

TIAGO MACHADO DE OLIVEIRA

COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM POLIMEROS QUÍMICOS

São Paulo
2007

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS
Uni FMU

TIAGO MACHADO DE OLIVEIRA

COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM POLÍMEROS QUÍMICOS

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Farmácia da FMU, sob a Orientação da Professora Especialista Sheila Rodrigues.

São Paulo
2007

TIAGO MACHADO DE OLIVEIRA

COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM POLIMEROS QUÍMICOS

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Farmácia da FMU, sob a orientação da Professora Especialista Sheila Rodrigues. Aprovado pela banca examinadora constituída pelos professores:

Prof^a Especialista Sheila Rodrigues
FMU
(Orientadora)

Prof^o Ms. Marco Aurélio Lamolha
FMU

Prof^a Especialista Jaqueline Suriane Florêncio
FMU

São Paulo
2007

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais que me ajudaram nesta jornada .

AGRADECIMENTOS

Agradeço á Deus em primeiro lugar.

Aos meus pais João e Marta e meus irmãos Cristovão e Moises por sempre me incentivar e compreenderem as dificuldades durante esta jornada. Agradeço também a professora Sheila Rodrigues pela paciência nestes anos e por me ajudar sempre que foi necessário.

Aos amigos Cláudio, Marcos, Carol, Suzane, Bruna e Aline por sempre estarem ao meu lado me dando forças durante os quatro longos e difíceis anos que se passaram.

E um agradecimento especial à minha amiga Renata do desenvolvimento farmacotécnico da empresa Almapal S/A, que me ajudou muito no desenvolvimento deste trabalho.

Ao conhecimento dos homens pertence à virtude dos medicamentos e o Altíssimo lhes deu ciência para ser por eles honrado em suas maravilhas. “Desse modo, o farmacêutico promove a cura e mitiga a dor, faz perfumes e compõe unguentos agradáveis e o seu trabalho não terá fim”.

(Eclesiástico 38: 4 - 7).

RESUMO

Comprimidos são as formas farmacêuticas mais utilizadas na terapêutica atual. O processo de revestimento constitui uma importante etapa na cadeia produtiva dos comprimidos e fornece inúmeras vantagens ao produto. Este trabalho discute os fatores predominantes que influenciam o processo de revestimento por película de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) utilizando-se polímeros químicos. Os principais fatores preponderantes neste processo são: a solução de revestimento a ser aplicado no comprimido, mecanismo do processo de revestimento, equipamentos utilizados e características obrigatórias dos comprimidos a serem revestidos. Também serão discutidas as principais falhas que podem ocorrer no decorrer do processo de revestimento.

Palavras-chave: Revestimento, polímeros químicos e comprimidos revestidos.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – VISUALIZAÇÃO DA CAMADA DE REVESTIMENTO DE UM COMPRIMIDO.	18
FIGURA 2 – FÓRMULA ESTRUTURAL DAS UNIDADES DE REPETIÇÃO QUE DÃO ORIGEM AOS POLÍMEROS DERIVADOS DA CELULOSE.	28
FIGURA 3 – ESTRUTURA QUÍMICA DA HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC).	30
FIGURA 4 – ESTRUTURA QUÍMICA DA ACETOFTALATO DE CELULOSE (CAP).	34
FIGURA 5 - ESTRUTURA QUÍMICA BÁSICA DOS DERIVADOS ACRÍLICOS E METACRÍLICOS.	35
FIGURA 6 – COMPARAÇÃO DO pH DA BOCA COM O DO ESTÔMAGO.	39
FIGURA 7 – FÓRMULA ESTRUTURAL EUDRAGIT® E 100.	40
FIGURA 8 – VISTA MICROSCÓPICA DO TAMANHO DAS PARTÍCULAS DO EUDRAGIT® E PO.	40
GRÁFICO 1 – COMPARAÇÃO DA PERMEABILIDADE AO VAPOR DE ÁGUA (G ÁGUA/ M ² *D), EM COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM CAMADA DE 0,025 MM.	41
FIGURA 9 – ESTRUTURA QUÍMICA DO EUDRAGIT® FS 30 D.	45
FIGURA 10 – ESTRUTURA QUÍMICA DO EUDRAGIT® L 100 E L30D RESPECTIVAMENTE.	45
FIGURA 11 - ESTRUTURA QUÍMICA DO EUDRAGIT® RL E RS.	46
FIGURA 12 - ESTRUTURA QUÍMICA DO EUDRAGIT® NE 30 D.	47
FIGURA 13 - ESTRUTURA QUÍMICA DO PVP.	48
FIGURA 14 - ESTRUTURA QUÍMICA DO POLIETILENOGLICOL.	50
FIGURA 15 – DIVERSOS FORMATOS DE COMPRIMIDOS.	56
FIGURA 16 - ESQUEMA DO PROCESSO DE REVESTIMENTO.	57
FIGURA 17 – ESQUEMA DE INSUFLAÇÃO E EXAUSTÃO DE AR.	59
FIGURA 18 – FOTO ILUSTRATIVA DA PARTE INTERIOR DE UMA BOMBA PERISTÁLTICA.	59
FIGURA 19 – ESQUEMA DE ZONAS NO INTERIOR DA DRAGEADEIRA.	60
FIGURA 20 – ESQUEMA DO INTERIOR DA PISTOLA DE APLICAÇÃO.	61
FIGURA 21 – ESQUEMA DO PROCESSO DE REVESTIMENTO.	62
FIGURA 22 – SISTEMA DE BACIA CONVENCIONAL.	63
FIGURA 23 – TAMBOR PERFURADO E DRAGEADEIRA EM ESCALA PILOTO.	64
FIGURA 24 – FOTO LEITO FLUIDIZADO.	65

LISTA DE TABELAS

QUADRO 1 – EXCIPIENTES UTILIZADOS NO REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS.	24
QUADRO 2 – PRINCIPAIS POLÍMEROS DERIVADOS DA CELULOSE.	29
QUADRO 3 - GRUPOS SUBSTITUINTES E NOMES QUÍMICOS DE ALGUNS DERIVADOS POLIMÉRICOS ACRÍLICOS E METACRÍLICOS.	36
QUADRO 4 - PRINCIPAIS DERIVADOS POLIMÉRICOS ACRÍLICOS E METACRÍLICOS.	37
QUADRO 5 - QUANTIDADES DE POLÍMERO (EM MG/CM ²) NECESSÁRIAS PARA REVESTIMENTO PROTETOR COM FINALIDADE DE SELAMENTO, COSMÉTICA, MASCARAR SABOR E PROTEÇÃO CONTRA UMIDADE.	42
QUADRO 6 – COMPARAÇÃO DA ESTRUTURA QUÍMICA E PH DE DISSOLUÇÃO DOS EUDRAGIT® L, EUDRAGIT® S E EUDRAGIT® FS E SUAS SUB-FORMAS.	44
QUADRO 7 – DIFERENTES TIPOS DE PVP, DE ACORDO COM SUAS MASSAS MOLECULARES/VISCOSIDADES 48	48
QUADRO 8 – POLÍMEROS DERIVADOS VINÍLICOS.	49
QUADRO 9 – PRINCIPAIS PLASTIFICANTES UTILIZADOS.	52

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	10
1. HISTÓRICO DO REVESTIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	11
2. COMPRIMIDOS.....	13
2.1 Vantagens dos comprimidos sobre as demais formas farmacêuticas	14
2.2 Desvantagens dos comprimidos sobre as demais formas farmacêuticas.....	14
2.3 Tipos de comprimidos.....	15
3. REVESTIMENTO	18
3.1 Desvantagens em relação à forma farmacêutica não revestida	21
3.2 Tipos de revestimentos.....	22
4. REVESTIMENTO POR PELÍCULA	23
4.1 Fatores relacionados á composição da solução de revestimento.....	24
4.2 Polímeros para revestimento	25
4.2.1 Critérios para Seleção de Polímeros	26
4.2.2 Polímeros Derivados da Celulose.....	27
4.2.3 - Polímeros Derivados Acrílicos e Metacrílicos.....	35
4.3 Plastificantes.....	50
4.4 Solventes	53
4.5 CORANTES.....	54
4.6 Opacificantes	55
4.7 Fatores relacionados ao núcleo a ser revestido	55
4.8 Mecanismos de Revestimento.....	57
4.9 Equipamentos utilizados	63
5. PRINCIPAIS FALHAS NO REVESTIMENTO.....	66
CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69

INTRODUÇÃO

O revestimento de comprimidos é uma técnica muito antiga. Os primeiros indícios deste processo são citados pela literatura islâmica, onde Rhazés que era um médico persa (865-923 D.C.), utilizou mucilagens de sementes de *Plantago psillium* para recobrir pílulas que possuíam sabor desagradável (CALLIGARIS, 1991).

Atualmente, os comprimidos constituem a forma farmacêutica mais utilizada (cerca de 80% das formas farmacêuticas sólidas comercializadas atualmente ocorrem na forma de comprimidos) (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

O processo de revestimento de comprimidos consiste na aplicação de uma camada sobre o comprimido de forma a adicionar inúmeras vantagens e funções ao produto final, tais como proteger o comprimido de fatores externos, mascarar sabor e odor desagradáveis, controlar o local de liberação do ativo, proporcionar melhor estética, etc. (CALLIGARIS 1991).

O revestimento por película é atualmente o método mais empregado na indústria farmacêutica. O revestimento pelicular se diferencia do revestimento convencional (drágeas) por três fatores principais: tipo de agente de revestimento e excipientes utilizados, espessura da camada de revestimento e processo de revestimento (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Diversos são os polímeros que podem ser utilizados. Os mais comuns são os derivados de celulose e os de ácido metacrílico.

Os principais fatores que podem gerar influências ao processo de revestimento podem ser sumarizados de forma muito simplificada em: polímero a ser utilizado bem como os demais componentes da solução de revestimento, equipamento utilizado no processo, características do núcleo a ser revestido e o mecanismo / parâmetros empregados durante o processo (como por exemplo, ajuste do bico da pistola de aplicação, leque do spray de aplicação, quantidade de solução a ser aplicada, etc.) (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

1. HISTÓRICO DO REVESTIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Os primeiros indícios do processo de revestimento de formas farmacêuticas sólidas provêm da literatura islâmica, quando o médico persa Rhazés (865-923 D.C.), utilizou mucilagens de sementes de *Plantago psillium* (Llantén) (Saragatona) para recobrir pílulas de sabor desagradável (CALLIGARIS, 1991). Avicena (980 – 1030 D.C.), considerado uma das maiores referências da medicina árabe empregou folhas de ouro e prata para o envolvimento da mesma forma farmacêutica (PRISTA *et al.*, 2003).

