

**Roxana Colette Sandulovici
Iulian Sârbu
Erاند Mati
Mona Luciana Gălățanu**

**TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ.
FORME FARMACEUTICE SOLIDE.
BAZE TEORETICE**

EDITURA UNIVERSITĂȚII „TITU MAIORESCU” • EDITURA HAMANGIU
BUCUREȘTI, 2024

CAPITOLUL 2. GRANULE



2.1. Definiție și generalități

Granulele sunt alcătuite din agregate uscate de particule fine, robuste și rezistente la manipulare. Acestea sunt concepute pentru administrare orală și pot fi înghițite direct, mestecate, sau dizolvate în apă sau alte lichide corespunzătoare înainte de administrare, așa cum este descris în Farmacopeea Europeană.

Aceste forme farmaceutice sunt cunoscute și ca granulare sau granule granulate. Ele conțin una sau mai multe substanțe active, care pot fi combinate sau nu cu excipienți, coloranți și aromatizanți, după necesitate.

Granulele sunt disponibile sub formă de preparate unidoză sau multidoză. Preparatele multidoză se administrează cu ajutorul unui dispozitiv de măsurare pentru a asigura eliberarea unei cantități exacte de medicament. În cazul granulelor unidoză, fiecare doză este ambalată separat, în plicuri sau flacoane.

Granulele pot avea forme variate, cum ar fi neregulate, vermiculare, cilindrice sau sferice, cu dimensiuni între 0,2 și 4 mm. Pentru fabricarea de capsule și comprimate, granulele utilizate sunt mai mici, având dimensiuni între 0,2 și 0,5 mm.

Caracterizate printr-o consistență solidă și o formă care poate fi regulată sau neregulată, granulele posedă o anumită porozitate și o rezistență mecanică adecvată utilizării lor. Acestea se obțin prin operația de granulare și pot servi ca forme farmaceutice independente sau ca produse intermediare pentru fabricarea altor forme farmaceutice.

Farmacopeea Română și Farmacopeea Europeană clasifică granulele în următoarele categorii:

- Granule efervescente
- Granule acoperite
- Granule cu eliberare modificată
- Granule gastrorezistente

✓ *Granule efervescente*

Acestea sunt granule neacoperite care conțin, de obicei, substanțe acide și carbonați. Aceste componente reacționează rapid în prezența apei, eliberând dioxid de carbon. Granulele efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă înainte de administrare.

✓ *Granule acoperite*

În general, acestea sunt preparate multidoză și sunt constituite din granule acoperite cu unul sau mai multe straturi de amestecuri care includ mai mulți excipienți. Această acoperire ajută la protejarea ingredientelor active și poate influența modul de eliberare a substanțelor din granule.

✓ *Granule cu eliberare modificată*

Aceste granule, fie acoperite, fie neacoperite, includ excipienți speciali și sunt realizate prin metode de fabricație specifice sau ambele. Scopul acestora este de a modifica viteza, locul sau momentul la care substanța sau substanțele active sunt eliberate.

✓ *Granule gastrorezistente*

Sunt granule cu eliberare întârziată, proiectate să reziste acțiunii sucului gastric și să elibereze substanțele active în sucul intestinal. Aceste proprietăți se obțin prin acoperirea granulelor cu un înveliș gastrorezistent (granule enterosolubile) sau prin utilizarea altor metode adecvate.

Comparativ cu pulberile, granulele oferă o serie de beneficii semnificative atât ca formă farmaceutică de sine stătătoare, cât și ca intermediar în producerea altor forme farmaceutice:

- Au o stabilitate sporită în fața factorilor externi, datorită suprafeței specifice reduse a granulelor comparativ cu pulberile.
- Asigură o omogenitate mai mare, evitând separarea componentelor din pulberile mixte.

- Se caracterizează prin proprietăți de curgere superioare, care contribuie la o distribuție volumetrică mai precisă în cazul preparatelor unidoză, cum ar fi plicuri, capsule și comprimate.
- Diminuează riscul de contaminare cu cantități mari de pulbere fină, care poate polua atmosfera și este nepotrivită pentru producerea unor forme farmaceutice.
- Contribuie la optimizarea biodisponibilității, datorită distribuției uniforme și rapide în tractul gastro-intestinal, precum și proprietăților de umectare, porozității, solubilității și timpului scurt de dezagregare.

