orais comerciais. É abundante em animais, econômico, biocompatível, biodegradável e possui características físico-químicas favoráveis (forma hidrogéis, hidrofílico, translúcido, incolor e sem sabor). A gelatina forma ligações cruzadas físicas que se quebram à temperatura corporal (KASORNO; FATMA, 2014). Esse efeito dissolve a forma de dosagem, resultando na liberação do medicamento. A tecnologia Zydis[®] foi a primeira tecnologia à base de gelatina disponível para os pacientes (Figura 16), podendo incorporar doses de até 400 mg de fármacos pouco solúveis e 60 mg de fármacos solúveis em água. A tecnologia Quicksolv[®] também usa gelatina como matriz, mas conta com mais excipientes e um segundo solvente para obter um produto menos friável. Em troca, limita as opções de medicamentos com doses baixas e imiscíveis no segundo solvente. A terceira e última tecnologia (Lyc[®]) com medicamentos comerciais utiliza a goma xantana como polímero da matriz. Este polissacarídeo origina formas liofilizadas coerentes e estáveis, com a vantagem da produção e sustentabilidade de uma fonte microbiana (COSTA; CRUVINEL; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2019).

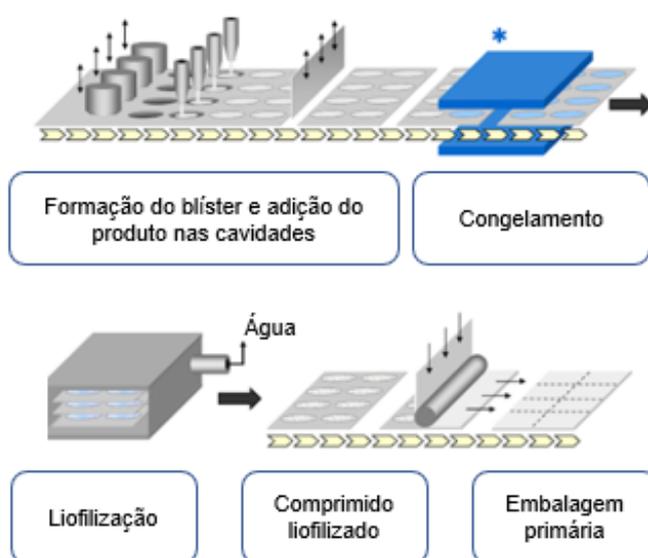


Figura 16 Processo de formação de comprimidos ODTs (Tecnologia Zydis[®]).

Fonte: Adaptado de CATALENT, 2019.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é uma pesquisa quantitativa exploratória, no qual se avaliou o desenvolvimento dos comprimidos orodispersíveis de omeprazol péletes, a partir da liofilização.

O estudo é essencialmente experimental, pois envolve o desenvolvimento de formulações e a realização de diferentes análises laboratoriais, para a busca do resultado mais positivamente expressivo para o desenvolvimento da formulação mais estável e com melhor disponibilidade do fármaco.

4.1. Materiais

Os materiais que foram utilizados neste estudo estão divididos em matérias-primas e equipamentos.

4.1.1. Matérias-primas

As matérias-primas utilizadas no estudo são de grau farmacêutico de pureza e todos reagentes e solventes químicos de grau analítico. Ressalta-se que todos foram doados gentilmente pela Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi Cia Ltda., sendo listados a seguir.

4.1.1.1. Reagentes analíticos

- Acetonitrila grau cromatográfico Carlo Erba®;
- Ácido acético glacial 100% PA Merck®;
- Ácido clorídrico 0,1 mol.L⁻¹ Merck®;
- Ácido fosfórico 99% Merck®;
- Etanol grau cromatográfico PA Vetec®;
- Fosfato de sódio dibásico anidro PA Vetec®;
- Fosfato de sódio monobásico PA Vetec®;
- Glicina PA Vetec®;
- Hidróxido de Sódio PA Vetec®;

- Meios de dissolução de ácido clorídrico 0,1 mol.L⁻¹;
- Metanol grau Cromatográfico Carlo Erba®;
- Tampão fosfato de potássio pH 6,8.
- Tetraborato de sódio decahidratado PA Neon®;

4.1.1.2. Matérias-primas

- Ácido cítrico: RZBC (JUXIAN) CO. LTD®;
- Aroma de laranja sólido - SYNERGY AROMAS LTDA®;
- Citrato de trietila - VERTELLUS PERFORMANCE MATERIALS IN®;
- Dióxido de titânio - KRONOS CANADA INC®;
- Estearato de Magnésio – JRS PHARMA®.
- Eudragit L30 D-55 (copolímero do ácido metacrílico) - EVONIK ROHM GMBH®;
- Fosfato de Sódio Dibásico - ICL BRASIL LTDA®;
- Gelatina RXL R2 – GELITA BRASIL®;
- Hipromelose 5 cPS (Hidroxipropilmetilcelulose) - THE DOW CHEMICAL COMPANY®;
- Manitol - INGREDION BRASIL INGREDIENTES®;
- Monoestearato de Glicerila - COMARPLAST INDUSTRIA E COMERCIO LT®;
- Omeprazol grau USP - HETERO DRUGS LIMITED®;
- Óxido de ferro vermelho - KRONOS CANADA INC®;
- Péletes Inertes 20 - 25/ 35 – 45/ 45 – 60 mesh - COLORCON® e JRS PHARMA®;
- Sucralose - M CASSAB COMERCIO E INDUSTRIA LTDA®;
- Talco - IMI FABI TALCO S.A.®;
- TWEEN 80® (Polissorbato 80) - OXITENO S/A INDUSTRIA E COMERCIO®;

4.1.2. Equipamentos

Todos os equipamentos que foram utilizados nas etapas analíticas e farmacotécnicas foram disponibilizados gentilmente pela Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi Cia Ltda.:

- Agitador mecânico, R20 Digital, IKA®, Alemanha;
- Balança Analítica, AR2140, OHAUS®, Brasil;
- Balança de halogênio, HB43-S HALOGEN, METTER-TOLEDO®, EUA;

- Calorímetro TGA/DSC METTLER TOLEDO®, Brasil;
- Chapa Aquecedora, IKA HS10®, Brasil;
- Congelador C400, BINDER®, Brasil;
- Densímetro, Pharma Test PT-TD200®, Alemanha;
- Desintegrador, ZT 320 Series, ERWEKA®, Alemanha;
- Difração de Raio Laser, Mastersizer 2000, MALVERN®, Reino Unido.
- Difrátômetro Miniflex 600, RIGAKU CORPORATION®, EUA;
- Dissolutor, AUTOMÁTICO, SOTAX®, Alemanha;
- Durômetro, TBH 125 Series, ERWEKA®, Alemanha;
- Espectrômetro Frontier, PERKIN-ELMER®, Brasil;
- Friabilômetro, TAR Series, ERWEKA®, Alemanha;
- HPLC UV/VIS Series 20 SHIMADZU®, EUA;
- Leito fluidizado, OYSTAR-HÜTTLIN, BOSCH®, Alemanha;
- Liofilizador, LS6000, TERRONI®, Brasil;
- Uturrax WERKE T25BASIC IKA®, Alemanha;

4.2. Métodos

4.2.1. Avaliação das propriedades físico-químicas do Omeprazol

4.2.1.1. Análise por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As análises por Calorimetria Diferencial de Varredura permitem elucidar as transições térmicas que estão fortemente associadas à estrutura cristalina dos compostos. Foram realizadas as análises no calorímetro DSC da Mettler-Toledo; foi pesada a amostra em cadinho de alumínio com tampa furada e analisada com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, entre 30 e 250 °C, sob fluxo de 50 mL/min de N₂; e foram calculados os valores de temperaturas Onset e Endset e o valor de ΔH° , com o software STAR 15.00 e licenciado por Mettler-Toledo.

4.2.1.2. Análise por Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR)

As análises de FT-IR estudam a natureza vibracional das moléculas que, em

alguns casos, demonstra evidências das propriedades cristalinas dos compostos. A amostra é exposta a uma radiação eletromagnética com comprimento de onda na região do infravermelho, mensurando sua absorção, resultante de modificações na energia vibracional da molécula em um determinado momento dipolar, permitindo, dessa forma, a identificação da ligação presente (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Foram realizadas as análises no espectrômetro modelo Frontier Perkin-Elmer, com o acessório Universal ATR (Attenuated Total Reflection), com resolução de 2 cm^{-1} , realizando 10 varreduras para cada espectro na região entre 4000 e 650 cm^{-1} e analisado os resultados utilizando o software Spectrum ES, licenciado por Perkin-Elmer, Inc.

4.2.1.3. Análise por Difração de Raios-X (DRX)

As análises cristalográficas por DRX permitem determinar os arranjos moleculares nos cristais, sendo a técnica mais apropriada para o estudo do polimorfismo dos compostos. Foram realizadas as análises no difratômetro Miniflex 600 de Rigaku Corporation, usando os softwares Miniflex Guidance e PDXL2 licenciado por Rigaku, utilizando as seguintes condições: 2θ : $2-50^\circ$; passo: $0,020^\circ$; tempo/passo: 40 s; fendas DS $1/16^\circ$, velocidade de varredura: $2,0^\circ/\text{minuto}$, máscara 15 mm, AS 6.4 mm, tubo de Cu $K\alpha_1$, detector D/Tex Ultra e porta-amostra zero background (Si). Foi triturada a amostra em gral e pistilo, para evitar orientação preferencial.

4.2.1.4. Determinação do Tamanho de Partícula

A análise do tamanho de partícula foi realizada no equipamento de Difração de Raio Laser, da marca Malvern, modelo Mastersizer 2000, com o módulo para análise via seca que permite análises na faixa granulométrica de $0,4$ a $2000\text{ }\mu\text{m}$. A análise foi realizada pela introdução de aproximadamente 30 gramas da amostra de omeprazol no equipamento sem tratamento prévio.

4.2.1.5. Teor do omeprazol

A análise de teor do omeprazol foi realizada utilizando o método farmacopeico americano (USP), e os insumos utilizados nessa etapa foram pesados em balança analítica da marca OHAUS.

- Técnica:

- Cromatografia líquida de alta eficiência por fase-reversa com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (HPLC-UV/Vis).

- Soluções:

- Tampão Fosfato – 0,725 g de fosfato de sódio monobásico e 4,472 g fosfato de sódio dibásico anidro em 1000 mL de água purificada. Diluídos 250 mL dessa solução para 1000 mL de água purificada. O pH foi ajustado para 7,6 com ácido fosfórico.
- Diluente - 3,43 g de tetraborato de sódio decahidratado em 900 mL de água purificada e 300 mL de acetonitrila.
- Fase Móvel - 300 mL de acetonitrila e 900 mL de Tampão Fosfato.

- Sistema Cromatográfico

- Detector – 280 nm;
- Volume Injetado - 20 μ L;
- Temperatura - Ambiente;
- Coluna - C8 150 mm x 4,6 mm x 5 μ m;

- Soluções Analíticas

- Solução Padrão 1 e 2 - 5,0 mg do padrão de omeprazol para balão volumétrico de 25 mL, adicionado 10 mL de diluente e levado ao ultrassom por 10 minutos ou até sua completa solubilização. Completado o volume com diluente, filtrando em membrana PVDF de 0,45 μ m. [omeprazol] = 200 μ g.mL⁻¹;
- Solução Teste - 10 mg da amostra de omeprazol para balão volumétrico de 50 mL, adicionado 25 mL de diluente e levado ao ultrassom por 10 minutos ou até sua completa solubilização. Completado o volume com diluente, filtrando em membrana PVDF de 0,45 μ m [omeprazol] = 200 μ g.mL⁻¹;

- Procedimento

Após estabilização do sistema cromatográfico, com três corridas em branco, o procedimento foi realizado imediatamente, conforme sequência abaixo:

- Injetadas as Soluções Padrão 1 e 2 e calculados os fatores resposta do omeprazol nessas soluções

- Injetadas as Soluções Teste 1 e 2 e calculados os teores do omeprazol em matéria ativa e em base anidra nessas soluções
- Cálculos
 - Fator Resposta das Soluções Padrão: Calculado o fator resposta, em unidade de área por micrograma injetada ($UA.\mu g^{-1}$), da Solução Padrão 1 e 2 conforme Equação 1:

$$FR = \frac{A_p \times FD_p \times 100}{m_p \times T_p \times V_{inj}} \quad \text{Eq. (1)}$$

Sendo, A_p = área do pico do omeprazol;

m_p = massa, em miligramas, do omeprazol da Solução Padrão;

FD_p = fator de diluição, em mililitro, da solução;

T_p = teor, em percentagem, do padrão;

V_{inj} = volume de injeção, em microlitros, da Solução Padrão;

- Teor das Soluções Teste em Matéria Ativa: Calculado o teor de omeprazol em matéria ativa, em percentagem, das Soluções Teste, conforme Equação 2 abaixo:

$$T\%MA = \frac{A_t \times FD_t}{m_t \times FR_q \times V_{inj}} \times 100\% \quad \text{Eq. (2)}$$

Sendo, A_t = área do pico do omeprazol da Solução Teste;

m_t = massa, do omeprazol da Solução Teste;

FD_t = fator de diluição da solução;

FR_q = fator resposta médio de quantificação;

V_{inj} = volume de injeção, em microlitros, da Solução Teste;

- Teor das Soluções Teste em Base Anidra: Calculado o teor de omeprazol em base anidra, em percentagem, das Soluções Teste conforme Equação 3:

$$T\%BA = \frac{T\%MA}{(100-U\%)} \times 100\% \quad \text{Eq. (3)}$$

Sendo, $T\%MA$ = teor da Solução Teste em matéria ativa, em percentagem;

$U\%$ = umidade da amostra, em percentagem.