Em 1608, o farmacêutico Jean Renou recorreu também a douragem das pílulas para camuflar o gosto amargo conferido pelas substâncias de sua composição (CALLIGARIS, 1991).

O revestimento de fármacos provém de uma adaptação dos métodos de conservação que eram empregadas nos alimentos e, no século XVII, as publicações francesas já descreviam o processo de revestimento como uma forma de mascarar o sabor desagradável dos fármacos. O revestimento de pílulas com açúcar foi desenvolvido por um francês em meados do século XIX. Em 1837 e 1840, foram concedidas patentes no qual apresentavam composições á base de açúcar para o revestimento de pílulas de cubeba e copaíba (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

As célebres pílulas vermífugas do Dr. Ryan e o Dr. Anderson datadas de 1771, também foram revestidas com açúcar (LAMIN, 2006).

Garot (1838) introduziu o emprego do recobrimento de pílulas com gelatina. Já Warner (1866), farmacêutico da Filadélfia, foi o primeiro a preparar pílulas recobertas com açúcar nos Estados Unidos. O farmacêutico Unna (1884) introduziu o emprego da queratina, que envolvendo as pílulas, poderiam torná-las resistentes ao suco gástrico. (CALLIGARIS, 1991).

Os comprimidos revestidos tiveram, portanto, sua origem nos envoltimentos pilulares, muito particularmente naqueles feitos com base em açúcar (PRISTA *et al.*, 2003).

Em 1953, o revestimento pelicular foi introduzido, sendo o Laboratório Abbott o primeiro a comercializar os comprimidos revestidos por películas (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Em 1959, o Dr. Dale Wuster (professor da universidade de Wisconsin) lançou e patenteou um novo método de revestimento baseado na suspensão do material a ser revestido através de uma corrente de ar ascensional. A partir desse novo impulso, o uso do ar para fluidizar os materiais em processos de revestimentos foram cada vez mais utilizados, sendo, posteriormente desenvolvidos diversas bacias de revestimentos perfuradas, substituindo então, as bacias de revestimento dos anos 30 e 40 (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

O processo de revestimento de comprimidos na indústria farmacêutica teve início na década de 1970, onde se introduziu as drageadeiras e filmes á base de açúcar que eram comumente utilizados na indústria alimentícia (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

Atualmente, os filmes de revestimento utilizados compõem-se de polímeros, plastificantes, corantes, solventes, entre outros excipientes. Os equipamentos também apresentaram rápida evolução em relação ás drageadeiras convencionais e nos dias atuais, apresentam uma gama de controles e recursos operacionais altamente tecnológicos. (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

2. COMPRIMIDOS

Comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, de formato variável, em geral discóides, de faces planas ou lenticulares, que pode ser obtido pela compressão de princípios ativos, adicionado ou não de excipientes adequados (PRISTA *et al.*, 2003).

Tais excipientes deverão possuir algumas características específicas, como por exemplo, ser de natureza inerte, de modo que não haja interferência na atividade terapêutica dos princípios ativos envolvidos ou ainda, na estabilidade e conservação do comprimido. Desse modo, atualmente conta-se com a presença de diversos excipientes de funções variadas nas formulações, tais como, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, adsorventes, corantes e corretivos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Os comprimidos podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, características de desintegração e em outros aspectos, dependendo do uso a que se destinam e do método de fabricação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

2.1 VANTAGENS DOS COMPRIMIDOS SOBRE AS DEMAIS FORMAS FARMACÊUTICAS

Os comprimidos são uma ótima alternativa no uso de princípios ativos pouco solúveis ou insolúveis, possuem um volume reduzido em sua forma, facilitando assim sua administração, devido á sua apresentação leve e compacta, geram um menor custo de embalagem e transporte, maior segurança (qualquer adulteração de um comprimido pode ser detectada facilmente) (CALLIGARIS, 1991).

Por serem constituídos integralmente por um meio seco e concentrado (ou seja, de baixa atividade de água), os comprimidos são formas farmacêuticas bastante estáveis uma vez que praticamente não há reatividade e contaminação microbiológica (CALLIGARIS, 1991).

Comparada ás demais formas farmacêuticas em geral, os comprimidos apresentam economia de escala e redução de custo e mínima variação de conteúdo e precisão de dosagem (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Permite o uso de gravações personalizadas, o que permite simples identificação, sem a necessidade de outras etapas de produção (PRISTA *et al.*, 2003).

2.2 DESVANTAGENS DOS COMPRIMIDOS SOBRE AS DEMAIS FORMAS FARMACÊUTICAS

Principais desvantagens: O processo de produção de comprimidos, bem como a obtenção de formulações são muito mais complexas do que as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas. Além disso, contam com mais etapas críticas de processo e requerem treinamentos muito específicos (PRISTA *et al.*, 2003).

Alguns fármacos não são passíveis ou apresentam maior dificuldade ao processo de compressão, devido á algumas características inerentes ao próprio fármaco, tais como: natureza amorfa, tendência a flocular e baixa densidade (THOMPSON, 2006).

Os princípios ativos líquidos e as misturas deliqüescentes não podem ser formulados como comprimidos (GABAS; CAVALCANTI, 2003).

Durante a formulação de um comprimido deve se tomar cuidado com a desintegração e dissolução, já que, se as mesmas não ocorrerem em tempo apropriado, poderão até causar irritações no trato gastro intestinal ou, ainda, o comprometimento da ação farmacológica (BRANDÃO, 2001).

Alguns fármacos podem comprometer a biodisponibilidade (que é a capacidade do princípio ativo chegar ao seu sítio de ação) devido á alguns fatores como baixa molhabilidade, propriedades de dissolução lenta, altas doses, ótima absorção na porção superior do trato gastro intestinal, etc (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

2.3 TIPOS DE COMPRIMIDOS

Atualmente conta-se com uma gama diversificada de comprimidos de diversas finalidades e processos. Alguns tipos, a saber:

Comprimidos convencionais: São comprimidos obtidos por compressão sem revestimento especial. Possuem várias formas e tamanhos e, normalmente, sua formulação constitui-se além dos princípios ativos, diversos excipientes, como: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes e outros adjuvantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Comprimidos revestidos: Os revestimentos dos comprimidos podem ser de vários materiais, como açúcar ou polímeros. Os revestimentos em comprimidos possuem diversas funções que serão explicadas posteriormente, tais como: dirigir ou controlar a liberação, proteção contra diversos fatores (umidade, luz, ar) e até

mesmo para melhorar a estética e mascarar o sabor dos comprimidos (PRISTA *et al.*, 2003).

Comprimidos de compressão múltipla: São comprimidos preparados submetendo-os a mais de uma compressão. O resultado pode ser um comprimido com múltiplas camadas ou um comprimido dentro de outro, sendo o interno o núcleo e a porção externa, o invólucro. Este tipo de comprimido é preparado com múltiplas compactações de uma mesma formulação. Inicialmente, uma parte da fórmula é compactada em uma matriz e, posteriormente se vai adicionando outras partes desse material, na mesma matriz, que são compactadas a cada adição, de modo a formar duas ou três camadas, dependendo do número de adições. Em geral, cada camada ou parte da fórmula, contém princípio ativo diferente, por razões de incompatibilidade, liberação controlada ou simplesmente para ter uma aparência exclusiva de suas múltiplas camadas. Geralmente, cada camada possui uma cor diferente para que sejam distintas. Na preparação de comprimidos com um núcleo interno são necessários equipamentos especiais para colocar o comprimido já existente dentro da matriz para que seja submetido a uma segunda compressão com material de enchimento que envolverá esse núcleo (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Comprimidos mastigáveis: Os comprimidos mastigáveis (cuja desintegração é suave e rápida quando são mastigados ou dissolvidos na boca) desprendem uma substância cremosa de manitol especialmente flavorizada e colorida. São particularmente indicados para as formulações pediátricas e são empregados na preparação de multivitamínicos. São usados também para antiácidos e medicamentos antiflatulência e são preparados por compressão (FERREIRA, 2002).

Comprimidos efervescentes: São preparados por compressão de sais efervescentes em forma de grânulos ou de outras substâncias que liberam gases quando entram em contato com a água. Os comprimidos alcalinizantes-analgésicos são efervescentes para promover a rápida desintegração e solução quando colocados em água. Seu processo produtivo é mais complexo, uma vez

que a umidade relativa do ambiente deve ser rigorosamente controlada, bem como as punções diferenciadas (PRISTA *et al.*, 2003).

Comprimidos bucais ou sublinguais: Normalmente são comprimidos planos ou ovais, destinados a dissolver na cavidade da boca (comprimidos bucais) ou sob a língua (sublinguais), sendo absorvidos pela mucosa oral. São indicados para absorção de fármacos que são destruídos pelo suco gástrico e/ou são mal absorvidos no trato gastrointestinal. Os comprimidos bucais (como os de progesterona) são preparados para se desintegrarem ou dissolverem-se lentamente, enquanto os destinados ao uso sublingual (como os de nitroglicerina) diluem-se imediatamente, para produzir os efeitos com maior rapidez (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

O processo de obtenção de comprimidos é denominado de compressão, sendo que, através da compressão da mistura dos componentes da formulação, é possível se obter comprimidos que podem ser variadas formas e tamanhos (diâmetro e altura) (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

A compressão é dada através de um equipamento denominado compressora, que é uma máquina capaz de exercer grande pressão para compactar o material (que pode estar sob a forma de pó ou granulado – este obtido através de granulação via seca ou úmida), com matrizes e punções (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

As compressoras são equipamentos robustos e de grande peso com diversas capacidades (dependendo do número de punções), selecionados de acordo com o tipo de comprimido a ser fabricado e com a velocidade de produção desejada (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

A via de administração medicamentosa mais utilizada é a via oral, que corresponde á aproximadamente 90% de todas as formas de administração de fármacos. E, a forma farmacêutica via oral mais utilizada e difundida é a de comprimidos (cerca de 80% das formas farmacêuticas sólidas comercializadas atualmente ocorrem na forma de comprimidos) (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

3. REVESTIMENTO

Revestimento é uma operação de revestimento ou cobertura de comprimidos na qual se utilizam materiais inertes como o açúcar ou polímeros filmógenos que conferem aos comprimidos revestidos propriedades gastro-solúveis, gastro-resistentes ou entero – solúveis e que quando aplicados sobre a superfície do comprimido formam uma camada ou fina película de revestimento com finalidades diversas para o uso farmacêutico (CALLIGARIS, 1991).



Figura 1 – Visualização da camada de revestimento de um comprimido.
Fonte:(www.almapal.com.br).