Printre neajunsurile granulelor ca formă farmaceutică se numără:

- *Lipsa preciziei în dozarea substanțelor active:*

Granulele nu pot asigura același nivel de exactitate în dozare ca alte forme farmaceutice.

- *Incompatibilitatea cu substanțe foarte active și toxice în doze mici:*

Formularea acestor tipuri de substanțe ca granule nu este posibilă.

- *Inconveniența transportului pentru granulele multidoză:*

Deși mai puțin practice de transportat decât recipientele mici ale comprimatelor și capsulelor, granulele ambalate în cașete laminate și termosudate oferă o alternativă mai portabilă.

- *Nepotrivire pentru substanțe cu gust neplăcut:*

Granulele nu sunt ideale pentru a masca gusturile neplăcute ale anumitor medicamente.

- *Inadecvate pentru anumite substanțe active:*

Nu sunt recomandate pentru medicamente care se degradează în tractul gastrointestinal sau care pot irita stomacul. Acestea sunt de obicei formulate ca tablete cu acoperire enterică.

- *Proces de fabricație complex și necesitatea echipamentului specializat:*

Producerea granulelor poate fi un proces laborios și necesită echipament specific.

- *Probleme ocazionale de conservare:*

Granulele pot avea uneori dificultăți legate de menținerea stabilității pe termen lung.

- *Provocări în amestecarea de către pacienți:*

Unii pacienți pot întâmpina dificultăți în amestecarea granulelor cu lichide, afectând astfel administrarea.

2.2. Clasificarea granulelor

Granulele pot fi clasificate după mai multe criterii, incluzând modul de obținere, scopul utilizării, forma și mărimea particulelor, numărul componentelor, modul de administrare, locul și viteza de eliberare a substanței active:

- ✓ *După modul de obținere:*

- Granule obținute prin granulare umedă și granule obținute prin granulare uscată.
- Granule obținute prin dispersare și granule obținute prin asociere/reconstituire.

- ✓ *În funcție de scop:*

- Granule ca formă farmaceutică de sine stătătoare.
- Granule ca fază intermediară la prepararea altor forme farmaceutice.

- ✓ *În funcție de forma particulelor:*
 - Granule sferice,
 - Granule cilindrice,
 - Granule vermiculare sau
 - Granule cu formă neregulată.

- ✓ *În funcție de mărime:*
 - Granule cu dimensiuni de 0,1-2 mm.
 - Pelete (minigranule) cu dimensiuni de 0,5-1,5 mm.

- ✓ *În funcție de componentele lor:*
 - Granule cu substanțe medicamentoase.
 - Granule fără conținut medicamentos (engl. beads).

- ✓ *În funcție de modul de prezentare:*
 - Granule unidoză.
 - Granule multidoză.

- ✓ *În funcție de modul de administrare (pe cale orală):*
 - Granule care se mestecă și se înghit.
 - Granule care se dizolvă sau se dispersează în apă sau alte lichide, cu sau fără efervescentă.

- ✓ *În funcție de locul de eliberare a substanței medicamentoase:*
 - Granule neacoperite - gastrosolubile.
 - Granule acoperite - granule gastrorezistente și enterosolubile.

✓ În funcție de viteza de eliberare a substanței active:

- Granule cu eliberare imediată.
- Granule cu eliberare modificată sau prelungită.
- Granule cu eliberare întârziată.
- Granule cu viteza de eliberare controlată.

2.3. Formularea granulelor

Pentru a fi eficiente și sigure, granulele ca formă farmaceutică trebuie să îndeplinească anumite condiții esențiale:

- *Dozare exactă a substanțelor medicamentoase:*

Este crucial ca granulele să permită o dozare precisă a ingredientelor active.

- *Aspect omogen și estetic plăcut:*

Granulele ar trebui să fie atrăgătoare pentru pacienți, având un aspect, miros, gust și culoare plăcute, ceea ce contribuie la eleganța farmaceutică a produsului.

- *Uniformitate în mărime și formă a particulelor:*

Particulele solide, atât substanțe medicamentoase cât și auxiliare, trebuie să fie uniforme în mărime și formă pentru a asigura omogenitatea produsului.

- *Mărime uniformă a granulelor:*

Este important ca toate granulele dintr-un lot să aibă dimensiuni uniforme.