Especificação – O teor de omeprazol deve estar entre 97,51 e 102,00% em matéria ativa e entre 98,0 e 102,0% em base anidra.

4.2.2. Desenvolvimento das formulações de omeprazol péletes de liberação modificada

4.2.2.1. Processo de Aplicação de Revestimento

As formulações desenvolvidas para os péletes de omeprazol liberação modificada encontram-se na Tabela 3. Os péletes inertes de diferentes tamanhos (20-25 mesh / 35-45 mesh / 45-60 mesh) foram revestidos em leite fluidizado BOSCH-HÜTTLIN®. A suspensão contendo o ativo de omeprazol foi preparada por dispersão mecânica a 90 rpm, durante 30 min, totalizando cerca de 872,600 gramas da primeira camada, seguida diretamente da sua aplicação.

Tabela 3 Componentes qualitativos e quantitativos das formulações de omeprazol péletes da primeira camada.

	EXCIPIENTES*	FORMULAÇÃO 1	FORMULAÇÃO 2	FORMULAÇÃO 3
PRIMEIRA CAMADA	Omeprazol (IFA)	20,000	20,000	20,000
	Péletes Inertes (20-25 mesh)	17,270	-	-
	Péletes Inertes (35-45 mesh)	-	17,270	-
	Péletes Inertes (45-60 mesh)	-	-	17,270
	Fosfato de Cálcio Dibásico	3,000	3,000	3,000
	Polissorbato 80	1,400	1,400	1,400
	Hipromelose 5 CPS	5,500	5,500	5,500
	Manitol	6,000	6,000	6,000
	Água Purificada	100,000	100,000	100,000

* Valores expressos em % (p/p), exceto a água que se evapora durante o processo de aplicação de revestimento.

Os parâmetros do processo de revestimento e equipamento para aplicação da suspensão da camada de ativo em leite fluidizado são apresentados na Tabela 4, (Figura 17).

Tabela 4 Parâmetros do processo de aplicação do omeprazol péletes primeira camada.

	CONDIÇÕES	AQUECIMENTO	REVESTIMENTO	SECAGEM
PRIMEIRA CAMADA*	Fluxo ar de entrada (m ³ /h)	100	100 - 120	80
	Temperatura de ar entrada (°C)	45	45 - 55	55
	Temperatura do Produto (°C)	38	38 - 40	40
	Velocidade da Bomba (%)	-	4 - 8	-
	Pressão do spray (Bar)	-	0,70- 0,80	-
	Pressão do Microclima (Bar)	-	0,02 – 0,05	-
	Bico Aspersor (mm)	-	0,6	-
	Limpeza do filtro (s)	-	0,5	-
	Duração da etapa (h)	0,33	6,0	0,25

* Condições de aplicação para as 3 formulações.



Figura 17 Leito fluidizado para revestimento de péletes.

Fonte: A autora, 2019.

Após aplicação da camada de ativo, as formulações foram submetidas ao revestimento de selagem, preparado a partir de uma suspensão de hipromelose 5 cPS, talco e estearato de magnésio (Tabela 5), preparada por dispersão mecânica 300 rpm, durante 30 min, totalizando cerca de 1064 gramas da primeira e segunda camada.

Tabela 5 Componentes qualitativos e quantitativos das formulações de Omeprazol Péletes da segunda camada.

	EXCIPIENTES*	FORMULAÇÃO 1	FORMULAÇÃO 2	FORMULAÇÃO 3
SEG UND	Hipromelose 5 cPS	4,750	4,750	4,750
	Talco	6,000	6,000	6,000

	Estearato de Magnésio	0,500	0,500	0,500
	Água Purificada	90,000	90,000	90,000

* Valores expressos em % (p/p), exceto a água que se evapora durante o processo de aplicação de revestimento.

Os parâmetros do processo de revestimento para aplicação da suspensão de selagem em leito fluidizado são apresentados na Tabela 6. O equipamento utilizado foi o mesmo da camada anterior.

Tabela 6 Parâmetros do processo de aplicação do omeprazol péletes segunda camada.

	CONDIÇÕES	AQUECIMENTO	REVESTIMENTO	SECAGEM
SEGUNDA CAMADA*	Fluxo ar de entrada (m ³ /h)	100	100 - 115	80
	Temperatura de ar entrada (°C)	45	50 - 58	55
	Temperatura do Produto (°C)	38	40 - 42	40
	Velocidade da Bomba (%)	-	4 - 7	-
	Pressão do spray (Bar)	-	0,78- 0,83	-
	Pressão do Microclima (Bar)	-	0,06 – 0,08	-
	Bico Aspersor (mm)	-	0,8	-
	Limpeza do filtro (s)	-	0,5	-
	Duração da etapa (h)	0,16	3,0	0,25

* Condições de aplicação para as 3 formulações.

Após o tratamento de selagem, os péletes foram submetidos ao revestimento entérico (liberação modificada). O revestimento entérico foi preparado pela dispersão de Eudragit® L30 D55, em igual volume de água, contendo, na dispersão, 30% do peso seco do polímero, monoestearato de glicerila, citrato de trietila e pigmentos (dióxido de titânio e corante óxido de ferro vermelho), para a diferenciação dos tamanhos dos péletes e orientação espacial no interior da matriz orodispersível, previamente passado em Ultraturrax a 2000 rpm, durante 5 minutos (Tabela 7), totalizando 1160 gramas teóricas das três camadas aplicadas.

Tabela 7 Componentes qualitativos e quantitativos das formulações de omeprazol péletes da terceira camada.

	EXCIPIENTES*	FORMULAÇÃO 1	FORMULAÇÃO 2	FORMULAÇÃO 3
TERCEI RA CAMADA	Copolímero de Ácido Metacrílico (Eudragit® L- 30 D55)	30,000	30,000	30,000

	Monoestearato de Glicerila	0,497	0,497	0,497
	Polissorbato 80	0,621	0,621	0,621
	Citrato de Trietila	2,710	2,710	2,710
	Dióxido de Titânio	1,750	0,875	-
	Óxido de ferro Vermelho	-	0,875	1,750
	Água Purificada	50,000	50,000	50,000

* Valores expressos em % (p/p), exceto a água que se evapora durante o processo de aplicação de revestimento.

Os parâmetros do processo de revestimento para aplicação da camada de liberação modificada em leito fluidizado são apresentados na Tabela 8. O equipamento utilizado foi o mesmo da camada anterior.

Tabela 8 Parâmetros do processo de aplicação do omeprazol péletes terceira camada.

	CONDIÇÕES	AQUECIMENTO	REVESTIMENTO	SECAGEM
TERCEIRA CAMADA*	Fluxo ar de entrada (m ³ /h)	100	120 - 150	100
	Temperatura de ar entrada (°C)	40	50 - 58	38
	Temperatura do Produto (°C)	36	36 - 38	36
	Velocidade da Bomba (%)	-	4 - 9	-
	Pressão do spray (Bar)	-	0,70 – 1,45	-
	Pressão do Microclima (Bar)	-	0,06 – 0,20	-
	Bico Aspersor (mm)	-	1.0	-
	Limpeza do filtro (s)	-	0,5	-
	Duração da etapa (h)	0,2	3,5	0,60

* Condições de aplicação para as 3 formulações.

4.2.2.2. Determinação de Umidade dos Péletes

A determinação do teor de umidade (n=3) foi realizada em balança de umidade por lâmpada de halogênio Mettler-Toledo®HB43-S, com amostras de 2,0 gramas de péletes até temperatura máxima de 100 °C e massa constante.

4.2.2.3. Determinação de Rendimento dos Péletes

O rendimento R (%) das formulações foi calculado conforme Equação 4:

$$R (\%) = \frac{PP}{PT} \times 100\% \quad \text{Eq. (4)}$$

Sendo, PP = peso prático dos péletes, obtido após o revestimento, em gramas;
PT = peso teórico dos insumos (excipientes + omeprazol), em gramas.

4.2.2.4. Densidade dos péletes

A densidade a granel dos péletes foi determinada por meio da pesagem de 50 gramas de péletes, previamente pesados em uma proveta de vidro graduada, de 250 mL, e o volume ocupado foi anotado. A densidade aparente (g_a) foi calculada pela Equação 5:

$$g_a = \frac{M}{V_A} \quad \text{Eq. (5)}$$

Sendo, g_a = densidade aparente;

M = massa da amostra, em gramas;

V_A = volume aparente da amostra, em mL.

Com o auxílio de densímetro de compactação Pharma Test PT-TD200, os péletes foram submetidos a 200 batidas (V_{200}), e anotado o respectivo volume final ocupado (MEHTA et al., 2012). A densidade compactada (g_c) foi calculada pela Equação 6:

$$g_c = \frac{M}{V_C} \quad \text{Eq. (6)}$$

Sendo, g_c = densidade compactada;

M = massa da amostra, em gramas;

V_C = volume compactado da amostra, em mL.

4.2.3. Desenvolvimento dos comprimidos orodispersíveis

4.2.3.1. Matriz Orodispersível

A matriz orodispersível foi preparada com a incorporação de agentes formadores de matriz para comprimidos liofilizados: a gelatina RXL R2, *bloom* 125 g

baixo *crosslinking*, associada a um poliol, o manitol. A concentração de ambos os insumos foi utilizada seguindo o delineamento experimental de SGORLA (2018), (Tabela 9), para posterior preparo dos comprimidos orodispersíveis liofilizados, contendo péletes de omeprazol.

Tabela 9 Proporção entre os agentes formadores de matriz orodispersível.

Formulações	Fatores invariáveis e variáveis	
	[] de gelatina (%)	Proporção gelatina: manitol (p/p)
M 1	5	25:75
M 2	5	50:50
M 3	5	75:25

Após realização do *screening* inicial, com as formulações da Tabela 9, a proporção de gelatina: manitol (p/p) que melhor obteve resultado, perante a liofilização (SGORLA, 2018), foi utilizada para o desenvolvimento da formulação de comprimidos orodispersíveis liofilizados, contendo péletes de omeprazol (Tabela 10).

Tabela 10 Composição da formulação orodispersível de omeprazol.

	EXCIPIENTES	mg ¹	% ²
	COMPRIMIDO ORODISPERSÍVEL	Péletes de omeprazol	100,000
Manitol		200,000	63,51
Gelatina RXL R2		10,000	3,18
Ácido Cítrico		4,000	1,27
Aroma de laranja		0,900	0,25
Sucralose		0,100	0,03
Água Purificada		185,000	-

1 - Unidade posológica de cada excipiente da formulação. 2 - Porcentual de cada excipiente da formulação em relação ao peso médio, com exceção da água purificada.

4.2.3.2. Preparo dos comprimidos orodispersíveis liofilizados

A técnica adotada para a produção dos comprimidos orodispersíveis consistiu nos seguintes passos:

- 1) Hidratação e solubilização da gelatina (Figura 18) (solução com água purificada a 60 °C em banho-maria, a 5%);

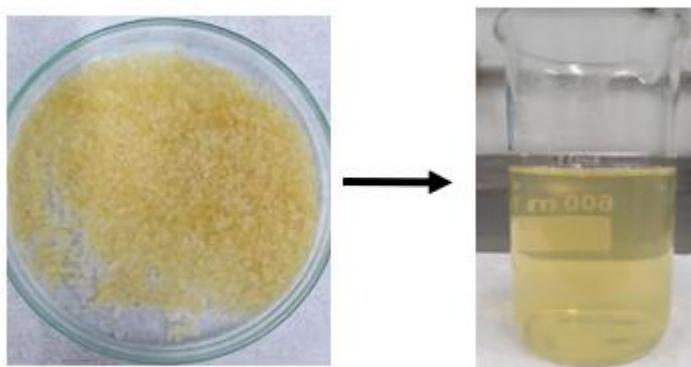


Figura 18 Hidratação da Gelatina RXL R2.