O processo de revestimento de comprimidos possui diversas finalidades e objetivos, tais como:

- Proteção do princípio ativo contra a exposição destrutiva a agentes externos

Alguns agentes físicos externos (umidade, oxigênio, luz, dióxido de carbono) podem reagir com comprimidos, causando reações químicas irreversíveis, como a oxidação e formação de produtos secundários. A camada de revestimento forma uma barreira física contra estes agentes externos (MANO; MENDES, 1999).

A Nifedipina, por exemplo, sofre ação actínica (pela luz), alterando sua estrutura molecular em função do tempo de exposição. Já as vitaminas são altamente oxidáveis e a cobertura do revestimento evita sua oxidação (HOGAN, 1995).

- Mascarar eventuais sabores ou odores desagradáveis de alguns fármacos

Alguns fármacos apresentam sabor e odor característicos desagradáveis ao paladar humano, tornando mais difícil sua ingestão. É o caso das sulfonamidas, cloroanfenicol, sais de quinino, beladona, tetraciclina, metionina, barbitúricos e muitos outros (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

- Melhorar o aspecto do comprimido

Algumas cores próprias dos fármacos ou de alguns excipientes não são agradáveis ou possuem aparência de material alterado (como por exemplo, opoterápicos, sais orgânicos de Fe^{2+}). Igualmente, ao se misturar grânulos de diferentes cores em formulações complexas, teremos um comprimido apresentando pontos de diferentes cores (como por exemplo, o polivitamínico, que apresenta a cor amarela da riboflavina, a cor branca de excipientes, tiamina, nicotiamida e a cor marrom, proveniente do extrato de fígado em pó). O revestimento nesse caso proporciona um aspecto homogêneo e coloração mais aceitável (CALLIGARIS, 1991).

- Isolamento de substâncias incompatíveis

Às vezes, uma mesma forma final pode conter substâncias que são incompatíveis entre si. É possível, em alguns desses casos, separar os ingredientes com o isolamento dos fármacos (exemplo: microgrânulos ou separar um fármaco no núcleo e o outro na cobertura) (LOPES; LOBO; COSTA, 2006).

- Possibilitar o uso de substâncias agressivas à mucosa gástrica

Podemos citar o exemplo do hexilresorcinol, que é cáustico e, portanto, não se pode permitir seu contato com a mucosa bucal. Nesse caso, o revestimento deste é vital para que o mesmo possa ser administrado (HOGAN, 1995).

- Obter biodisponibilidade programada

Os comprimidos gastro-resistentes permitem, mediante revestimento

adequado, que os comprimidos resistam ao suco gástrico, o que é importante não só para proteger o medicamento de eventuais alterações pelo ácido clorídrico e a pepsina do estômago como também proteger a mucosa gástrica de um medicamento agressivo (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Exemplos:

- a) Evitar incompatibilidade química ou fisiológica com o suco gástrico (hormônios, antibióticos e preparadores enzimáticos);
- b) Proteger a mucosa gástrica da ação de medicamentos (sais de ferro, emetina, salicilatos);
- c) Colocar o medicamento na concentração útil, no local da ação (vermífugos, anti-sépticos e antibióticos de ação intestinal). (CALLIGARIS, 1991).

A liberação de substâncias ativas pode ser programada para obter-se uma liberação de fármacos em função do tempo e das necessidades, evitando ingerir a forma farmacêutica em períodos curtos, para manter os níveis constantes do fármaco no sangue (exemplo: furosemida) (PRISTA *et al.*, 2003).

- Aumentar o rendimento

O processo de revestimento final promove uma característica lisa e isenta de pó á forma final, o que permite que deslizem com facilidade nas canaletas, guias e sistemas de alimentação, assim como melhora o rendimento das máquinas de embalagem promovendo um melhor fechamento das embalagens (vedação do blíster, por exemplo) (VIANA *et al.*, 2006).

- Identificar o medicamento

O formato e a cor não são guias seguros para a identificação dos medicamentos. Várias circunstâncias de identidade aconselham o revestimento colorido (por exemplo, toda vez que um fármaco tiver várias apresentações de distintas concentrações, todas com o mesmo nome comercial, o emprego de cores diferentes ajuda a evitar erros posológicos que podem vir a ocorrer); idêntico critério é utilizado quando existe uma apresentação pediátrica e outra adulta

(CALLIGARIS, 1991).

- Facilitar a administração

A superfície suave e deslizando de uma drácea ou comprimido revestido permite que o mesmo seja deglutido facilmente. Uma cor atrativa também favorece seu marketing (THOMPSON, 2006).

3.1 DESVANTAGENS EM RELAÇÃO À FORMA FARMACÊUTICA NÃO REVESTIDA

O processo de revestimento é uma etapa adicional ao processo produtivo de um medicamento e, por isso, o uso de filmes de revestimento não deve ser indiscriminado já que ele representa um acréscimo de custo ao produto. Assim sendo, a implantação do processo de revestimento á cadeia produtiva de um fármaco gera a necessidade de investimentos consideráveis para aquisição de equipamentos, mão de obra especializada, aquisição de matérias-primas específicas para o revestimento, controle de qualidade e inventário. Dessa forma, ele deve ser utilizado sempre que necessário, quando, por exemplo, as vantagens de sua utilização forem maiores do que o custo agregado (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Algumas desvantagens da aplicação de revestimento em relação á forma farmacêutica não revestida:

- Custo alto do processo;
- Aquisição de matérias-primas específicas do processo de revestimento;
- Aumento do tempo total do processo produtivo;
- Necessidade de equipamentos sofisticados e especializados;
- Normas de seguranças e mão de obra especializada (CALLIGARIS, 1991).

3.2 TIPOS DE REVESTIMENTOS

Há quatro tipos de revestimento, o convencional com açúcar (drágeas): neste tipo de revestimento é utilizado açúcar como agente de revestimento principal. Este sistema é realizado em cinco fases (camada de isolamento, subcobertura ou espessamento, alisamento, coloração e polimento), o que confere ao método enorme tempo de processo exige técnicos altamente experientes, dificulta validação de processo e originam comprimidos com o dobro do tamanho e peso inicial (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Por película: sua principal característica é a aplicação de polímeros (naturais ou sintéticos) originando assim comprimidos de fina camada e de aspecto mais uniforme. Além de ser mais funcional, é um método rápido onde se obtém comprimidos resistentes á destruição por abrasão, de aspecto elegante que podem ser coloridos e que aumentam no máximo até 4% de seu peso inicial; (CALLIGARIS, 1991).

Eletrostático: método raro que segue os fundamentos da pintura a seco ou eletrodeposição (CALLIGARIS, 1991).

Por compressão: método caro que consiste em aplicar camadas nos comprimidos com o uso de máquinas de compressão adequadas. O método se baseia em um núcleo que é centrado na matriz. Em seguida, capas de excipientes são aplicadas (tanto na parte inferior quanto na superior), sendo vedadas através da força de compressão (PORTER; BRUNO; JACKSON, 1990)

4. REVESTIMENTO POR PELÍCULA

O revestimento por película é atualmente o método mais empregado na indústria farmacêutica. De forma simplificada, o revestimento pelicular se diferencia do revestimento convencional (drágeas) por três fatores principais: tipo de agente de revestimento e excipientes utilizados, espessura da camada de revestimento e processo de revestimento (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Os comprimidos revestidos por película possuem inúmeras vantagens em relação aos comprimidos revestidos com açúcar (drágeas) (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

As vantagens são:

- Redução do tempo de cobertura;
- Redução do custo de materiais e mão de obra;
- Não requer sub-coberturas ou coberturas isolantes;
- Maior durabilidade e resistência a rupturas;
- Permite identificação dos comprimidos (quando utilizado punções com gravações);
- Fornece proteção à luz, ar e umidade;
- Não interfere no tempo de desintegração do comprimido;
- Possui apresentação elegante;
- Permite o uso de soluções não aquosas e aquosas;
- Permite intervenção no perfil de dissolução do comprimido;
- Possibilita automação do processo;
- Permite pequeno aumento de peso (2 a 4%) quando comparado com o revestimento clássico de açúcar (20 a 50%).
- O revestimento de comprimidos por películas envolve diversos fatores importantes que serão discutidos a seguir:
- Fatores relacionados á formulação da solução de revestimento (polímeros e outros excipientes);

- Propriedades dos núcleos á serem revestidos;
- Fatores inerentes ao processo de revestimento;
- Equipamentos utilizados (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

4.1 FATORES RELACIONADOS Á COMPOSIÇÃO DA SOLUÇÃO DE REVESTIMENTO

As soluções de revestimento são aquelas utilizadas no processo de revestimento de comprimidos. Diversas são as opções de escolha da composição da solução de revestimento. Os polímeros, e também todos os outros excipientes são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

Apesar de serem bastante diversificadas, as formulações de solução de revestimento são constituídas basicamente pelos seguintes componentes:

Quadro 1 – Excipientes utilizados no revestimento de comprimidos.

TIPO DE EXCIPIENTE	DEFINIÇÃO	EXEMPLOS
Plastificante	Usado como componente de soluções de película de revestimento, para diminuir a temperatura de transição vítrea do polímero e também para ampliar a disseminação da cobertura sobre os comprimidos, glóbulos e grânulos.	Dietil ftalato TEC Glicerina
Solvente volátil	Agente usado para dissolver e permitir que os outros componentes se espalhem sobre o comprimido, enquanto possibilita a rápida evaporação. O solvente pode ser aquoso ou não aquoso.	Água isopropanol Álcool etílico Acetona
Agente de brilho para comprimidos	Usado para dar um brilho atraente aos comprimidos revestidos sem a necessidade de polimento.	Cera branca Cera de carnaúba

Agente opacificante	Usado para proporcionar revestimento opaco aos comprimidos, ou ainda, pode ser usado em associação com corantes a fim de proporcionar um “fundo branco” ao pigmento.	Dióxido de titânio
Agente de revestimento (polímero)	Usado para revestir comprimidos, formando um filme ao redor do mesmo.	Eudragit® (ácridometacrílico)
Antiespumante	Usado para evitar a formação de espuma em uma solução de revestimento.	Simeticone
Corantes	Usado para conferir coloração ao revestimento.	Óxido férrico Corante laca azul
Edulcorantes, flavorizantes e aromas	Usado para ampliar a aceitação do comprimido pelo paciente, artifício de marketing.	Sacarina Aroma de baunilha

Fonte: (Adaptação de FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Destes, os excipientes que fornecem maior interferência em uma solução de revestimento são: polímeros para revestimentos, plastificantes, solventes e cargas/ pigmentos. Apenas estes serão discutidos de forma mais aprofundada a seguir.