Fonte: A autora, 2019.

- 2) Após, procedeu-se com o resfriamento da solução de gelatina e a incorporação/dispersão do manitol, previamente tamisado em tamis de abertura 2.0 mm;
- 3) Adição dos demais excipientes (edulcorantes, aromas), previamente pesados.
- 4) Com auxílio de uma balança (Figura 19), 400 mg do produto obtido foram pesadas para cada bolha do blíster, previamente moldado.



Figura 19 Pesagem do produto nas bolhas dos blísteres

Fonte: A autora, 2019.

- 5) Após adicionados à matriz orodispersível, 100 mg de péletes de omeprazol foram pesadas em cada bolha e incorporadas à matriz ainda líquida (Figura 20).



Figura 20 Péletes de omeprazol incorporada na matriz orodispersível.

Fonte: A autora, 2019.

- 6) Os comprimidos foram para o congelador e lá permaneceram, por 24 horas, na temperatura de $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 7) Após o congelamento, as amostras foram colocadas no liofilizador (Figura 21), previamente resfriado a $-47\text{ }^{\circ}\text{C}$, a vácuo, por 30 horas.



Figura 21 Liofilização dos comprimidos orodispersíveis.

Fonte: A autora, 2019.

4.2.4. Caracterização dos comprimidos orodispersíveis liofilizados

4.2.4.1. Aparência Geral

A aparência geral do comprimido orodispersível liofilizado e sua estética é de primordial importância (MAHAJAN; KELKAR, 2017). Assim, 20 comprimidos de todas as formulações foram avaliados nos atributos de tamanho, forma, cor, presença ou ausência de odor e falhas físicas, espessura com auxílio de uma pinça.

4.2.4.2. Uniformidade de peso

O teste de uniformidade de peso foi realizado em conformidade com as especificações da Farmacopeia Americana (USP, 2018). Dez comprimidos de cada formulação foram pesados individualmente e a média dos pesos dos comprimidos, calculada. Para o teste, foi utilizada balança de precisão analítica OHAUS ADVENTURER®, AR2140, previamente qualificada e calibrada.

4.2.4.3. Determinação de dureza

Para a determinação da dureza dos comprimidos liofilizados, que mede o grau de força mecânica necessária para quebrá-los, as análises foram guiadas de acordo com as especificações da Farmacopeia Americana (USP, 2018). A dureza mínima, estabelecida nos compêndios oficiais para comprimidos é de 3 Kgf. Dez comprimidos de cada formulação foram analisados em durômetro TBH 125 Series ERWECA®.

4.2.4.4. Determinação de friabilidade

O teste de friabilidade dos comprimidos foi realizado de acordo com as especificações da Farmacopeia Americana (USP, 2018). Vinte comprimidos de cada formulação foram pesados inicialmente e colocados no friabilômetro TAR Series ERWECA®. Primeiramente, foi removida qualquer poeira residual dos comprimidos, pesados e eles foram acondicionados no tambor do friabilômetro. O tambor rodou a 25 RPM, durante um período de 4 minutos, totalizando 100 rotações, e então os comprimidos foram retirados. Novamente foi removida qualquer poeira destes e eles foram repesados. A porcentagem de perda de peso foi calculada conforme Equação 7:

$$F (\%) = \frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100 \quad \text{Eq. (7)}$$

Sendo, F = friabilidade, em porcentagem;

M_i = massa inicial dos comprimidos antes do teste, em gramas;

M_f = massa final dos comprimidos após o teste, em gramas.

4.2.4.5. Teste de absorção de água

Com o propósito de avaliar o tempo de umedecimento dos comprimidos orodispersíveis liofilizados, foi colocado papel filtro circular (10 cm de diâmetro) numa placa de Petri de 10 cm de diâmetro, e esta foi preenchida com 10 mL de água contendo azul de metileno (0,1% p/v), um corante aquoso. Posteriormente, foi colocado cuidadosamente o comprimido no centro da placa de Petri. Teste realizado com 10 amostras. O tempo de molhagem dos comprimidos será considerado o tempo necessário para o corante atingir a superfície do comprimido (KASORNO; FATMA, 2014).

4.2.4.6. Teste de desintegração

De acordo com as especificações da Farmacopeia Americana (USP, 2018), o tempo de desintegração dos comprimidos orodispersíveis liofilizados preparados foi determinado usando um desintegrador com seis comprimidos em água destilada, mantidos a 37 ± 2 °C, usando desintegrador ZT 320 Series ERWECA® com velocidade de 30 imersões por minuto. O tempo de desintegração é o tempo necessário para o comprimido orodispersível se desintegrar completamente, até nenhum resíduo sólido permanecer ou apenas uma pequena quantidade de resíduos moles permanecer na tela do cesto presente no aparelho de desintegração. Todos os resultados serão apresentados como valor médio \pm DP (n = 6).

4.2.4.7. Determinação do teor de omeprazol nos comprimidos orodispersíveis

A determinação de teor de omeprazol nos comprimidos foi realizada com a formulação que apresentou melhor rendimento nos ensaios anteriores, e realizada em conformidade com o seguinte procedimento:

- Técnica:

- Cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (HPLC – UV/Vis).

- Soluções:

- Solução diluente – 7,6 g de borato de sódio decahidratado em 800 mL de água purificada. Adicionado 1,0 g de EDTA dissódico e ajustar o pH para 11,0 com hidróxido de sódio 50%. Transferido para balão volumétrico 2000 mL, adicionado 400 mL de etanol anidro e completar o volume com água purificada.
- Solução A – 6,0 g de glicina em 1500 mL de água purificada e corrigido o pH para 9,0. com hidróxido de sódio 50%. Transferido para balão volumétrico de 2000 mL e completado volume.
- Solução B – Acetonitrila e metanol 85:15 (v/v)

- Sistema Cromatográfico

- Detector – 305 nm;
- Volume Injetado - 10 µL;
- Temperatura - Ambiente;
- Coluna – 150 mm x 4,6 mm x 5 µm;
- Sistema gradiente (Tabela 11) – Fase móvel:

Tabela 11 Sistema gradiente para doseamento.

Tempo (min)	Solução A (%)	Solução B (%)
0-20	88-40	12-60
20-21	40-88	60-12
21-25	88	12

- Soluções Analíticas

- Solução Padrão Estoque 1 e 2 - 10,0 mg do padrão de omeprazol para balão volumétrico de 10 mL, adicionados 5 mL de diluente e levado ao ultrassom por 10 minutos ou até sua completa solubilização. Completado o volume com diluente e homogeneizado. [omeprazol = 1.000 µg.mL⁻¹];
- Solução Padrão 1 e 2 – 4,0 mL da solução padrão estoque 1 e 2 para balão volumétrico de 20 mL e completado com diluente. Homogeneizado e filtrado com membrana PVDF de 0,45 µm. [omeprazol = 200 µg.mL⁻¹];

- Teste – Transferida quantidade de péletes equivalente a 20 mg de omeprazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionados 50 mL de diluente e levado ao ultrassom por 15 minutos ou até a completa desintegração dos péletes. Completado o volume com diluente, filtrando em membrana PVDF de 0,45 µm [omeprazol = 200 µg.mL⁻¹];

- Procedimento

Após estabilização do sistema cromatográfico com três corridas em branco, o procedimento foi realizado imediatamente, conforme sequência abaixo:

- Injetado as Soluções Padrão 1 e 2 e foram calculados os fatores resposta do omeprazol nessas soluções;
- Injetadas as Soluções Teste 1 e 2 e foram calculados os teores do omeprazol em miligramas por comprimido e em porcentagem nessas soluções;

- Cálculos

- Fator Resposta das Soluções Padrão: Calculado o fator resposta, em unidade de área por micrograma injetado (UA.µg⁻¹), da Solução Padrão 1 e 2, conforme Equação 8:

$$FR = \frac{A_p \times FD_p \times 100}{m_p \times T_p \times V_{inj}} \quad \text{Eq. (8)}$$

Sendo, A_p = área do pico do omeprazol;

m_p = massa, em miligramas, do omeprazol da Solução Padrão;

FD_p = fator de diluição, em mililitro, da solução;

T_p = teor, em porcentagem, do padrão;

V_{inj} = volume de injeção, em microlitros, da Solução Padrão;

- Teor das Soluções Teste em miligrama por comprimido: Calculado o teor de omeprazol em miligrama, das Soluções Teste conforme Equação 9:

$$T_{mg/comp} = \frac{A_t \times FD_t \times PM}{m_t \times FR_q \times V_{inj}} \times 100\% \quad \text{Eq. (9)}$$

Sendo, A_t = área do pico do omeprazol da Solução Teste;

m_t = massa, do omeprazol da Solução Teste;

PM = peso médio do comprimido, em miligramas

FDt = fator de diluição da solução;

FRq = fator resposta médio de quantificação;

Vinj = volume de injeção, em microlitros, da Solução Teste;

- Teor das Soluções Teste em Porcentagem: Calculado o teor de omeprazol em porcentagem das Soluções Teste conforme Equação 10:

$$T\% = \frac{T_{mg/comp}}{DD} \times 100\% \quad \text{Eq. (10)}$$

Sendo, Tmg/comp = teor da Solução Teste em miligramas por comprimido;

DD = dose declarada em miligramas por comprimido de omeprazol.

Especificação – O teor de omeprazol deve estar entre 90,00 e 110,00%, com variação permitida de 18,0 a 22,0 mg.

4.2.4.8. Estudo de dissolução dos comprimidos orodispersíveis

O ensaio de dissolução foi realizado para o medicamento de referência internacional (*Omeprazole Delayed-Release Capsule, USP – Sandoz INC*) e analisado juntamente às formulações dos comprimidos orodispersíveis, conforme Tabela 12.

Tabela 12 Formulações submetidas ao ensaio de dissolução.

Formulações	Fatores variáveis	
	Tamanho péletes (<i>mesh</i>)	Matriz (gelatina*: manitol p/p)
F 1	20-25	50:50
F 2	35-45	50:50
F 3	45-60	50:50
Medicamento Referência	Omeprazole Delayed-Release Capsule, USP	

*Solução de gelatina a 5% p/p.

Para realização do ensaio de dissolução, foram utilizados dois estágios, ácido e tampão.

– Parâmetros do Teste:

- Estágio Ácido: Meio de dissolução: HCl 0,1 mol.L⁻¹. Temperatura: 37 °C. Filtro: Membrana de PET com 0,45 µm ou PVDF 0,45 µm de abertura de poro.
- Estágio Tampão: Meio de dissolução: Tampão fosfato de Sódio pH 6,8. Temperatura: 37 °C. Filtro: Membrana de PET com 0,45 µm ou PVDF 0,45 µm de abertura de poro.

– Procedimento do Teste:

- Estágio Ácido: No dissolutor, foram ajustados os parâmetros para este estágio. Adicionadas as amostras em cada cuba, após 120 minutos, foram retirados os péletes, filtrando-os com uma peneira menor que 0,2 mm e feito análise no meio ácido.
- Estágio Tampão: Usados novos comprimidos e realizado procedimento igual ao em estágio ácido. Ao final das 2 horas do estágio ácido, foi adicionada solução de fosfato de sódio dibásico 0,235 mol.L⁻¹ (tampão concentrado pH 10,4). Foi ajustado pH para 6,8 ± 0,5 e, após 30 minutos, foi coletada amostra e filtrada para posterior análise.

– Preparo das amostras:

- Comprimidos Orodispersíveis: Filtrados os péletes em peneira. Adicionados em balão volumétrico 60 mL de solução borato de sódio 0,01 mol.L⁻¹ os péletes e levados ao ultrassom por 20 minutos, e completada a solução. Desta solução, foi transferido 1 mL para balão volumétrico de 10 mL e completado com solução de borato [0,0200 mg.mL⁻¹]. Ao término das coletas, as amostras foram filtradas em filtro

PET 0,45 µm e quantificadas por método cromatográfico, conforme descrito abaixo:

- Técnica:
 - Cromatografia líquida de alta eficiência, com detecção por absorção molecular, na região do ultravioleta/visível (HPLC – UV/Vis);
 - Fase móvel: Acetonitrila ;
 - Dectetor: UV 280 nm;
 - Volume de injeção: 20 µL;
 - Tempo de retenção: maior que 1,8 vezes o tempo de retenção do ativo.

- Cálculos:
 - Porcentagem dissolvida nas Soluções Amostra (Estágio Ácido).
Calculada a porcentagem do omeprazol remanescente nas cubas, conforme Equação 11:

$$Qr = \frac{Aa \times V}{FRq \times D \times Fd} \times 100 \quad \text{Eq. (11)}$$

Sendo, Aa = área do pico na Solução Amostra;

V = volume do balão dos péletes;

D = dose de omeprazol;

FRq = fator médio de quantificação;

Fd = fator de diluição;

- Porcentagem dissolvida nas Soluções Amostra (Estágio Básico).
Calculada a porcentagem do omeprazol remanescente nas cubas, conforme Equação 12:

$$Qr = \frac{Aa \times V}{FRq \times D \times Fd} \times 100 \quad \text{Eq. (12)}$$

Sendo, Aa = área do pico na Solução Amostra;

V = volume do balão dos péletes;

D = dose de omeprazol;

FRq = fator médio de quantificação;

Fd = fator de diluição;

- Especificações:
 - Estágio ácido: Não mais que 15% de dissolução, em 120 minutos.
 - Estágio tampão: Não menos que 75% de dissolução, em 30 minutos.

4.2.4.9. Análise por Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR) dos Comprimidos Orodispersíveis

Após produção dos comprimidos orodispersíveis, cada formulação foi submetida à análise de espectroscopia de infravermelho. Dois comprimidos de cada formulação foram macerados em gral de porcelana, com auxílio de pistilo até obter partículas de pó soltas e finamente distribuídas. Posteriormente a isso, foram realizadas as análises no espectrômetro modelo Frontier Perkin-Elmer com o acessório Universal ATR (Attenuated Total Reflection), com resolução de 2 cm^{-1} , realizando 10 varreduras para cada espectro, na região entre 4000 e 650 cm^{-1} , e foi analisado os resultados utilizando o software Spectrum ES, licenciado por Perkin-Elmer, Inc.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Avaliação das propriedades físico-químicas do omeprazol

5.1.1. Análise por Calorimetria de Varredura Diferencial Exploratória (DSC)

Segundo Vrbanec e colaboradores (2017), o omeprazol apresenta ponto de fusão em torno dos 158 °C, podendo variar alguns graus, dependendo da taxa de aquecimento utilizada, conforme demonstrado pelo autor.

A curva DSC do fármaco (Figura 22), é típica de uma substância anidra e cristalina e apresentou um evento endotérmico na faixa de temperatura de 157,9 °C a 162,2 °C, referente à fusão do material, seguido de um evento exotérmico com pico em 174,6 °C, referente à decomposição térmica do material, em conformidade com a faixa de fusão com posterior decomposição descrita na literatura (RUIZ et al., 1998; USP, 2018), em concordância com os dados apresentados.

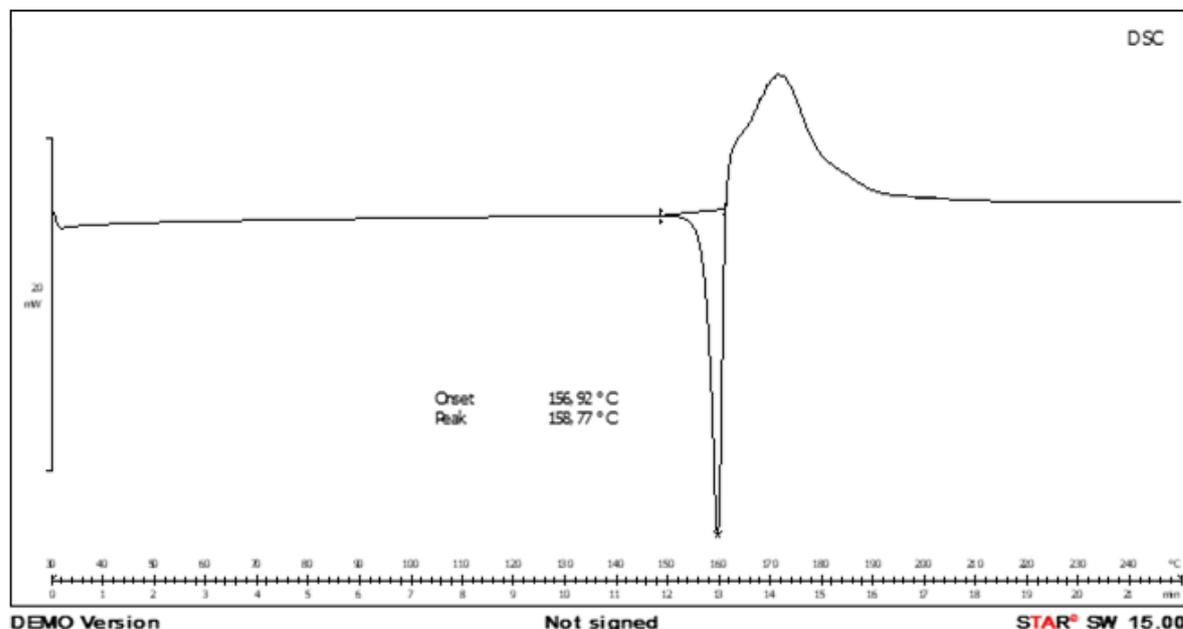


Figura 22 Curva DSC do IFA de omeprazol.

Fonte: dados da pesquisa.

5.1.2. Análise por Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR)

Na Figura 23, é apresentado o espectro de FT-IR do omeprazol, no qual é possível visualizar bandas de vibração associadas ao grupo C-H em 2903 cm^{-1} , em 1627 cm^{-1} , banda característica de ligação C=C, em 1203 cm^{-1} para o grupo C-O e em 1008 cm^{-1} para o grupo sulfóxido (S=O). As bandas características do anel aromático podem ser observadas entre 825 e 700 cm^{-1} , além das ligações C=C-C em 1511 cm^{-1} , consistentes com os estudos de Vrbanec e colaboradores (2017):

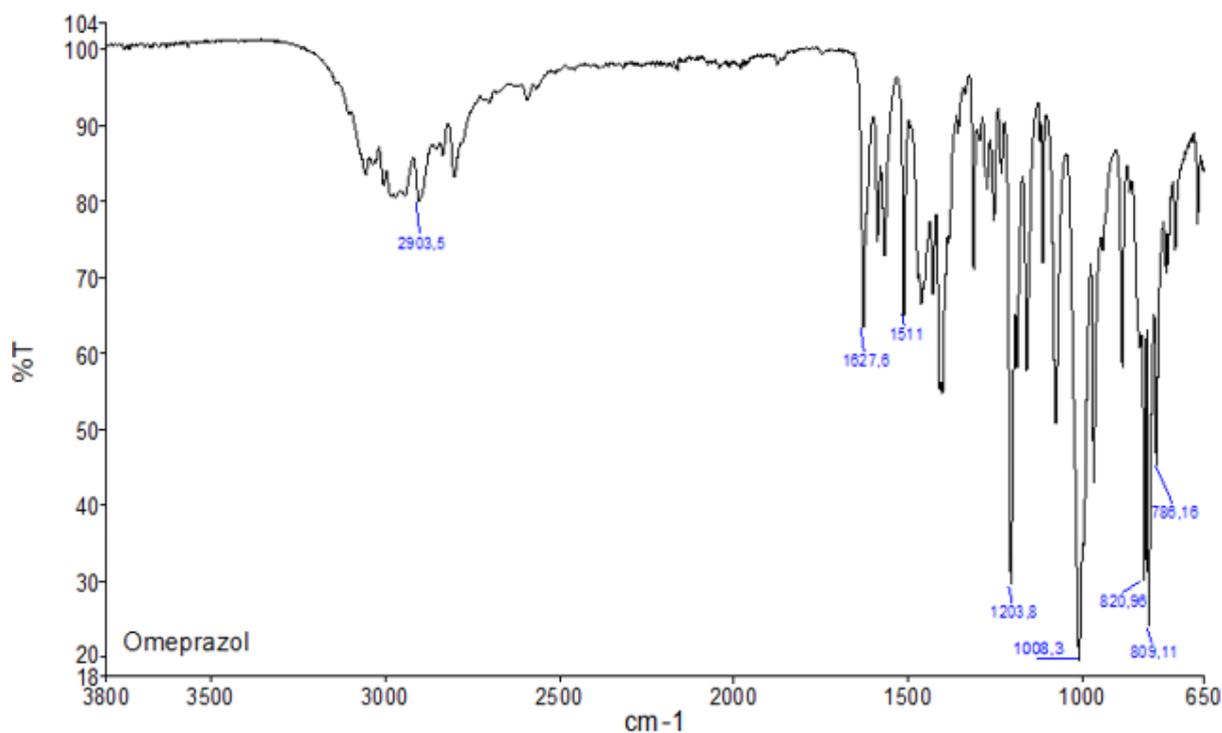


Figura 23 Espectro de FT-IR do IFA de omeprazol.

Fonte: dados da pesquisa

5.1.3. Análise por Difração de Raios-X (DRX)

A Figura 24 apresenta os difratogramas das formas A, B e C do IFA de omeprazol, de acordo com os estudos da patente US 7553856B2 (MILAC et al., 2009). O polimorfismo é definido como a habilidade de uma substância existir no estado sólido, no mínimo, em duas estruturas cristalinas diferentes, entendendo como estrutura cristalina o arranjo molecular interno do material, o qual é regular no espaço tridimensional. Por consequência, cada polimorfo possui uma forma cristalina distinta e pode apresentar propriedades físicas e químicas diferentes entre si (BROG; CHANEZ; CROCHET, 2013).

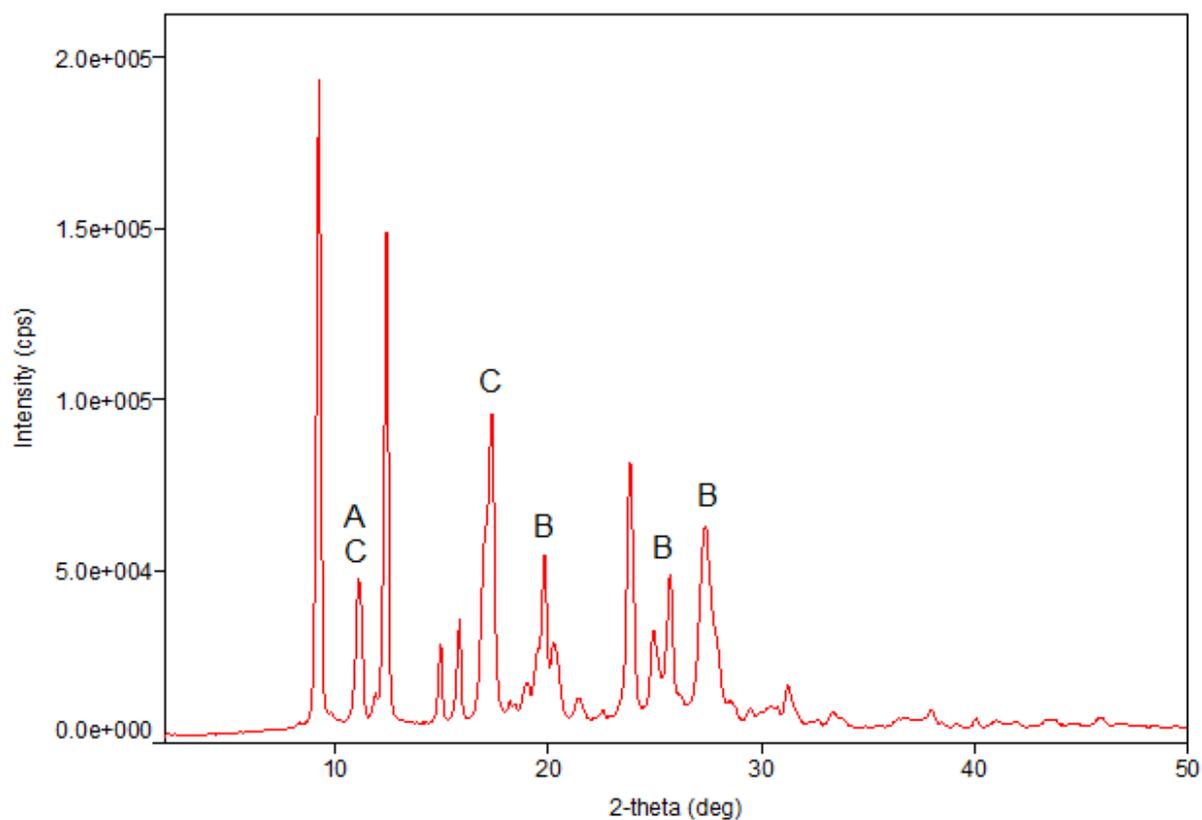


Figura 24 Difratograma de DRX das formas polimórficas do IFA omeprazol.