4.2 POLÍMEROS PARA REVESTIMENTO

Há certas propriedades e características que um agente filmógeno deve possuir. Tais características são:

- Solubilidade e permeabilidade necessárias para a finalidade da formulação.
- Não possuir sabor, odor e cor;
- Ser solúvel no solvente selecionado para a preparação;
- Estável á luz, calor, ar, umidade e ao substrato a ser revestido;
- Não alterar suas propriedades com o envelhecimento;
- Produzir uma película contínua, uniforme e de bom aspecto;

- Compatível com os demais excipientes a serem utilizados na formulação;
- Possuir facilidade de aplicação, não ser pegajoso;
- Ser atóxico, inerte fisicamente e quimicamente;
- Resistência mecânica;
- Capaz de ligar-se á pigmentos, cargas e aditivos;
- Não cobrir as gravações dos comprimidos (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

4.2.1 Critérios para Seleção de Polímeros

Os polímeros e também os demais excipientes presentes na formulação da solução de revestimento, são selecionados primeiramente, de acordo com a formulação a ser empregada e também de acordo com a finalidade da formulação (como por exemplo, liberação controlada de fármacos, proteção do comprimido contra fatores externos, marketing, etc.). A escolha do polímero pode ser dependente também das propriedades inerentes ao princípio-ativo, como solubilidade, permeabilidade, desintegração e dissolução (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

Além dos fatores inerentes á formulação e finalidade da mesma, alguns fatores de escolha são devidos á própria característica físico-química do polímero (natureza química dos monômeros, do processo e da técnica de preparação do polímero, do peso molecular, que depende das condições de polimerização para cada monômero, e da estrutura macromolecular). Assim como permeabilidade, propriedades de superfície como hidrofiliçidade, lubrificação, lisura, energia de superfície, adesão, solubilidade e temperatura de transição vítrea (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

As propriedades de superfície como hidrofiliçidade, lubricidade, uniformidade e energia de superfície determinam a biocompatibilidade com tecidos e sangue, além das propriedades físicas influentes como durabilidade,

permeabilidade e degradabilidade. (LAMIM, 2006).

As propriedades físicas dos polímeros estão relacionadas à resistência das ligações covalentes, à rigidez dos segmentos na cadeia polimérica e à resistência das forças intermoleculares (MANO; MENDES, 1999).

Dependendo do mecanismo de liberação, o pH do polímero também pode ser uma importante propriedade. Quando o fármaco deve ser liberado em um pH específico (ou seja, no trato gastrointestinal ou no colon), polímeros não iônicos não podem ser usados porque eles são pH-independentes. Para alguns comprimidos revestidos o pH é neutro para evitar a interação entre o polímero e o fármaco. Em outras aplicações, a liberação mais uniforme do fármaco por todo trato gastrointestinal, que apresenta valores de pH diferentes dependendo da localização, é favorecida (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

A escolha do polímero também depende de sua processabilidade e estabilidade térmica (SATTURWAR *et al.*, 2003).

4.2.2 Polímeros Derivados da Celulose

A celulose é um polímero natural linear, composta por unidades glicosídicas, as quais se encontram unidas por ligação β (1 \rightarrow 4).” Tais anéis glicosídicos possuem como sítios reativos: uma hidroxila primária em C6 e duas hidroxilas secundárias em C2 e C3. (Vide figura 2) (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Os diversos derivados da celulose são obtidos através de substituições ocorridas nestas posições (SATTURWAR *et al.*, 2003).

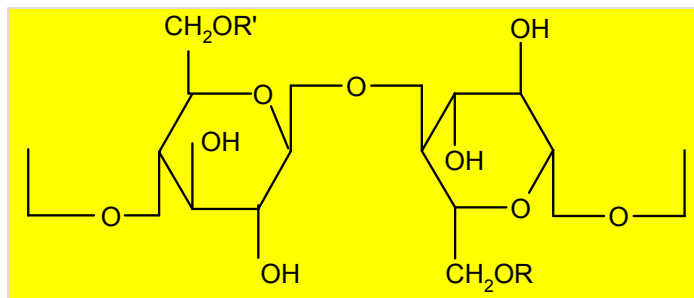


Figura 2 – Fórmula estrutural das unidades de repetição que dão origem aos polímeros derivados da celulose. Fonte: Adaptação de (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Dependendo da substituição realizada a partir do polímero original, obtêm-se diversas subvariações de polímeros, dotados de características específicas desejadas (FERREIRA; VILLANOVA ,2006).

Por exemplo, controlando-se o peso molecular do grupo substituinte, pode-se obter éteres de celulose com diferentes graus de viscosidade. O controle no grau de substituição, isto é, no número de grupos hidroxílicos substituídos, pode fornecer éteres de celulose com diferentes características de solubilidade em água ou outros solventes de uso farmacêutico (SATTURWAR *et al.*, 2003).

Os principais tipos de polímeros derivados de celulose podem ser sumarizados no quadro nº2 , os mesmos serão discutidos individualmente:

Quadro 2 – Principais polímeros derivados da celulose.

Nome Químico	Nome Comercial	Apresentação	Característica	Substituinte R'	Substituinte R
Etilcelulose	Aquacoat Etoceel Surelease	Dispersão aquosa / Pó	Insolúvel em água e muito solúvel em solventes orgânicos	H	CH ₂ CH ₃
Hidroxietilcelulose	Natrosol Cellosize	Pó	Insolúvel em água e muito solúvel em solventes orgânicos	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
Hidroxipropil celulose	Klucel	Pó	Solúvel em água e outros solventes orgânicos. Filme pegajoso	CH ₂ CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH(OH)CH ₃
Hidroxipropilmetil celulose	Sepifilm Metocel HG Pharmacoat Hipromelose	Pó	Solúvel em água e outros solventes orgânicos	CH ₃	CH ₂ CH(OH)CH ₃
Acetofalato de Celulose	CAP Aquateric	Pó	Insolúvel em água e solúvel em alguns solventes orgânicos	C ₆ H ₅ COH COOH	CH ₃ CO
Carboximetil Celulose sódica		Solúvel em água	Solúvel em água e Insolúvel na maioria dos solventes orgânicos	OCH ₂ CH ₂ OONa	OCH ₂ CH ₂ OONa
Metilcelulose	Opadry OY-D Metocel A15 LV Metocel MC	Pó	Solúvel em água e outros solventes orgânicos	H	CH ₃

Fonte: (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

- Hidroxipropilmetilcelulose, HPMC

Um dos derivados da celulose mais usados (desde o início dos anos de 1960) como retardante da liberação de fármacos, em formulações orais, é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Esta ampla utilização de matrizes de HPMC deve-se à existência de grande variedade deste polímero, que se classifica de acordo com a sua viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes (grupos metoxila e hidroxipropila) (LOPES; LOBO; COSTA, 2006).

O método de obtenção deste polímero derivado da celulose é feito através da reação primeiramente entre a celulose (previamente tratada em meio alcalino) e o cloreto de metileno (para introduzir grupos metóxi) e, posteriormente, com óxido de propileno com a finalidade de introduzir grupos éter propilenoglicol (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

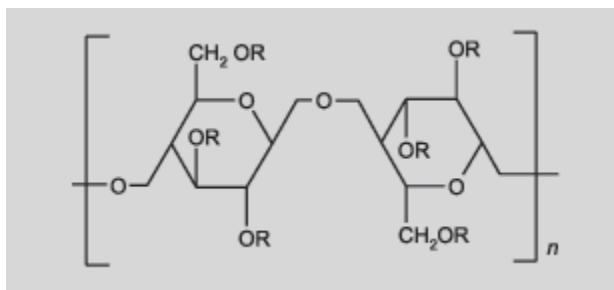


Figura 3 – Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Fonte: (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel depende das características físico-químicas, como a massa molecular, o grau de substituição e a viscosidade (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

A hidroximetilcelulose é atualmente comercializada em diversas viscosidades. Suas principais características e vantagens são: (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

- Solubilidade em solventes aquosos, orgânicos ou meio gastro-intestinal.
- Não compromete a desintegração do comprimido e a biodisponibilidade do fármaco;

- É inodoro e não apresenta sabor;
- Possui elasticidade e resistência mecânica á fratura;
- É estável á luz, calor, ar e umidade;
- Compatível com corantes e demais excipientes;
- Pode ser utilizado também como agente de brilho na formulação (LOPES; LOBO; COSTA, 2006).
- Natureza não-toxica e não iônica;
- Capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas;
- Preparação rápida, simples e econômica;

Uma de suas desvantagens é a tendência á formação de pontes, preenchendo assim campos de gravações nos comprimidos. Este fenômeno ocorre quando o polímero em questão é utilizado sozinho. Este problema pode ser resolvido misturando-se o HPMC com outros polímeros. (FERREIRA, 2006).

Há outras desvantagens do HPMC em relação aos polímeros acrílicos: Polímeros como HPMC, EC e PVP possuem altas temperaturas de transição vítrea limitando sua utilização. Já os polímeros acrílicos são amorfos e apresentam baixa temperatura de transição vítrea (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

O HPMC apresenta incompatibilidades com alguns agentes oxidantes. E, devido à sua natureza não iônica, pode precipitar na presença de íons orgânicos e metálicos. (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

- Metiletilhidroxixelulose

Este polímero possui estrutura idêntica á hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e, portanto, possui propriedades semelhantes ao HPMC. Seu método de obtenção se dá através da reação entre a celulose previamente tratada em meio alcalino com cloreto de metileno e, posteriormente, com óxido de etileno (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

A metiletilhidroxixelulose é solúvel em poucos solventes orgânicos e está presente no mercado em variadas viscosidades. Porém, a HPMC é mais amplamente utilizada quando comparada á este polímero. (MANO; MENDES, 1999).

- Etilcelulose

A etilcelulose é um polímero praticamente insolúvel em água. Isto se deve ao seu alto grau de substituição e, por isso, este polímero não é utilizado sozinho e, sim em associação com substâncias solúveis em água (como por exemplo, a HPMC) a fim de se formarem filmes pouco solúveis em água (um exemplo de seu uso é no caso de comprimidos revestidos de liberação controlada) (CALLIGARIS, 1991).

Este polímero é obtido pela reação entre o cloreto ou sulfato de etila com a celulose dissolvida em hidróxido de sódio. O seu grau de substituição é que determina a viscosidade da mesma (Atualmente, o mercado oferece a etilcelulose em diferentes viscosidades) (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

A etilcelulose: é solúvel em grande variedade de solventes orgânicos, é estável às condições variadas ambientais, é atóxica, não possui odor, sabor ou cor (LAMIN ,2006).

Os filmes de etilcelulose não plastificados são quebradiços e necessitam de substâncias que alterem essas propriedades de forma a conseguir-se uma formulação aceitável. A Universidade de Purdue têm desenvolvido dispersões de polímeros em meio aquoso usando etilcelulose. Estes sistemas de pseudolatex são composições com um teor elevado de sólidos, viscosidade reduzida e que possuem propriedades de revestimento bastante diferentes das soluções mais comuns da etilcelulose. O material é comercializado pela FMC Corporation com o nome de “Aquacoat” (COSTA; LOBO, 1999).

- Hidroxipropilcelulose (H.P.C)

Este polímero possui solubilidade em meio gastrointestinal, em solventes orgânicos polares e é solúvel em água apenas se a mesma estiver abaixo de 40 ° C sendo, portanto insolúvel em água acima de 45 ° C. A hidroxipropilcelulose forma filmes muito flexíveis e é bastante adesivo á medida que o mesmo vai secando á partir de sua solução. Por isso, este polímero é mais adequado quando utilizado em subvestimentos não sendo utilizado para revestimentos com coloração ou de brilho (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

Normalmente, a HPC é utilizada em conjunto com outros polímeros para melhorar suas características próprias (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

- Carboximetilcelulose sódica

A Carboximetilcelulose sódica (CMC-Na) é um polímero aniônico facilmente dispersível em água formando soluções claras e coloidais, porém, é praticamente insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, como a acetona, etanol, éter e tolueno (FERREIRA, 2002).

Este polímero é obtido através da reação entre a celulose sódica com o sal sódico do ácido monocloroacético. A CMC-Na é comercializada sob diversos graus de viscosidade: baixa, média, elevada ou bastante elevada (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Os filmes preparados com o polímero carboximetilcelulose sódica possuem característica quebradiça, porém possuem boa aderência ao comprimido. O filme já parcialmente seco no comprimido possui sensorial adesivo, que pode ser corrigido com ajuda de aditivos (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

É incompatível com alguns componentes em especial, como: goma xantana, ácidos fortes, sais de cálcio e outros metais como alumínio, mercúrio e zinco. Pode complexar alguns fármacos, retardando demasiadamente sua liberação a partir de Forma farmacêutica sólidas (COSTA; LOBO, 1999).

- Acetofalato de Celulose (CAP)

O acetofalato de celulose (CAP) foi desenvolvido por Eastman Kodak em 1940 e, atualmente tem sido bastante utilizado nas indústrias (FERREIRA, 2006).

O CAP é uma celulose na qual cerca da metade dos grupos hidroxilas é acetilada, e cerca de um quarto é esterificada com um dos dois grupos ácidos sendo que o ácido ftálico e o grupo ácido remanescente estão livres (ROWE; SHESKEY; WELLER.2003).

Este polímero pode ser obtido através da reação parcial entre o anidrido ftálico e o acetato éster de celulose contendo entre 21,5 a 26% de grupos acetila (C₂H₃O) e de 30 a 36% de grupos ftalila (C₈H₅O₃) (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

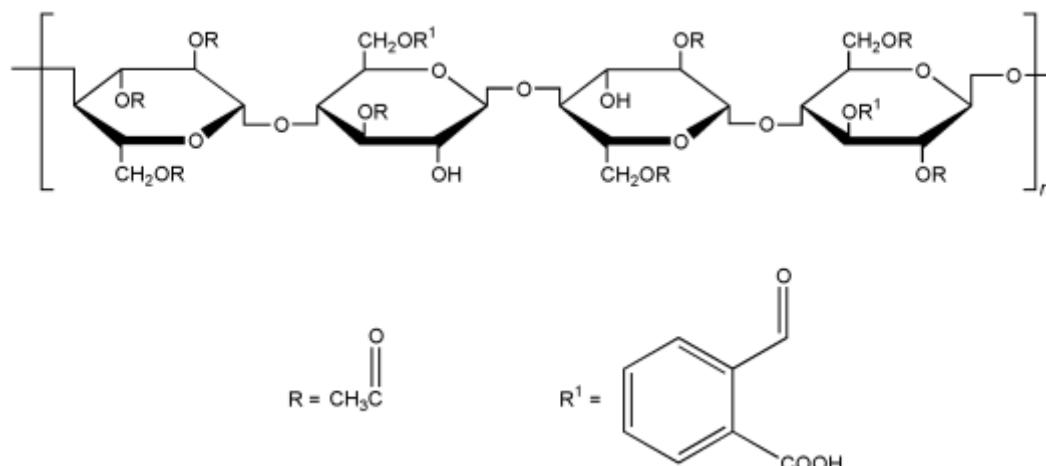


Figura 4 – Estrutura química da acetoftalato de celulose (CAP). Fonte: (LAMIM, 2006).

O CAP é praticamente insolúvel na água, porém, é possível emulsioná-lo utilizando-se um tensoativo adequado, álcool, hidrocarbonetos clorados e não clorado, e em tolueno (FERREIRA, 2006).

Algumas características específicas do CAP são:

- Solubiliza-se apenas em soluções de pH acima de 6,0 (uma vez que grupos carboxilas ficam ionizados por neutralização e tornam-se solúveis no meio, permitindo então a liberação imediata dos fármacos revestidos (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).
- Retarda a absorção de fármacos (LAMIN, 2006).
- É higroscópico e relativamente permeável à umidade e aos meios gástricos em comparação a outros polímeros entéricos (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2003).

Seus filmes são quebradiços, porém, com a adição de plastificantes a resistência à água é aumentada, tornando o filme de revestimento mais flexível e, portanto, menos quebradiço (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Se permanecer em condições ambientais adversas (altas temperaturas e umidade) pode ocorrer uma hidrólise lenta do CAP com um resultante aumento do conteúdo de ácido livre, da viscosidade e do odor de ácido acético (FERREIRA, 2006).

O CAP apresenta algumas incompatibilidades com: sulfato ferroso, cloreto férrico, nitrato de prata, citrato de sódio, sulfato de alumínio, cloreto de cálcio, cloreto de mercúrio, nitrato de bário, acetato básico de chumbo e agentes oxidantes fortes. É potencialmente incompatível com fármacos ou excipientes que apresentam grupos funcionais ou natureza básica (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

4.2.3 - Polímeros Derivados Acrílicos e Metacrílicos

Hoje em dia, cada vez mais os polímeros acrílicos e metacrílicos vêm sendo empregados na área farmacêutica. Isto se deve à grande diversidade de copolímeros que podem ser obtidos através de diferentes combinações de monômeros e co-monômeros, originando polímeros de diferentes propriedades (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Tais polímeros são largamente empregados e constituem uma classe de importantes excipientes principalmente devido à sua natureza multifuncional, propriedades únicas e biocompatibilidade. Os grupos funcionais ligados à cadeia carbônica principal do polímero conferem á estes polímeros variadas características. (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

A estrutura química básica dos derivados acrílicos e metacrílicos pode ser observado na figura a seguir:

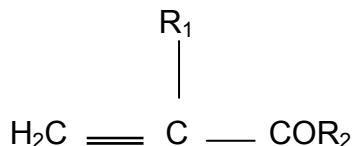


Figura 5 - Estrutura química básica dos derivados acrílicos e metacrílicos.
Fonte: (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

A diferença entre os acrilatos e os metacrilatos se dá pela substituição do hidrogênio do primeiro carbono, por um grupamento metila no segundo carbono (FERREIRA, 2006).

A ausência de grupamentos metila confere características hidrofóbicas nos derivados acrílicos, resulta em sua maior reatividade e hidrofiliidade quando comparados aos derivados metacrílicos (LAMIN, 2006).

Os diversos substituintes do ácido acrílico e metacrílico podem ser visualizados através do quadro a seguir:

Quadro 3 - Grupos substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos.

Nome químico	R ₁	R ₂
Ácido Acrílico	H	OH
Ácido Metacrílico	CH ₃	OH
Metilacrilato	H	O - CH ₃
Metilmetacrilato	CH ₃	O - CH ₃
Butilcianoacrilato	CN	O - C ₄ H ₉
Butilmetacrilato	CH ₃	O - C ₄ H ₉
Etilacrilato	H	O - C ₂ H ₅
Hidroxietilmetacrilato	CH ₃	O-(CH ₂) ₂ - OH
Acrilamida	H	NH ₂

Fonte: (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Devido à presença do grupo metil no ácido metacrílico, este é um ácido fraco (pKa 4,66) sendo, portanto, insolúvel em água, exceto aqueles carboxilados que são solúveis em pH neutro ou alcalino. Os grupos ésteres presentes nos ésteres polimetacrílicos são estáveis ao ataque hidrolítico por ácido ou bases diluídas (COSTA; LOBO, 1999)

Os principais polímeros derivados acrílicos e metacrílicos podem ser observados no quadro abaixo. Os mesmos serão discutidos de forma mais profunda a seguir.

Quadro 4 - Principais derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos.

Nome químico	Nome Comercial	Apresentação	Solubilidade / Permeabilidade	Plastificante recomendado
Copolímero aminoalquil metacrilato	Eudragit®E-100	Granulado	Solúvel em suco gástrico até pH 5,0. Em pH > 5,0 intumescem e tornam-se permeáveis.	Não é necessário
Copolímeros do ácido metacrílico Tipo A	Eudragit®L-100	Pó	Solúveis nos fluidos intestinais em pH > 6,0.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Copolímeros do ácido metacrílico Tipo C	Eudragit® L-100-55 EudragitL-30D	Pó Dispersão Aquosa	Solúveis nos fluidos intestinais em valores de pH a partir de 5,5.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Copolímero do ácido metacrílico Tipo B	Eudragit®S	Pó	Solúvel em pH acima de 7,0.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Copolímero metacrilato de amônio Tipo A	Eudragit®RL Eudragit®RL 30 D	Pó	Filmes de alta permeabilidade.	Trietilcitrato e Polietilenoglicol
Copolímero metacrilato de amônio Tipo B	Eudragit®RS	Pó	Filmes de baixa permeabilidade.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Éster Metacrílico (Neutro)	Eudragit®NE 30D	Dispersão aquosa	Filmes de média permeabilidade.	Não é necessário

Fonte: Adaptação de (CALLIGARIS, 1991).

Os diferentes tipos de derivados de ácido acrílico e metacrílico podem ser escolhidos ou utilizados baseados em uma série de fatores e aplicações, como: propriedades físico-químicas, objetivo farmacotécnico a ser alcançado e técnica a

ser empregada no processo produtivo da preparação farmacêutica (FERREIRA, 2006).

Devido á grande variação de derivados de ácidos acrílicos e metacrílicos (Eudragit®) estes serão discutidos de acordo com suas funções e aplicações:

-REVESTIMENTO PROTETOR

Uma série de princípios ativos necessita de um revestimento de proteção a fim de aumentar sua estabilidade e, ainda, melhorar suas propriedades mecânicas. Apenas uma fina camada de polímero pode ser altamente eficaz para esta finalidade. Além disso, o revestimento de função protetora pode isolar o comprimido de agentes externos (calor, umidade, luz, etc), mascarar sabor e odores desagradáveis de alguns componentes da formulação, melhorar o aspecto do comprimido, etc. Há três tipos de polímeros derivados do ácido acrílico e metacrílico (Eudragit®) que se encaixam nesta categoria: Eudragit ® E 12,5, Eudragit® E 100 e o Eudragit® E PO (ZHU, 2002).