Fonte: dados da pesquisa

5.1.4. Determinação do Tamanho de Partícula

A análise do resultado do tamanho de partícula obtido pode ser observada na Figura 25. Por meio da análise, é possível constatar que o fármaco se encontra micronizado, sendo que 90% das partículas apresentam tamanho inferior a 20 μm , tamanho esse ideal para utilização em medicamentos de liberação modificada, os quais devem apresentar uma elevada taxa de dissolução nos fluidos intestinais.

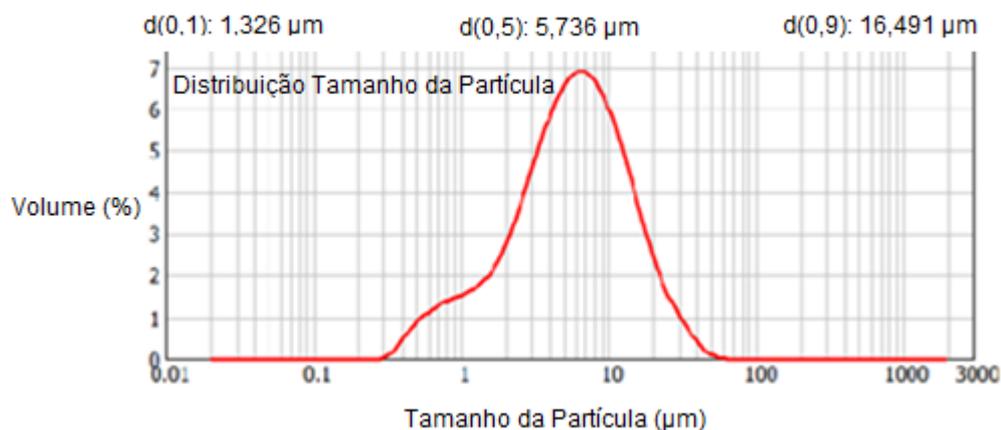


Figura 25 Representação gráfica do tamanho de partícula do IFA de omeprazol.

Fonte: dados da pesquisa

Estudos anteriores com fármacos pouco solúveis, caso do omeprazol, demonstraram que a redução de tamanho de partícula pode levar a um aumento da taxa de dissolução e a uma maior biodisponibilidade oral, devido ao aumento da área superficial de contato com o solvente (WATARI et al., 1983; HARGROVE; MAXSON; WENTZ, 1989). Rasenack e Muller (2002) comprovaram o aumento na taxa de dissolução de fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa, quando estes são submetidos à micronização.

Do ponto de vista de processo produtivo, para o preparo de suspensão de revestimento em leito fluidizado, a distribuição granulométrica do ativo farmacêutico é imperativa, já que boa homogeneidade da suspensão de revestimento garante a exequibilidade do processo (menos entupimento dos atomizadores), aumento do rendimento final e obtenção de péletes com teor elevado de ativo (SWARBRICK; BOYLAN, 2007).

Além disso, quanto à qualidade dos péletes, as suspensões de fármacos com tamanho de partícula reduzido produzem-nos mais densos, com menos friabilidade e porosidade, além de apresentarem uma superfície mais lisa, que facilita o revestimento com outras camadas de polímeros funcionais (SWARBRICK; BOYLAN, 2007).

5.1.5. Teor do Omeprazol

O ensaio de teor foi realizado apresentou resultado de $99,57\% \pm 0,06$ (n=3) de

pureza, sendo a especificação de 98,00 a 102,00%, em matéria ativa.

5.2. Desenvolvimento das formulações de omeprazol péletes de liberação modificada

Neste trabalho, foram preparados péletes de liberação modificada contendo omeprazol, por meio do revestimento em leito fluidizado. Vale ressaltar que os resultados apresentados sempre enfatizam o processo (robustez, repetibilidade e rendimento) e a qualidade do produto obtido (esfericidade, teor e dissolução). Levando-se em consideração as propriedades físico-químicas do omeprazol, já estudadas e apresentadas nesta seção, pretendeu-se apontar, de forma holística, o desenvolvimento viável e aplicável para produção de multiparticulados de liberação controlada contendo esse fármaco.

5.2.1. Processo de Aplicação de Revestimento

Na fase de desenvolvimento dos péletes, foram avaliadas 3 tipos diferentes de formulações, com diferentes tamanhos de péletes inertes (20-25 mesh / 35-45 mesh / 45-60 mesh). O objetivo foi verificar a formulação que apresentasse melhor performance na formulação final para o comprimido orodispersível.

Para cada formulação, foram aplicadas 3 camadas de excipientes (Figura 26), sobre os diferentes tamanhos dos péletes, seguindo os parâmetros já apresentados na metodologia deste trabalho.

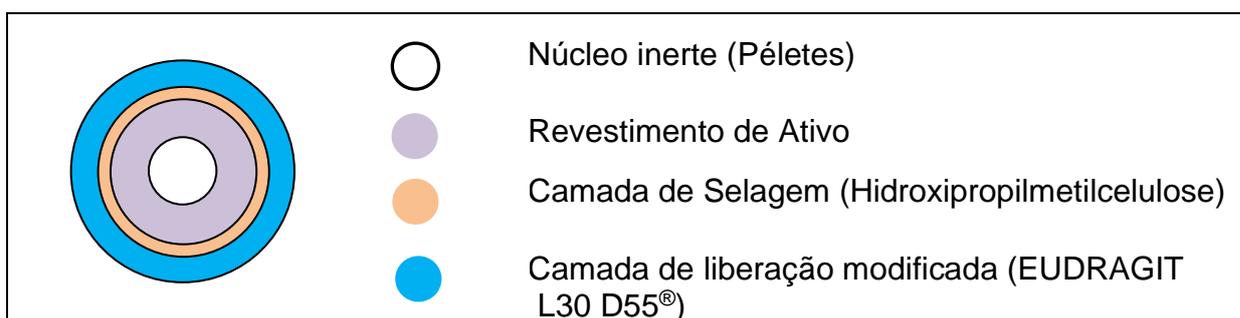


Figura 26 Representação gráfica dos péletes de omeprazol com três camadas.

Após aplicação das três camadas sobre os péletes inertes, observa-se ganho de massa (Figura 27) e aumento da esfericidade e diâmetro dos péletes, o que é de

primordial importância para sistemas multiparticulados, confirmando, assim, que a espessura do revestimento polímero parece estar distribuída uniformemente por toda a superfície dos péletes. A alta esfericidade mostra a reprodutibilidade do método e demonstra que os péletes obtidos para as formulações são partículas arredondadas (LOVGREN; LUNDBERG, 1989).



Figura 27 Péletes de omeprazol após aplicação da suspensão de revestimento.

Fonte: dados da pesquisa.

A etapa de revestimento de selagem ou isolante é fundamental para os atributos do produto. Vários autores descrevem que a camada intermediária do polímero corrige defeitos e rugosidade da superfície dos microgrânulos e evita o contato do IFA com o polímero funcional (TÜRKOGLU; VAROL; ÇELIKOK, 2004). O fosfato de cálcio dibásico da primeira camada foi utilizado como tamponante, o polissorbato como agente molhante e o manitol diluente, conforme concentração recomendada pelos compêndios oficiais (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

KRATZ, MAYORGA e PETROVICK (2001), em trabalho de revisão, enfatizaram que microgrânulos contendo omeprazol foram revestidos com camada isolante de hipromelose antes de serem revestidos com polímero gastrorresistente (Eudragit L30 D55®). Esse tipo de pré-revestimento é essencial para evitar o contato do omeprazol (que sofre degradação em meio ácido) com o polímero do ácido metacrílico (polímero com características ácidas).

O citrato de trietila foi empregado como agente plastificante, a fim de melhorar as características de flexibilidade do filme, juntamente ao polímero de gastrorresistência, para facilitar sua distribuição na superfície dos péletes e garantir homogeneidade do revestimento aplicado (BAUER et al., 1998).

Segundo Rowe e colaboradores (2009), o Eudragit L30 D55 é o polímero gastrorresistente mais utilizado para fármacos que se degradam no meio ácido, como é o caso do omeprazol, o que confirma a sua utilização neste trabalho.

5.2.2. Determinação de Umidade dos Péletes

A quantidade de água residual nos péletes obtidos por revestimento em leito fluidizado tem grande influência sob a estabilidade química (fármaco e formulação) e física (formulação). Um dos principais fatores responsáveis pela degradação de uma substância ativa em uma formulação farmacêutica é a presença de umidade (BYRN; XU; NEWMAN, 2001). Analisando os resultados obtidos para os péletes, observa-se que as formulações obtidas apresentaram teor de umidade $UR = 0,86\% \pm 0,20$ ($n = 3$). Assim, verificou-se que as formulações apresentaram índices de umidade relativamente baixos, corroborando com a literatura existente.

5.2.3. Determinação de Rendimento dos Péletes

Na Tabela 13, são apresentados os rendimentos globais das formulações com diferentes tamanhos de péletes.

Tabela 13 Rendimentos globais do processo em leito fluidizado.

Formulações	Massa final teórica (g)	Massa final Prática (g)	Rendimento (%)
F1 ¹	1160	1010	87,06
F2 ²	1160	1140	98,27
F3 ³	1160	1121	96,55

1-Péletes 20-25 mesh. 2-Péletes 35-45 mesh. 3-Péletes 45-60 mesh.

O rendimento global de um processo produtivo é um parâmetro muito importante e limitante para a aplicabilidade dele, principalmente quando se trata de formulações com alto valor agregado para a indústria farmacêutica.

Avaliando os resultados obtidos após o revestimento dos péletes, é possível observar que a formulação com granulometria entre 20-25mesh resultou em um rendimento (%) menor, quando comparada às demais formulações, sendo essas revestidas nas mesmas condições de parâmetro de processo e equipamento. Isso é possível ser explicado devido ao tamanho dos péletes ser maior frente às demais formulações, e quando é aplicada a suspensão de revestimento, devido à sua área superficial ter a formação de grumos que são desconsiderados para o processo produtivo, conseqüentemente, é causada a redução do rendimento.

5.2.4. Densidade dos péletes

Os resultados de densidade aparente e compactada dos péletes, obtidos nas etapas do processo de revestimento, são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 Densidade aparente e compactada dos péletes após processo de revestimento.

Formulações	Densidade Aparente	Densidade Compactada
F1 ¹	0,78	0,83
F2 ²	0,83	0,87
F3 ³	0,84	0,89

1-Péletes 20-25 mesh. 2-Péletes 35-45 mesh. 3-Péletes 45-60 mesh.

A densidade aparente depende de como as partículas em si estão arranjadas e da sua porosidade. A densidade compactada é obtida quando essas partículas atingem um estado de equilíbrio, não havendo variabilidade no arranjo de empacotamento (AULTON, 2016). Pelos resultados, observa-se que a densidade dos péletes menores é maior, devido à sua área superficial ser maior, acomodando-se espacialmente melhor quando comparado a péletes maiores. Além disso, a densidade é importante para péletes que serão incorporados num comprimido, pois, quanto menor é a densidade deles, maior será o volume ocupado por eles, impactando no tamanho e na espessura final deste.

5.3. Desenvolvimento dos Comprimidos Orodispersíveis

5.3.1. Matriz Orodispersível

Para o desenvolvimento das formulações de comprimidos orodispersíveis liofilizados, contendo péletes de omeprazol, foram utilizados agentes formadores de matriz a gelatina e o manitol. Segundo Costa e colaboradores (2019), a gelatina é o polímero formador de matriz, amplamente utilizado na indústria farmacêutica, além de ser inerte, barato, hidrofílico, sem gosto e sem sabor, o que é muito importante para comprimidos orodispersíveis.

A gelatina RXL R2, utilizada no desenvolvimento do trabalho, apresenta diminuição do fenômeno *crosslinking*. Esse fenômeno ocorre pelas ligações covalentes, causando a interligação das cadeias do polímero, resultantes da formação de pontes dentro da mesma cadeia polipeptídica ou, ainda, da ligação entre resíduos de aminoácidos de peptídeos vizinhos (DIGENIS; GOLD; SHAH 1994). Sendo assim, essa gelatina proporciona melhor estabilidade e, conseqüentemente, qualidade para a formulação final.

Para a escolha da proporção de gelatina e manitol, foi realizada uma triagem inicial, conforme estudos realizados por SGORLA (2018), realizando um *design* experimental. A proporção entre os agentes formadores de matriz utilizada para a triagem inicial foi 25:75, 50:50 e 75:25 gelatina: manitol (p/p), com a gelatina na concentração de 5% (p/v).