Este tipo de polímero é o mais indicado em aplicações de finalidade protetora.

A diferença entre estes três polímeros é que o Eudragit ® E 12,5 é a solução orgânica do Eudragit® E 100 e o Eudragit® E PO é o pó micronizado do Eudragit® E 100 (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).

Estes três tipos de polímeros se dissolvem apenas no estômago (pH específico), e não na boca, devido ao ambiente ácido.

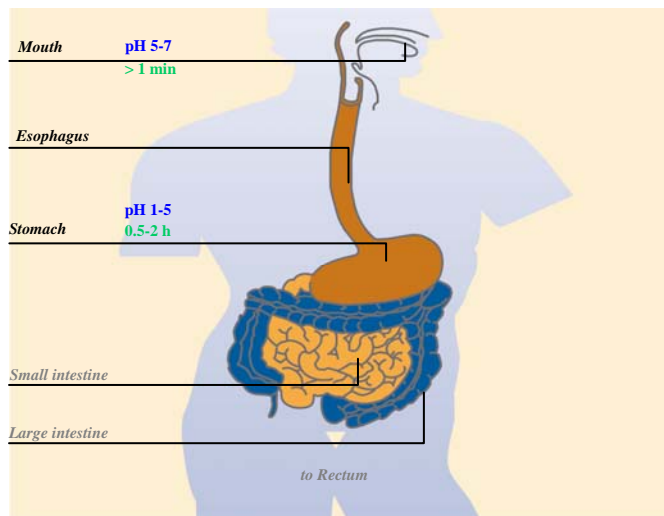


Figura 6 – (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

As vantagens desta classe em relação aos demais polímeros são:

- Baixa viscosidade;
- Grande capacidade de associação com pigmentos;
- Boa adesão;
- Podem ser processados em qualquer tipo de equipamento para revestimento (drageadeira convencional ou de tambor perfurado, leito fluidizado, etc);
- A energia consumida durante o processo é reduzida, uma vez que este tipo de polímero requer baixas temperaturas (aproximadamente 25-35 °C) e baixa pressão de ar para atomização (1 to 1.5 bar);
- Polímero muito flexível;
- Está presente na forma orgânica (Eudragit® E 100) ou aquosa (Eudragit® EPO);
- Devido á enorme flexibilidade inerente ao filme deste polímero, partículas revestidas podem ser comprimidas sem danos ao revestimento das mesmas;
- Solúvel em ácido;
- Baixo ganho de peso (ZHU, 2002).

O Eudragit® E 100 é um copolímero catiônico baseado no dimetilaminoetil metacrilato e em ésteres metacrílicos neutros. Sua estrutura química é a seguinte

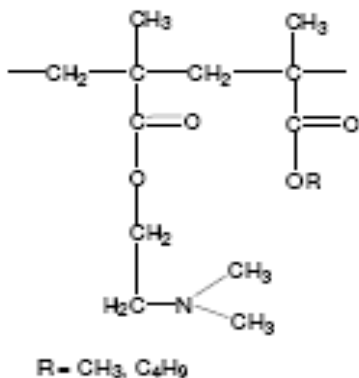


Figura 7 – Fórmula estrutural Eudragit® E 100. Fonte: (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

O Eudragit® EPO, por ser um pó micronizado, possui 90% do tamanho das partículas menores que 315 µm.

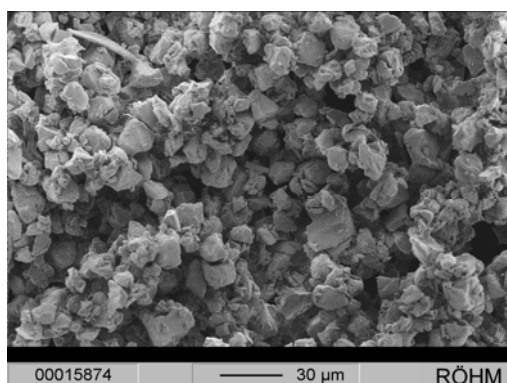
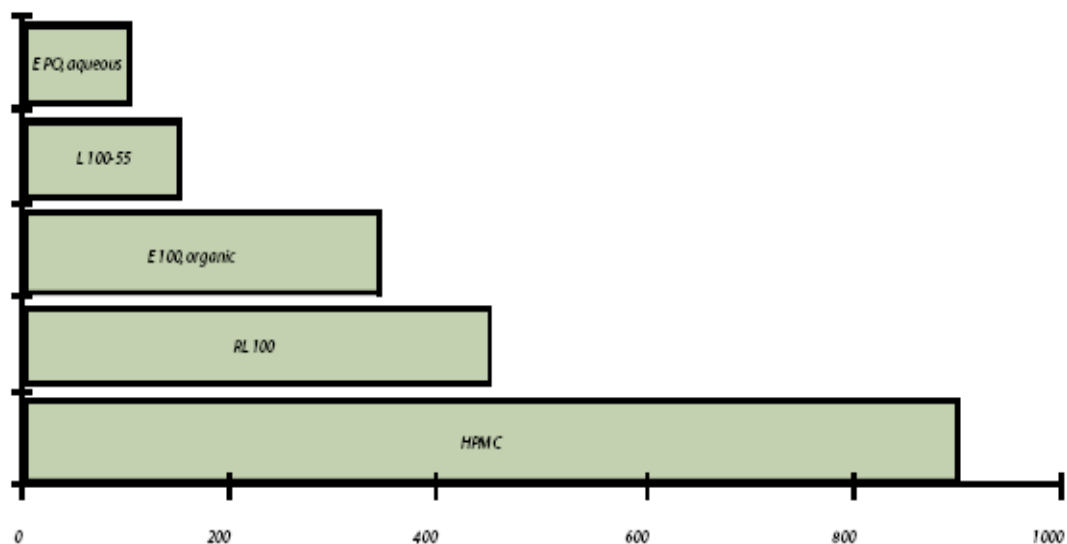


Figura 8 – Vista microscópica do tamanho das partículas do Eudragit® E PO. Fonte: (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

Uma das características específicas do Eudragit® EPO é a baixa permeabilidade ao vapor de água, quando comparado aos demais polímeros

normalmente utilizados com a finalidade protetora, como mostra o gráfico 1 (RIOS, 2005).

Gráfico 1 – Comparação da permeabilidade ao vapor de água (g água/ m²*d), em comprimidos revestidos com camada de 0,025 mm.



Fonte: (RIOS, 2005).

Como mencionado anteriormente, o EUDRAGIT® E é um copolímero catiônico com uma amina terciária como grupo funcional (dimetilaminoetilmetacrilato). Ele se torna hidrossolúvel uma vez que forma-se sal com ácidos, sendo, portanto, um revestimento gastrosolúvel. Estes filmes são solúveis em pH menores que 5 e são permeáveis em pH acima de 5 (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Em geral, não apresentam incompatibilidades com nenhum fármaco, porém, deve-se considerar a possibilidade de formação de sal no caso de fármacos com características aniônicas (RIOS, 2005).

Esta classe de polímeros pode ser processada juntamente com outros excipientes, como polietilenoglicol, lactose, HPMC, HPC, celulose microcristalina ou outras substâncias hidrossolúveis com o objetivo de alcance da permeabilidade desejada (RIOS, 2005).

Uma das vantagens do uso do EUDRAGIT® E é a não necessidade do uso de plastificantes, já que este polímero é suficientemente elástico (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

A Aplicação de 1 mg de polímero / cm² corresponde a uma espessura de filme de aproximadamente 7-8mm. Revestimentos baseados em EUDRAGIT® E, mesmo quando aplicados em grossas camadas fornecem desintegração rápida em ambiente ácido (RIOS, 2005).

O quadro a seguir mostra as quantidades necessárias (em mg/cm²) para diferentes polímeros em aplicações de revestimento com finalidade protetora: (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995), (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

Quadro 5 - Quantidades de polímero (em mg/cm²) necessárias para revestimento protetor com finalidade de selamento, cosmética, mascarar sabor e proteção contra umidade.

EUDRAGIT® grade	E PO, aqueous	L 30 D-55 L 100-55	RL 30 D
Sealing	0.5 - 1	0.5 - 1	0.5 - 1
Cosmetic	1	1	1
Taste masking	1 - 2	max. 1	max. 1
Moisture protection	2 - 10	max. 1	max. 1

Fonte: (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995), (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

-REVESTIMENTO GASTRO-RESISTENTE

Muitos princípios ativos irritam o estômago devido a suas próprias características químicas. Há ainda, uma série de ativos que sofrem interações químicas em ambiente ácido ou se tornam menos ativos após interação com enzimas gástricas. Nestes casos, os copolímeros aniônicos do ácido metacrílico

devem ser utilizados com a função de proteção entérica e controlar a liberação do fármaco no seu sítio na porção gastrintestinal que lhe é específica. (CALLIGARIS, 1991).

Os copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit®) mais indicados para este tipo de revestimento são: EUDRAGIT® L, EUDRAGIT® S, EUDRAGIT® FS. (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).

Os copolímeros aniônicos de ácido metacrílico Eudragit® L, Eudragit® S e Eudragit® FS, possuem grupos carboxílicos. Os revestimentos entéricos (gastroresistentes) com estes polímeros liberam o ingrediente ativo na faixa de pH compreendida entre 5,5 e 7, permitindo um alvo de liberação que vai do intestino menor até o cólon. Dois fatores são preponderantes no mecanismo de liberação do ativo: a espessura do filme de revestimento e as características de solubilidade do princípio ativo em condições fisiológicas (PRISTA *et al.*, 2003).

As vantagens desta classe em relação aos demais polímeros em são:

- Estão disponíveis sob a forma de dispersão aquosa, pó ou solução orgânica;
- Podem ser aplicados em formas sólidas convencionais, como comprimidos e cápsulas ou ainda, em partículas pequenas;
- Podem ser utilizados como solução granulante em grânulos, pellets ou comprimidos de liberação controlada.
- Podem ser processados em qualquer tipo de equipamento para revestimento (drageadeira convencional ou de tambor perfurado, leiteo fluidizado, etc) (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).
- A principal diferença entre estes três tipos de polímeros consiste no pH de liberação como mostra o quadro 6: (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).

Quadro 6 – Comparação da estrutura química e pH de dissolução dos Eudragit® L, Eudragit® S e Eudragit® FS e suas sub-formas.

EUDRAGIT® Polymers:	Chemistry:	Dissolution ≥ pH:
L 30 D-55, L 100-55	Methacrylic acid, Ethyl acrylate	5.5
L 100, L 12,5	Methacrylic acid : Methyl methacrylate = 50 : 50	6.0
S 100, S 12,5	Methacrylic acid : Methyl methacrylate = 30 : 70	7.0
FS 30 D	Methacrylic acid, methyl acrylate, methyl methacrylate	7.0

Fonte: (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).

A dissolução destes filmes ocorre com o aumento do pH, devido ao grupamento de ácido carboxílico:

Liberação no duodeno: O EUDRAGIT® L 100-55 ou a dispersão aquosa EUDRAGIT® L 30 D-55 dissolvem a partir de pH 5,5. Suas vantagens são: revestimento entérico efetivo e estável com rápida dissolução na região superior do intestino menor (ZHU, 2002).

Liberação no jejuno ao íleo: O EUDRAGIT® L dissolve em pH a partir de 6,0. A mistura de EUDRAGIT® L com EUDRAGIT® S promove um filme de revestimento que dissolve em uma faixa de pH compreendida entre 6,0 e 7,0. Suas vantagens são: granulação de princípios ativos na forma de pó para liberação controlada (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

Liberação no cólon: EUDRAGIT® S e EUDRAGIT® FS 30 D dissolvem em pH 7,0. Sua vantagem consiste em uma liberação segura até o cólon. (ZHU, 2002).

Todos estes polímeros podem ser misturados de forma a alcançar uma liberação perfeita, conforme o desejado (MANO; MENDES, 1999).

Na figuras 9 e 10 é possível visualizar as diferenças nas estruturas químicas entre o EUDRAGIT® FS 30 D (relação de grupos carboxilas livres para grupos ésteres é de 1:10), EUDRAGIT® L 100-55 (relação de grupos carboxilas livres para grupos ésteres é de 1:1), EUDRAGIT® S (relação de grupos carboxilas livres para grupos ésteres é de 1:2) e o EUDRAGIT® L 30 D-55 (relação de grupos

carboxilas livres para grupos ésteres é de 1:1) (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).

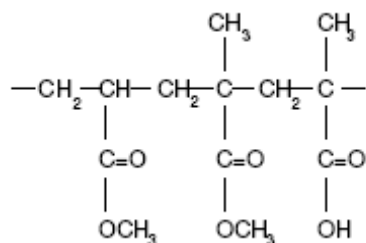


Figura 9 – Estrutura química do EUDRAGIT® FS 30 D. Fonte: (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

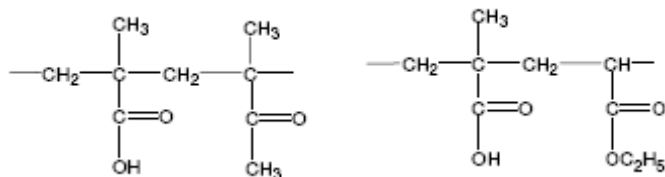


Figura 10 – Estrutura química do EUDRAGIT® L 100 e L30D respectivamente. Fonte: (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

No caso do EUDRAGIT® L 30 D-55, EUDRAGIT® L 100-55 e soluções orgânicas de EUDRAGIT® L 100 e EUDRAGIT® S 100 é necessário a adição de 10 a 20% de agentes plastificantes (como o trietilcitrate, polietilenoglicol e propilenoglicol) para ocorrer a redução da temperatura de transição vítrea do filme polimérico. Quantidade esta baseada em substância seca. Já o EUDRAGIT® FS 30 D é um polímero flexível, e, portanto, não requer o uso de plastificantes (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995)

- REVESTIMENTO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Há princípios ativos que, em muitos casos necessitam de uma liberação controlada independentemente do pH dos fluidos gastrointestinais. Por isso, seus mecanismos de ação baseiam-se na difusão. Para estes casos em específico há três tipos de polímeros que podem ser utilizados: EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® RS e EUDRAGIT® NE (ZHU, 2002).

O Eudragit® RL pode ser usado na preparação de formas farmacêuticas que necessitem de liberação retardada (retard) do fármaco, independente do pH do trato gastrointestinal (TGI) ou na preparação de revestimentos de rápida desagregação. Os tipos RS e NE são também empregados em formulações retard pH independentes, sendo que, o NE pode ser usado como substância formadora de matrizes estruturais para liberação prolongada do fármaco(FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Os polímeros Eudragit ® RL e Eudragit® RS são copolímeros metacrílicos com o trimetilaminoetil metacrilato como grupo funcional (ZHU, 2002).

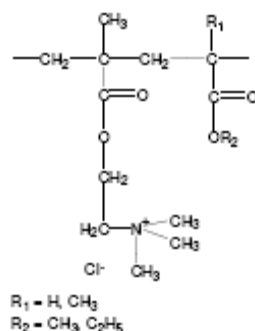


Figura 11 - Estrutura química do EUDRAGIT® RL e RS. Fonte: (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

Suas vantagens consistem em otimizar a liberação controlada misturando o EUDRAGIT® RL com RS em diferentes proporções, além de ser adequado para a estrutura de matrizes de liberação (ZHU, 2002).

O EUDRAGIT® RL possui a relação de amônio quartenário para grupo

éster neutro de 1:20. O EUDRAGIT® RS possui a relação de amônio quartenário para grupo éster neutro de 1:40. Uma vez que o grupo amônio quartenário determina a permeabilidade e solubilidade do filme. O EUDRAGIT® RL forma filmes mais permeáveis (por conter mais desse grupo). EUDRAGIT® RS, por sua vez, é menos permeável e possibilita um retardamento notável na liberação da droga (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

Já o Eudragit ® NE é um polímero metacrílico neutro baseado em etil acrilato e metil metacrilato.

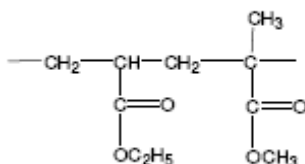


Figura 12 - Estrutura química do EUDRAGIT® NE 30 D. FONTE: (PILLAI; PANCHAGNULA, 2000).

Suas vantagens são: grande flexibilidade (por isso, não é necessário o uso de plastificantes), adequado para uso de matrizes, o perfil de dissolução do fármaco pode ser ajustado variando-se a espessura da camada de revestimento. Por ser o mais flexível, é recomendado para revestimento de partículas que serão comprimidas. O EUDRAGIT® NE 30 D forma filmes insolúveis em água (GUNDER; LIPPOLD; LIPPOLD, 1995).

4.2.4 - Polímeros Derivados Vinílicos

- Polivinilpirrolidona ou Povidona (PVP)

A povidona é um polímero sintético constituído a partir de monômeros de 1-vinil-2-pirrolidona. O grau de polimerização dá origem a um conjunto de materiais com várias massas moleculares (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

O PVP é formado por múltiplas cadeias de vinilpirrolidonas.

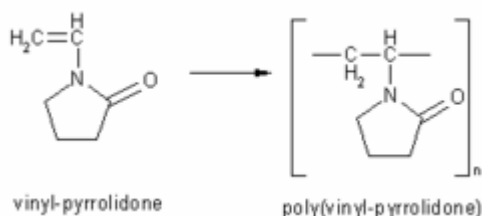


Figura 13 - Estrutura química do PVP. Fonte: (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Atualmente, o PVP é comercializado segundo sua viscosidade (nomeado de acordo com seus valores de K), que se dá por sua vez de acordo com a massa molecular média da estrutura em questão (VIANA *et al*, 2006).

Quadro 7 – Diferentes tipos de PVP, de acordo com suas massas moleculares/viscosidades

Nome comercial	Massa molecular
K-15	10.000
K-30	40.000
K-60	160.000
K-90	360.000

Fonte: (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

O PVP é muito solúvel em solventes orgânicos, água e nos meios gastrointestinais. Porém, é capaz de formar algumas ligações cruzadas entre si ou com outras substâncias, denominadas de “cross-linking” capaz de produzir filmes gastro-resistentes. Uma vez seco, os filmes de PVP são brilhantes, resistentes e transparentes, porém, o PVP pode melhorar a dispersão de corantes em soluções (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

Uma das desvantagens é a formação de filmes pegajosos e higroscópicos, sendo necessário, portanto, de cuidados maiores durante a secagem dos núcleos para que os mesmos não grudem entre si. Este problema pode ser amenizado

utilizando-se plastificantes ou associando-se á outros polímeros (CALLIGARIS, 1991).

- Acetofalato de Polivinilo (PVAP)

O acetofalato de polivinilo (PVAP) é um polímero obtido através ftalato anidro, acetato de sódio e álcool polivinílico parcialmente hidrolizado. Sua solubilidade depende do pH. É comercializado como sistema gastro-resistente (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Quadro 8 – Polímeros derivados vinílicos.

Nome Químico	Nome Comercial	Apresentação
Polivinilpirrolidona (PVP)	Plasdone Kollidon	Pó
Acetato de Polivinilo	Rhodopas	Solução
Aceto-ftalato de polivinila	Opadry-OY-A Coateric	Pó Pó e dispersão aquosa

Fonte: (CALLIGARIS, 1991).

4.2.5. Polietilenoglicóis

Os polietilenoglicóis são obtidos pela reação entre o etilenoglicol e o óxido de etileno na presença de hidróxido de sódio á temperatura e pressão elevadas (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

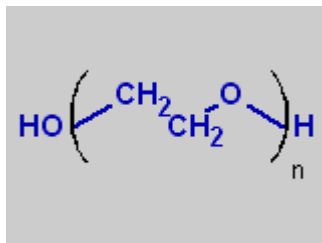


Figura 14 - Estrutura química do polietilenoglicol. Fonte: (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Esta classe possui solubilidade restrita á alguns solventes orgânicos e são solúveis em água e no trato gastrointestinal (CALLIGARIS, 1991).

Há uma variedade grande de massas moleculares entre a classe dos polietilenoglicóis, os de massa molecular baixa (200 a 600): são líquidos e são utilizados como agentes plastificantes, já os de massa molecular alta (900 a 8000): são brancos, cerosos. São utilizados em associação á outros polímeros para revestimento de comprimidos (VIANA *et al*, 2006).

Os filmes formados á partir de polietilenoglicóis são higroscópicos, lisos, duros e são sensíveis á temperaturas elevadas (CALLIGARIS,1991).

4.3 PLASTIFICANTES

Os plastificantes são normalmente líquidos de alto ponto de ebulição, poliméricos, ou de baixo peso molecular que interagem com os polímeros filmógenos, alterando propriedades físicas e mecânicas pelo aumento da mobilidade das cadeias poliméricas. Melhora a formação do filme, facilitando a distribuição no substrato e aumentando a flexibilidade com redução da quebra do filme durante e após o processo de revestimento (FERREIRA, 2006).