A melhor proporção foi utilizada para o desenvolvimento da formulação de comprimidos orodispersíveis, contendo os péletes de omeprazol, sendo a proporção 50:50 gelatina: manitol. Para a proporção de 25:75, não foi possível incorporar os péletes, uma vez que a matriz ficou expressivamente sólida, devido a apresentar 75% de manitol e, com isso, tendo quantidade insuficiente de água para a sua liofilização. Já, para a proporção de 75:25, ocorreu o contrário, uma vez que essa matriz apresenta cerca de 75% de solução aquosa de gelatina a 5%, tendo, assim, quantidade de manitol (dilúente da formulação) insuficiente para a formação da matriz porosa, permanecendo líquida após a liofilização. Consistente com nossos achados, Karsono (2014) também obteve problemas com as formulações contendo maior porcentual de manitol.

Ainda segundo Costa e colaboradores (2019), o manitol evita o colapso estrutural durante a liofilização, aprimora as propriedades mecânicas, acelera a desintegração e facilita a remoção dos comprimidos dos moldes após sua secagem.

Por conseguinte, encontram-se, na literatura, vários trabalhos com os seguintes agentes matriciais, tratados em questão: KASORNO, 2014; WIDJAJA; SETYAWAN; MOECHTAR, 2014; SZNITOWSKA; PŁACZEK; KLUNDER, 2005, concluindo-se, assim, seu desempenho satisfatório para essas formulações.

5.3.2. Preparo dos comprimidos orodispersíveis liofilizados

A técnica utilizada para a produção dos comprimidos orodispersível foi a liofilização, amplamente conhecida e elucidada pela literatura.

Os liofilizados orais geralmente contêm agentes mascaradores de sabor e ajustadores de pH. Os adoçantes mascaram o sabor desagradável e são essenciais para a adesão do paciente. No entanto, a maioria desses compostos tem papéis multifuncionais (COSTA, 2019). Na formulação desenvolvida, o ácido cítrico foi utilizado como acidulante, o aroma de laranja e a sucralose utilizados para mascarar o sabor. Como a formulação em questão serve para distúrbios estomacais, a escolha dos edulcorantes foi realizada com a premissa de promover uma sensação de refrescância ao paciente.

5.4. Caracterização dos comprimidos orodispersíveis liofilizados

5.4.1. Aparência Geral

Os comprimidos preparados apresentaram-se arredondados, de coloração branca, com um leve aroma de laranja, isentos de defeitos físicos como fissuras ou quebras (Figura 28), apresentando uma espessura de $4,08 \pm 0,08$ mm.



Figura 28 Comprimidos orodispersíveis contendo péletes de omeprazol.

Fonte: dados da pesquisa

5.4.2. Uniformidade de peso

O teste foi realizado conforme a Farmacopeia Americana (USP, 2018), para a qual o aceitável é um coeficiente de variação de 5% do peso para comprimidos com 250mg, ou mais para as diferentes formulações. O teste foi realizado após a

liofilização para as formulações, contendo os péletes frente à formulação placebo (sem conter os péletes de omeprazol) (Tabela 15).

Tabela 15 Resultados de Peso Médio das formulações Orodispersíveis.

Formulações	Peso Médio (mg) ^a	Coefficiente De Variação (%)
Placebo	216,500	2,99
F1	312,000	2,02
F2	314,000	2,13
F3	316,000	1,97

a – média de valores obtidos para 10 comprimidos.

Após as análises dos dados, é possível observar que não há diferenças significativas entre as formulações com diferentes tamanhos de péletes. Além disso, é possível dizer que a matriz orodispersível, após sua liofilização, apresenta-se dentro dos valores aceitáveis de peso médio para os compêndios oficiais.

5.4.3. Determinação de dureza

O teste foi realizado conforme a Farmacopeia Americana (USP, 2018) para as diferentes formulações (Tabela 16), e estabelecido como dureza mínima 3Kgf.

Tabela 16 Resultados de dureza das formulações orodispersíveis.

Formulações	Dureza (Kgf) ^a	Coefficiente De Variação (%)
Placebo	12,1	4,2
F1	11,8	5,6
F2	11,3	8,1
F3	10,1	5,9

a – média de valores obtidos para 10 comprimidos.

A resistência do comprimido, avaliada por meio do teste de dureza do comprimido, é definida como a força aplicada para esmagá-lo e é um parâmetro importante para o controle de qualidade (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

É observada uma pequena diferença entre a dureza do comprimido orodispersível, com tamanho de péletes 45-60 mesh, frente às demais formulações e ao placebo. Isso pode estar relacionado ao fato de o volume ocupado dos péletes 45-60 mesh ser maior pois, conseqüentemente, a rede matricial dos polímeros ficará um

pouco mais espaçada, deixando-a menos compactada. De qualquer maneira, ambas as formulações estão dentro dos limites estabelecidos em relação às especificações dos compêndios oficiais (maior que 3 Kgf).

5.4.4. Determinação de friabilidade

O teste foi realizado conforme a Farmacopeia Americana (USP, 2018), adotando a especificação aceitável de perda menor ou igual a 1,5% em relação ao peso inicial e final dos comprimidos (Tabela 17).

Tabela 17 Resultados de friabilidade para as formulações orodispersíveis.

Formulações	Peso Inicial (mg)	Peso final (mg)	Friabilidade (%) ^a
Placebo	4330	4296	0,79
F1	6240	6183	0,91
F2	6280	6222	0,92
F3	6320	6288	0,51

a – média de valores obtidos para 20 comprimidos.

A partir dos resultados, é possível observar que as formulações atendem a especificação de friabilidade menor que 1,5%, dentro dos limites compendiais aceitáveis. Os comprimidos devem ser resistentes a choques mecânicos, abrasão e fricção, processos que podem ocorrer durante seu processo produtivo, transporte e manuseio por parte do paciente (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

5.4.5. Teste de absorção de água

O tempo de umedecimento dos comprimidos liofilizados foi de 50 segundos (Figura 29), o que indica natureza altamente porosa do comprimido com matriz hidrofílica. Além disso, o umedecimento precoce foi atribuído à rápida penetração da água no comprimido verificado pela migração do corante presente na solução por toda a área superficial do comprimido. Os comprimidos preparados por liofilização aceleram a sua desintegração, devido à sua capacidade de absorção de uma grande quantidade de água, quando exposto a um ambiente aquoso (MAHAJAN; KELKAR, 2017).



Figura 29 Teste de absorção de água no comprimido orodispersível.

Fonte: dados da pesquisa.

5.4.6. Teste de desintegração

Os comprimidos liofilizados investigados apresentaram tempo de desintegração menor e igual a 65 segundos, o que foi razoavelmente inferior a 3 minutos, conforme estipulado pela Farmacopeia Europeia (2014) (Tabela 18).

Tabela 18 Resultados de desintegração para as formulações orodispersíveis.

Formulações	Desintegração (s) ^a
Placebo	58
F1	65
F2	62
F3	50

a – maior valor obtido para 6 comprimidos de cada formulação.

A partir dos resultados, observa-se a desintegração rápida devido à natureza do polímero hidrofílico que absorve a água, incha e finalmente se dissolve no ambiente aquoso (MAHAJAN; KELKAR, 2017). Portanto, menor tempo de desintegração foi atribuído à maior penetração de água no núcleo do comprimido.

5.4.7. Teor de Omeprazol nos Comprimidos Orodispersíveis

O teor de omeprazol em comprimidos liofilizados foi de 98,71%, estando entre os limites aceitáveis de 90,00 -110,00% da dose declarada.

5.4.8. Estudo de Dissolução dos Comprimidos Orodispersíveis

Para fins de comparação, realizou-se análise de dissolução do medicamento referência (*Omeprazole Delayed-Release Capsule, USP – Sandoz INC*), demonstrando pH dependente, compatível com formulação de liberação modificada para a indicação farmacológica e farmacocinética do fármaco (Figura 30).

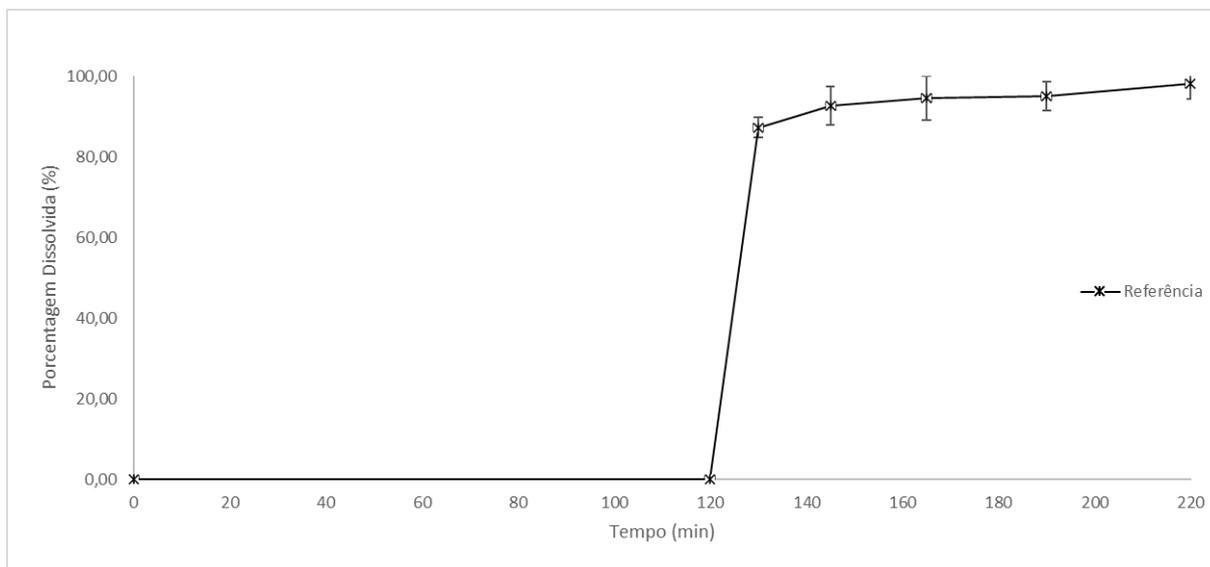


Figura 30 Perfil de dissolução do medicamento referência *Omeprazole Delayed-Release Capsule*.

Fonte: dados da pesquisa.

O comportamento da liberação do fármaco de omeprazol atende à metodologia farmacopeica, menor que 15% do fármaco dissolvido em até 120 minutos (etapa ácida), e não menos que 75% de liberação em 30 minutos, conforme compêndio oficial USP 2018. Esse comportamento já era esperado, pois se trata de um revestimento com polímero derivado do ácido metacrílico (Eudragit® L30 D55), gastrorresistente, que se dissolve apenas em valores de pH > 5,5 (CHUONG; CHRISTENSEN; AYRES, 2008).

Para as formulações desenvolvidas de comprimidos orodispersíveis liofilizados, contendo péletes de omeprazol, também foi avaliado o seu perfil de dissolução e foram analisados frente ao fármaco referência, para estabelecer a semelhança entre uma nova fórmula e sua referência (Figura 31).

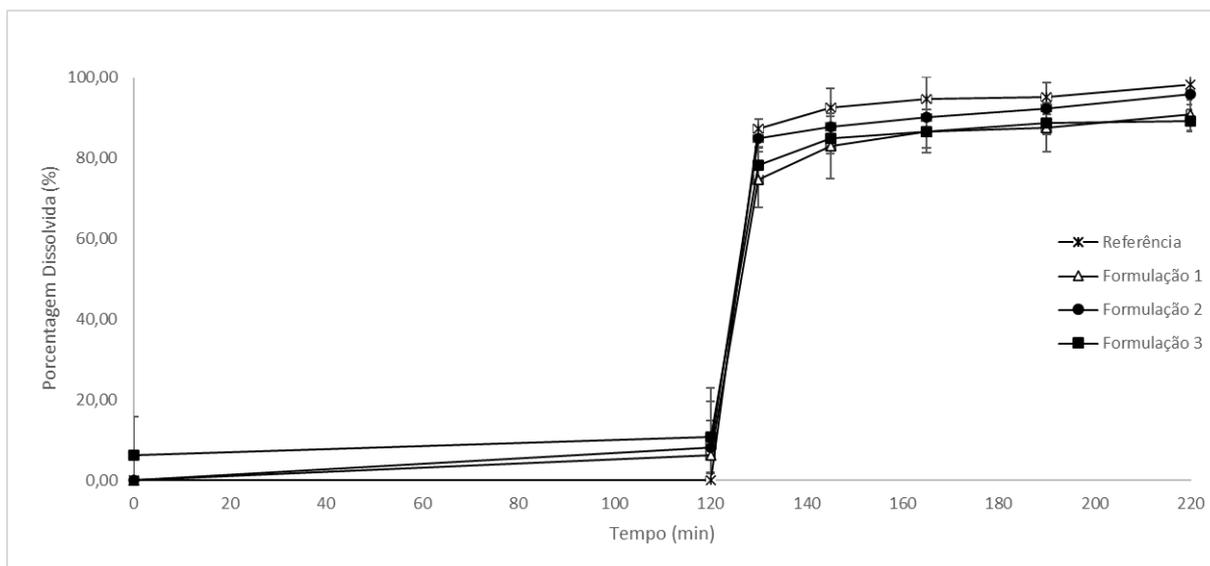


Figura 31 Representação gráfica dos perfis de dissolução das formulações F1, F2, F3 e do medicamento de referência.

Fonte: dados da pesquisa.

A partir da análise dos dados, verifica-se que as formulações apresentaram perfil de liberação do fármaco semelhante ao medicamento referência, frente à simulação do pH do sistema digestório. É possível avaliar que a formulação F3 (péletes 45-60 mesh) está próximo ao limite superior da especificação (não mais que 15% de dissolução) de liberação do fármaco omeprazol, em estágio ácido, liberando cerca de 12,5% nesse meio. Isso se deve ao fato que, quanto menor o tamanho dos péletes, maior é a área superficial, por conseguinte, uma maior quantidade de polímero gastrorresistente deverá ser aplicada para que recubra toda a superfície.

A quantidade de polímero usada é de extrema importância para verificar se o filme de revestimento apresenta a eficácia desejada e não tem efeito indesejável sobre a dissolução da forma farmacêutica, influenciando, assim, negativamente a biodisponibilidade do fármaco contido na formulação revestida (HOGAN, 2007).

Ademais, é possível concluir que as formulações contendo comprimidos orodispersíveis, liofilizados com omeprazol péletes, apresentam o mesmo comportamento do perfil de dissolução do medicamento referência, pois a comparação dos perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico e também para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência.

A avaliação comparativa de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico e para

estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto referência (MOORE; FLANNER, 1996; ADAMS et al, 2001).

O fator de diferença ou f1 calcula a diferença, em %, entre as duas curvas, e cada ponto de tempo é a medida do erro relativo entre as duas curvas. O fator de similaridade ou f2 é a transformação logarítmica da soma quadrática dos erros da diferença entre as formulações a serem comparadas em todos os tempos. Esses fatores resultam em valores numéricos absolutos. Valores de f1 inferiores a 15 assim como valores de f2 superiores a 50 indicam similaridade entre os perfis.

A comparação entre os perfis de dissolução dos comprimidos orodispersíveis, desenvolvidos por meio dos valores de f1 e f2 (Tabela 19), mostra que as formulações apresentam perfil de dissolução e tipo de dissolução semelhante ao medicamento de referência.

Tabela 19 Resultado da determinação de f1 e f2 para as formulações orodispersíveis em comparação ao medicamento referência.

Formulações	Cálculo f1	Cálculo f2	Conclusão
F1	10,95	54,32	Semelhante
F2	5,34	67,66	Semelhante
F3	13,68	51,56	Semelhante

5.4.9. Análise por Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR) dos Comprimidos Orodispersíveis

Após a produção dos comprimidos orodispersíveis, foi realizada a análise de espectroscopia de infravermelho das formulações F1, F2 e F3, frente ao IFA do omeprazol, anteriormente caracterizado (Figura 32).

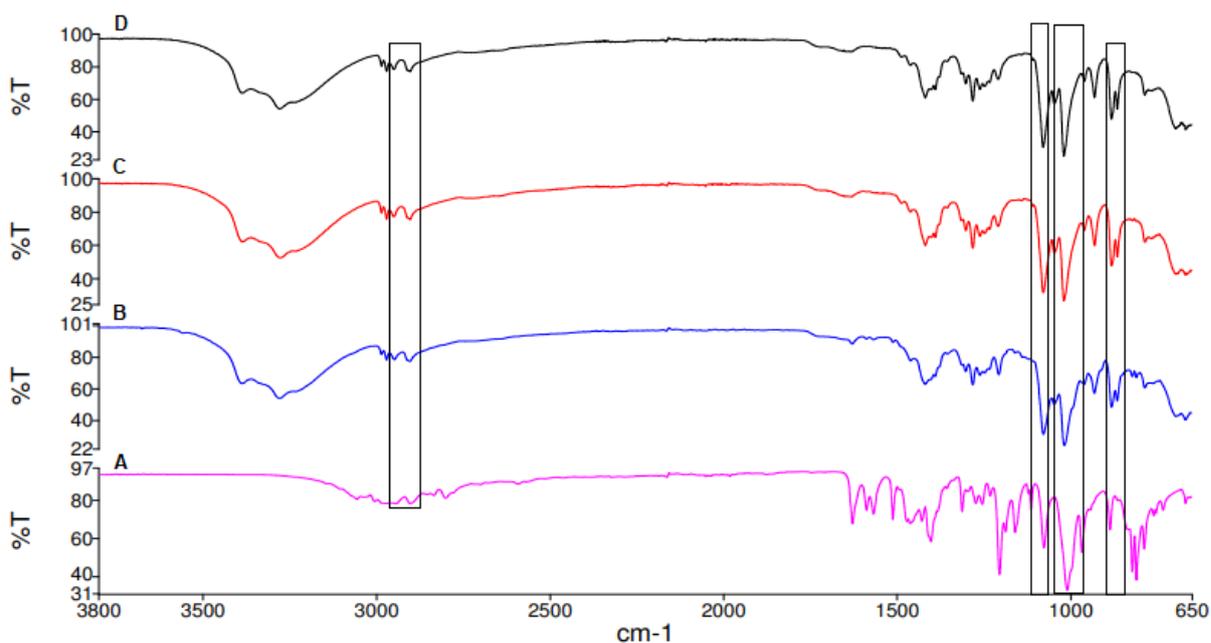


Figura 32 Análise IF do IFA Omeprazol (A), Formulação F3 (B), Formulação F1 (C), Formulação F2 (D).

Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico obtido na análise de FT-IR confirma a ausência de interação entre as amostras analisadas, uma vez que não são observadas modificações nas bandas características do omeprazol, frente às três formulações avaliadas. As pequenas alterações são referentes ao espectro dos excipientes, em função da concentração do omeprazol. A evidência de interações foi investigada usando os grupos funcionais mais importantes do fármaco omeprazol, faixas características do grupamento metil em 2903 cm^{-1} , em 1203 cm^{-1} banda característica de ligação C-O, e em 1008 cm^{-1} banda característica de ligação S=O. Além das absorções do anel aromático, podem ser observadas entre $900\text{ e }600\text{ cm}^{-1}$, evidenciadas para as 3 formulações em questão e no padrão de omeprazol.

6 CONCLUSÕES

O desenvolvimento dos comprimidos orodispersíveis liofilizados foi realizado após se avaliar as características físico-químicas do fármaco omeprazol. A técnica de revestimento em péletes inertes em leito fluidizado, controlando os principais parâmetros de aplicação, resultou na obtenção de microgrânulos esféricos, uniformes, com alto rendimento, baixa umidade e boa performance de aplicação.

A matriz hidrofílica e inerte de gelatina e manitol, na concentração de 50:50 (p/p), utilizada para a técnica da liofilização, resultou em comprimidos orodispersíveis de aparência uniforme, isentos de fissuras ou quebras, com uniformidade de peso, duros e resistentes a choques mecânicos. Além disso, os comprimidos orodispersíveis apresentaram tempo de desintegração menor que o preconizado, pelos órgãos reguladores, para essa forma farmacêutica.

O perfil de liberação do fármaco das formulações testadas foi comparado ao medicamento referência e foi possível verificar o mesmo comportamento, por meio da avaliação do fator de semelhança de sua liberação. Observa-se ainda que as formulações com péletes de menor tamanho apresentaram uma ligeira diferença, frente aos demais, devido a sua área superficial ser maior, necessitando mais polímero gastrorresistente para sua proteção.

Este estudo demonstrou que é possível explorar associações de formas farmacêuticas orodispersíveis, com péletes de liberação modificada, para desencadear liberação controlada do fármaco omeprazol, especialmente pelo sinergismo entre a característica pH dependente e a matriz formada. Os dados indicam que a proporção de polímero e a espessura do revestimento são os parâmetros chave no controle da liberação do fármaco, a partir do sistema.

Formulações de comprimidos orodispersíveis podem fornecer a base para o desenvolvimento de potenciais formulações para a administração de formas farmacêuticas, com desafio na aceitação medicamentosa por parte dos pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAY, F. B.; UGURLU, T. Orally Disintegrating Tablets: A Short Review. **Journal of Pharmaceutics & Drug Development**, n. 3, v.3, 2015.

ABDUL, S.; CHANDEWAR, A. V.; JAISWAL, S. B. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). **Journal of Controlled Release**, v.147, n.1, p. 2-16, 2010.

ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 226, p. 107-125, 2001.

AKHGARI, A.; GAREKANI, H. A.; SADEGHI, F.; AZIMAIE, M.; Statistical optimization of indomethacin pellets coated with pH-dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.305, p. 22–30, 2005.

ALENCAR, R. G. **Desenvolvimento de comprimidos contendo pellets revestidos para liberação cólon específica de Cetoprofeno**. Dissertação em Ciências Farmacêuticas, UFG, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ANGIOLUCCI, T.; OLIVEIRA JUNIOR, J. M.; CHAUD, M. V.; ARANHA, N.; ANDRÉO FILHO, N. Estudos de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de compactação de uma formulação experimental contendo zidovudina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 2, p. 233-243, 2012.

ARORA, P.; SETHI V. A.; PLOT, T.; KNOWLEDGE. N. P. Review Article Orodispersible Tablets: A Comprehensive Review. **International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences**, v. 2, p. 270–284, 2013.

ASHFORD, M. **Biodisponibilidade - fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica**. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2.ed. Porto Alegre: Artmed, p. 245-263, 2005.

AULTON, M. E.; ORTEGA, G. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2016.

BANDARI, S.; MITTAPALLI, R.K.; GANNU, R. Orodispersible tablets: an overview, **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.2, p. 2–11, 2008.

BANGALE, G. S.; SHINDE, G. V.; STEPHEN, R. J. B. New generation of orodispersible tablets: Recent advances and future projects. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** v. 2, p. 17–28, 2011.

BAUER, K. H.; ROTHGANG, G.; OSTERWALD, H. P.; LEHMANN, K. **Coated Pharmaceutical Dosage Forms: Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials**. 2ª ed., 1998.

BATISTA, C. M.; CARVALHO, C.M.B.; MAGALHAES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 167-179, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8>. Acesso em 28 jun. 2019.

BECHGARD, H.; NIELSON, G. H. Controlled release multiple units and single unit doses. **Drug Development Industrial Pharmacy**, v.4, p. 53-67, 1978.

BESANCON, M.; SHIN, J.; MERCIER, F.; MUNSON K.; MILLER, M.; HERSEY, S.; SACHS, G. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric hydrogen ion-potassium-adenosinetriphosphatase. **Biochemistry**, v. 32, p. 2345–2355, 1993.

BODMEIER, R. Tableting of coated peletes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 43, n. 1, p. 1-8, 1997.

BONTHAGARALA, B.; PASUMARTHI, P.; KIRAN, K. V.; NATARAJA, S.; DONTIBOINA, S. Formulation and evaluation of orodispersible atenolol maleate tablets: A comparative study on natural super disintegrants and synthetic super disintegrants. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v.5, p. 185-192, 2014.

BROG, J. P.; CHANEZ, C. L.; CROCHET, A. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. **RSC-Advances**, v. 3, p.16905–16931, 2013.

BRULEY, S.; CORON, E.; GALMICHE, J.P. Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 6, p. 905–921, 2010.

BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I. **Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**, 1 ed. New York: Mc Graw Hill, p. 623-626, 2008.

BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 115–136, 2001.

CASTRO, D.; MORENO, M. A.; TORRADO, S. LASTRES, J.L. Comparison of derivative spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the determination of omeprazole in aqueous solutions during stability studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.21, n.2, p. 291-298, 1999.

CATALENT. **Zydis® Fast Dissolve Technology Platform**. Disponível em: <https://www.catalent.com/index.php/offerings/A-Z-Offerings/zydis>. Acesso em agosto de 2019.

CHAUHAN, J.; YADAV, P. Study of Scale up parameters of Fluidized bed Coating. **Der Pharmacia Sinica**, v. 2, n. 1, 2011.

CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.6, p. 33-66, 2003.

CHUONG, M. C.; CHRISTENSEN, J. M.; AYRES, J. W. New dissolution method for mesalamine tablets and capsules. **Dissolution Technologies**, v. 15, n. 3, p. 7-14, 2008.

COLORCON. **Products & Formulations: Fluid Bed Coatings**, 2013. Disponível em: <<http://www.colorcon.com/products-formulation/process/fluid-bed-coating>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

COSTA, J.; CRUVINEL, K.; OLIVEIRA-NASCIMENTO, L. A mini-review on drug delivery through wafer technology: Formulation and manufacturing of buccal and oral lyophilizates. **Journal of Advanced Research**, ed. 20, p. 33-41, 2019.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Lisboa, v. 59, n.4, p. 181-190, 1999.

DESAI, M.; PODDAR, A.; SAWANT, K. Formulation of cyclodextrin inclusion complex-based orally disintegrating tablet of eslicarbazepine acetate for improved oral bioavailability. **Science and Engineering**, v. 58, p. 826-834, 2016.

DIGENIS, F.; GOLD, T. B.; SHAH, V. P. Cross-Linking of Gelatin Capsules and its Relevance to Their in Vitro-in Vivo Performance. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 7, p. 915-921, 1994.

DRUGBANK. **Omeprazole**. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00338>>. Acesso em: 05 nov. 2019.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 8ed. Published by the directorate for the quality of medicines of the council of Europe, Strasbourg, France, 2014.

FARINHA, A.; BICA, A.; PAIS J. P.; TOSCANO, M.C.; TAVARES, P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 4, p. 311–315, 1999.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry, Orally Disintegrating Tablets**, Department of Health and Human Services Center for Drug Evaluation and Research. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070578.pdf>.> Acesso: 10 ago. 2018.

GALIEN LYOC®. Disponível em: galien-lps.com/lyoc. Acesso em: 20 Dez.2019

GANDHI, R.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spherization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 4, p. 160-170, 1999.

GHAREEB, M. M.; MOHAMMEDWAYS T. M. Preparation and characterization of orodispersible tablets of Meclizine Hydrochloride by wet granulation method. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 7, p. 1969–1973, 2013.

GHEBRE-SELASSIE, I. Pellets: A general overview. **Pharmaceutical Pelletization Technology**. New York: Marcel Dekker, p. 1-13, 1989.

GIBSON, M. Pharmaceutical Pre-formulation and Formulation: A Practical Guide, Organic. **Process Research and Development**, v. 9, p. 1021–1022, 2005.

GIL, E. C.; COLARTE, A. I.; BATAILLE, B.; PEDRAZ, J.L.; RODRÍGUEZ, F.; HEINÄMÄKI, J. Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 317, n.1, p. 32-39, 2006.

GIRI, T. K.; TRIPATHI, D. K.; MAJUMDAR, R. Formulation aspects in the development of orodispersible tablets: An overview. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 2, p. 38–42, 2010.

GLATT. **Innovative Pelletising Technologies**, 2014. Disponível em: <http://biopharma-asia.com/technical-papers/innovative-pelletising-technologies/>. Acesso em: 07 jun. 2019.

GRYCZKE, A.; SCHMINKE, S.; MANIRUZZAMAN, M.; BECK, J.; DOUROUMIS, D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.86, p. 275–284, 2011.

GULSUN, T.; CAYLI, Y. A.; IZAT, N.; CETIN, M.; ONER, L.; SAHIN, S. Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze-drying methods. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.46, p. 251–258, 2018.

HARGROVE, J. T.; MAXSON, W. S.; WENTZ, A. C. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 161, n. 4, p. 948–951, 1989.

HARVEY, R. A.; CHAMPE P. C.; MYCEK, M. J. **Farmacologia Ilustrada**, 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 1998.

HOGAN, J. E. Modified release coatings. In: COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharmaceutical Coating Technology**. 3 ed. New York: Inform Healthcare. p. 427-437, 2007.

HOOGERWERF, W. A.; PASRICHA, P.J. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. In: BRUNTON, L.L. GOODMAN & GILMAN: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Cap.36, p. 869-881, 2006.

IBRAHIM, H. K.; EL-SETOUHY, D. Valsartan orodispersible tablets: formulation, in vitro/in vivo characterization. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 1, p. 189–196, 2010.

JACCARD, T. T.; LEYDER, J. Une nouvelle forme galénique: le lyoc. A new galenic form: lyoc. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 43, p. 123–131, 1985.

KASORNO, J. T.; FATMA, D. Formulation of Ibuprofen Orally Disintegrating Tablets (ODTs) by Lyophilization Method using Gelatin and Mannitol. **Internacional Journal of PharmTech Research**, v. 6, n. 3, p. 996-1002, 2014.

KORAKIANITI, E. S.; REKKAS, D. M.; DALLAS, P. P.; CHOULIS, N. H. Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 1, n. 4, p. 71-75, 2000.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; Omeprazol, 2011.

KRATZ, C. P.; MAYORGA, P. E.; PETROVICK, P. R. Formas farmacêuticas monolíticas como sistemas multiparticulados. **Caderno de Farmácia**, v. 17, n. 1, p. 19-26, 2001.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. K. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 2 ed., p. 295-340, 2001.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, CBS Publishers & Distributors Pvt. Limited, 4 ed, 2013.

LAVANYA, K.; SENTHIL, V.; RATHI, V. Pelletization technology: A quick review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 6, p. 1337-1355, 2011.

LEE, T. W.; ROBINSON, J. R. Controlled-release drug delivery systems. In: GENARO, A. R. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. cap.47, p. 903-929, 2000.

LEHMANN, K. Fluid-Bed spray coating. In: DONBROW, M. **Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy**, cap. 4, p. 73-96, 1991.

LIEW, K. B.; TAN Y. T. F.; PEH, K. K. Taste-masked and affordable donepezil hydrochloride orally disintegrating tablet as promising solution for noncompliance in Alzheimer's disease patients. **Drug Development and Industrial Pharmacy** v. 41, p. 583–593, 2015.

LOVGREN, K., LUNDBERG, P. J. Determination of sphericity of pellets prepared by extrusion/spheronization and the impact of some process parameters. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.15, p. 2375-2392, 1989.

MAHAJAN, S. H.; KELKAR, V. Y. Pregelatinized hydroxypropyl pea starch as matrix forming material for lyophilized orodispersible tablets of tadalafil. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 310-316, 2017.

MAHAJAN, U.; PARASHAR, B.; SHARMA, N.; JADHAV, Y.; MUSASVAD, S.; PATIL, V. P. Fast Dissolving Tablet-An Overview of Formulation Technology. **Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.2, p. 157-166, 2012.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375 – 399, 2002.

MARONI, A.; ZEMA, L.; DEL CURTO, M. D.; FOPPOLI, A.; GAZZANIGA, A. Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 6, p. 540-560, 2012.

MARTINS, S. M. **Desenvolvimento e Otimização de Péletes de Liberação Bifásica Mediante Delineamento Experimental**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2015.

MATHEW, M.; GUPTA, V. D.; BAILEY, R. E. Stability of omeprazole solutions at various ph values as determined by high-performance liquid chromatography. **Drug development and industrial pharmacy**, v.21, p. 965-971,1995.

MEHTA, A. M.; JONES, D. M. Coated pellets under the microscope. **Pharmaceutical Technology**, v. 9, n. 6, p. 52-60, 1985.

MEHTA, S.; BEER, T.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules. **International Journal of Pharmaceutics**, v.422, p. 310-317, 2012.

MILAC, N. H.; COPAR, A.; PODOBNIK, B.; BELCIC, A. C.; KOSAK, A.; ORNIK, B.; URLEB, U. **Crystalline Form of Omeprazole**, United States Patent, n. US 7553856 B2. 30 de jun, 2009.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharmaceutical Technology**, v. 20, n. 6, p. 64-74, 1996.

NOBUSA, A. L. **Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de Indapamida de liberação prolongada**. Dissertação em Ciências Farmacêuticas, USP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2010.

OLBE, L.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, p. 132-139, 2003.

OLIVEIRA, M.; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C.; MUSSEL, W.; VIANA-SOARES, C. D.; PIANETTI, G. A. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova** v. 33, n. 8, 1653-1657, 2010.

OLSEN, K. W. Batch fluid bed processing equipment - a design overview: Part 1. **Pharmaceutical Technology**, v. 13, p. 34-46, 1989.

PAI, R.; KOHLI, K.; SHRIVASTAVA, B. Compression and evaluation of extended release matrix pellets prepared by the extrusion/spheronization process in to disintegrating tablets. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 48, n. 1, p. 117-129, 2012.

PARISE FILHO, R.; POLLI, M. C.; BARBERATO FILHO, S.; GARCIA, M.; FERREIRA, E.I. Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 46, n. 3, 2010.

PATEL, H. P.; PATEL, J. K.; PATEL, R. R.; PATEL, M. P. Pellets: A General Overview. **International Journal of Current Research and Review**, v.02, p. 21-31, 2010.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, 2007.

PORTER, S. C.; BRUNO, C. H. Coating of pharmaceutical dosage forms, in: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical Dosage Forms Tablets**, Dekker, New York, p. 77-159. 1990.

RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. M. **Farmacologia**, 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

RASENACK, N.; MULLER, B. W. Dissolution Rate Enhancement by in Situ Micronization of Poorly Water-Soluble Drugs. **Pharmaceutical Research**, v.19, p. 1894-1900, 2002.

RATUL, D.; BAQUEE, A. A. Pellets and Pelletization Techniques: A critical review. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 4, n. 4, p. 90-95, 2013.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, United Kingdom, p. 525-533, 2009.

RUIZ, M. A.; REYES, I.; PARERA, A.; GALLARDO, V. Determination of the stability of omeprazole by means of differential scanning calorimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 51, p. 29–35, 1998.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUZA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, n.4, p. 455-470, 2002.

SHIMIZU, T.; MORIMOTO, S.; TABATA, T. **Orally Desintegrable Tablets**. Patent: WO1999059544A3, p. 329-994, 2001.

SGORLA, D. Comprimidos Orodispersíveis Liofilizados: Desenvolvimento e Avaliação de Matriz a Base de Gelatina. **Residência Farmacêutica em Farmácia Industrial**, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2018.

SKOOG, A. D.; HOLLER F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5ªed., Porto Alegre: Bookman, 2002.

STREUBEL, A.; SIEPMANN, J.; BODMEIER, R. Drug Delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. **Current Opinion in Pharmacology**, vol. 6, p. 501-508, 2006.

SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 2. ed. North Carolina:Marcel Dekker, 2007.

SZNITOWSKA, M.; PŁACZEK, M.; KLUNDER, M. The Physical Characteristics of Lyophilized Tablets Containing A Model Drug In Different Chemical Forms And Concentrations. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, vol. 62, p. 25-29, 2005.

TEMER, A. C. S. **Avaliação Da Partição De Comprimidos Orodispersíveis**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2017.

TIWARI R. V.; KALLAKUNTA V. R.; SARABU S. Multiple Unit Particle Systems (MUPS), a Versatile Strategy for Controlled Drug Delivery: Focus on Formulation and Process Concerns, **Journal of Formulation Science & Bioavailability**, vol. 1, p. 106, 2017.

TONDO FILHO, V. J. **Desenvolvimento de minicomprimidos gastroresistentes contendo omeprazol**. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná, 2011.

TÜRKOGLU, M.; VAROL, H.; ÇELIKOK, M. Tableting and stability of enteric-coated omeprazole pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, n. 2, p. 279-286, 2004.

USP. United States Pharmacopeia Convention Inc. **The United States Pharmacopeia (USP41/NF36)**. United States Convetion INC, Rockville, 2018.

VECTOR STOCK. **pH Gastrointestinal Tract Isolated**, Disponível em: < <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/ph-gastrointestinal-tract-isolated-background-vector-19333970> >. Acesso em: 07 jun. 2019.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J. P. Extrusion-spheronisation: A literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 116, n. 2, p. 131-146, 1995.

VIRELY, P.; YARWOOD, R. Zydys – a novel, fast dissolving dosage form. **Manufacturing Chemist**, v.61, p. 36–37, 1990.

VRBANEC, T.; SKET, P.; MERCEL, F.; SMRKOLJ, M.; GRDADOLNIK, J. Spectroscopic Characterization of Omeprazole and Its Salts. **Journal of Spectroscopy**, 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jspec/2017/6505706/ref/>. Acesso em: 10 set. 2019.

WATARI, N.; FUNAKI, T.; AIZAWA, K.; KANENIWA, N. No linear assessment of nitrofurantoin bioavailability in rabbits. **Journal Pharmacokinet. Biopharm**, v.11, p. 529-545, 1983.

WIDJAJA, B.; SETYAWAN, D.; MOECHTAR, J. Development of piroxicam orally disintegrating tablets by freeze drying method. **Internacional Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3 p. 795-798, 2014.

YOSHIDA, V. H., **Desenvolvimento e Avaliação de Sistemas Gastrorretensivos Flutuantes para Liberação Controlada de Zidovudina**. Tese de doutorado. Universidade de Sorocaba, São Paulo, 2009.