Os plastificantes promovem a diminuição da força tensil e o aumento da flexibilidade dos filmes. A adição de plastificantes é primordial para um eficiente revestimento (SATTURWAR *et al.*, 2003).

A plastificação de um polímero pode-se dar de duas formas: plastificação interna onde ocorre uma modificação química (copolimerização) do polímero inicial, obtendo-se um polímero dotado de características mais adequadas ou plastificação externa esta mais comumente utilizada que consiste na adição de um agente plastificante á solução de revestimento que possui a capacidade de alterar a flexibilidade, força tensil e as propriedades adesivas do filme (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Um fator muito importante no revestimento de comprimidos por películas é a temperatura de transição vítrea (T_g) que pode ser descrito como a temperatura ou faixa de temperatura no qual o polímero sofre mudanças físicas, alterando a mobilidade macromolecular do polímero. Os plastificantes possuem a capacidade de diminuir a temperatura de transição vítrea do polímero (PORTER; BRUNO; JACKSON, 1990)

Á medida que o solvente é removido, a maioria dos solventes tendem a empacotar-se em arranjos tridimensionais, tal como favos de mel. A escolha do plastificante depende da capacidade desse material para solvatar o polímero e alterar as interações entre as cadeias do mesmo. Quando os plastificantes são usados na proporção correta em relação ao polímero, estes materiais conferem flexibilidade ao polímero por libertarem a rigidez de suas cadeias (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Portanto, se a temperatura de transição vítrea de um determinado polímero for superior á temperatura ambiente, este se comporta como vidro (duro, inflexível e frágil) (CALLIGARIS, 1991).

Como o plastificante diminui a temperatura de transição vítrea do polímero, este torna o mesmo forte, flexível e resistente á atrito mecânico. Por exemplo, o cloreto de polivinila é um polímero inflexível, com $T_g = 80^\circ\text{C}$. Após a adição de um plastificante, (ftalato de dioctila) seu T_g diminui para 50°C . (CALLIGARIS, 1991).

O tipo de plastificante e sua proporção deve ser determinada para se alcançar as propriedades desejadas no polímero. É importante considerar que o plastificante também gera algumas interferências á solução de revestimento devido á sua viscosidade, como na permeabilidade do filme, adesividade,

flexibilidade, solubilidade, sabor, toxicidade, interação com outros componentes da fórmula e na estabilidade do filme. (LAMIM, 2006).

A seleção do plastificante depende de diversos fatores, como tipo de polímero (o polímero e o plastificantes devem estar parcialmente dissolvidos ou, pelo menos serem miscíveis), solvente (o plastificante deve ser solúvel no sistema de solvente utilizado), processo a ser utilizado (pois alterações na velocidade de secagem e uso de temperaturas elevadas podem levar á alterações na função dos plastificantes), excipientes (a presença de dióxido de titânio e alguns outros aditivos podem influenciar na formação do filme) e núcleo (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

A concentração de um polímero plastificante é expressa de acordo com o polímero que necessita ser plastificado. As concentrações de plastificantes podem variar de 1 a 50% na fórmula. (LAMIM, 2006).

Geralmente usa-se uma parte de plastificante para dez partes de polímero (CALLIGARIS, 1991). Sugere o uso de 0,5 a 2,0% de plastificante na fórmula de revestimento final. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Há alguns polímeros que não requisitam a adição de agentes plastificantes devido á própria característica flexível do mesmo.

Alguns exemplos de plastificantes são apresentados no Quadro 9:

Quadro 9 – Principais plastificantes utilizados.

Nome Químico do Plastificante	Solubilidade
Propilenoglicol	Água e Solventes polares
Etilenoglicol	
Polietilenoglicol	
Glicerina	
Triacetato de Glicerina (Triacetina)	
Monoglicerídeos acetilados	Solventes orgânicos
Álcool etílico	
Espermacete	

Óleo de rícino	
Família dos Citratos	
Acetil Tributíl Citrato	Solvente orgânico
Acetil Trietil Citrato	Água: 0,72 g/100 mL
Trietil Citrato	Água: 6,5 g/ 100 mL
Família dos Ftalatos	
Dibutilftalato	Solventes orgânicos
Dietilftalato	

Fonte: (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

4.4 SOLVENTES

A principal função de um sistema de solventes é a de dispersar e dissolver o polímero e demais excipientes em uma solução de revestimento e, dessa forma, permitir que a solução se espalhe sobre a superfície do revestimento. No caso das soluções de revestimento, o solvente deve ser, antes de mais nada, volátil, possibilitando que o polímero seja aderido ao comprimido já que deve permitir rápida evaporação durante o processo (já que os comprimidos são revestidos através do jateamento da solução) tornando-o eficiente e veloz. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Um solvente deve possuir as seguintes características:

- Capacidade de dissolver e dispersar o polímero e os demais componentes da solução de revestimento, há dificuldade, porém de se diferenciar uma solução verdadeira de uma solução de macromoléculas dispersas – para isso há equações que auxiliam na escolha dos solventes, como a equação de Hildebrand e Scott (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).
- Pequenas quantidades de polímeros (2 a 10%) não devem originar sistemas excessivamente viscosos (UHRICH *et al*, 1999).
- O solvente deve ser incolor, inodoro, sem sabor, atóxico, inerte, econômico e não inflamável (THOMPSON, 2006).

- Deve se volatilizar rapidamente (LAMIN, 2006).
- Não deve possuir impacto ambiental (UHRICH *et al*, 1999).

Antes da dissolução, o solvente deve penetrar na massa do polímero. Após, formará um gel que rapidamente deverá se desintegrar e formar uma solução. O solvente escolhido deverá apresentar favoráveis fatores termodinâmicos, cinéticos e voláteis (PORTER; BRUNO; JACKSON, 1990)

Cada vez mais as indústrias farmacêuticas estão dando preferência aos solventes aquosos. Apesar dos solventes de base aquosa adicionarem maior tempo ao processo, devido á baixa volatilidade, os solventes orgânicos são mais dispendiosos e são tóxicos ao operador e ao meio ambiente. Além do mais, geralmente são inflamáveis e explosíveis. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Os solventes mais utilizados (isolados ou em associação) são: água, etanol, metanol, isopropanol, clorofórmio, acetona, metilacetona e cloreto de metileno (VIANA, 2006).

4.5 CORANTES

Os corantes são utilizados primariamente para fins estéticos ou para identificação dos comprimidos. Porém, em algumas circunstâncias, os corantes podem alterar certas propriedades dos filmes de revestimento (POTER; BRUNO; JACKSON, 1990)

Os corantes utilizados na indústria farmacêutica são classificados em duas categorias: pigmentos solúveis ou insolúveis. Uma das características principais que um corante deve possuir é a sua forma em pó bastante fino, uma vez que se o corante apresentar cristais de diferentes tamanhos e formas entre si, produzirá uma suspensão de pigmentos não homogênea e poderá até manchar os comprimidos a serem revestidos. Por isso, é obrigatório moer os pigmentos a serem utilizados (através de um moinho) antes dos mesmos serem aplicados (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

A concentração dos pigmentos em uma solução de revestimento varia de acordo com a tonalidade desejada (de 0,01% para tonalidades claras até 2,0% para tonalidades muito escuras). Dentre os corantes mais utilizados estão os materiais inorgânicos (como os sais de ferro), naturais (clorofila, ácido carmínico, etc), vernizes e lacas de alumínio (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Atualmente, alguns fornecedores oferecem a possibilidade de compra de suspensões de pigmentos já prontas, de diversas tonalidades (como o Eudracolor® ou Opaspray®).

4.6 OPACIFICANTES

Os agentes opacificantes são substâncias inorgânicas que são utilizadas nas soluções de revestimento para auxiliar na obtenção da cor desejada (conferem um fundo branco ao comprimido) e para melhorarem o revestimento. Portanto, os agentes opacificantes podem proporcionar um revestimento branco ou, ainda, mascarar a cor do comprimido. Na prática, é necessária uma menor quantidade de corante quando o agente opacificante é utilizado na fórmula. O agente opacificante mais utilizado é o dióxido de titânio. Outros opacificantes são: silicatos (talco, aluminossilicato), carbonatos (carbonato de magnésio), sulfatos (sulfato de cálcio), óxidos (óxido de magnésio) e hidróxidos (hidróxido de alumínio) (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

4.7 FATORES RELACIONADOS AO NÚCLEO A SER REVESTIDO

Os comprimidos a serem revestidos devem possuir certas características físicas adequadas, tais como:

Resistência ao atrito: Para que sejam revestidos, os comprimidos passam por um stress e abrasão significativas. Isto se deve ao próprio processo de revestimento, no qual os comprimidos ficam deslizando no tambor ou bacia de revestimento e, com isto, há atrito entre os próprios comprimidos e entre os

comprimidos e o equipamento. Portanto, para se revestir um comprimido, este deve possuir resistência mecânica e não lascas (GULIAN; FARRELL; STEFFENINO, 2007).

Superfície adequada: As superfícies dos comprimidos não podem estar quebradas e devem ser lisas, pois o revestimento pelicular se adere em toda a superfície exposta do comprimido e, qualquer imperfeição do comprimido será revestida também (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Forma adequada: O melhor formato de um comprimido para se revestir é o esférico (curvos), pois, esta forma permite o rolamento dos comprimidos dentro do equipamento com uma mínima interação e contato entre eles e, conseqüentemente, os mesmos não aderem entre si. Já os comprimidos planos (cúbicos) ao se molharem com a suspensão de revestimento possuem a tendência de se aderirem entre si devido á tensão superficial e acúmulo da suspensão de revestimento nas faces planas e, ao secarem, permanecem grudados. Portanto, quanto mais convexa for a superfície, menor a possibilidade de aderência entre os comprimidos (PRISTA *et al.*, 2003).



Figura 15 – Diversos formatos de comprimidos. Fonte: (CALLIGARIS, 1991).

Altura: A altura dos comprimidos e o raio de curvatura influem na quantidade do material a ser incorporado. Quanto mais espesso o comprimido, mais frágil ele é, além de mais dificuldade e lentidão ao processo de revestimento (CALLIGARIS, 1991).

Natureza química: a natureza química dos comprimidos depende das substâncias que os constituem. Se o comprimido possuir componentes

hidrofóbicos em sua superfície, estes serão difíceis de “molhar” e aderirem o revestimento. Porém, este problema pode ser resolvido adicionando-se tensoativo á formulação que reduzem a tensão superficial da composição do revestimento e melhoram a adesão do mesmo (UHRICH *et al*, 1999).

4.8 MECANISMOS DE REVESTIMENTO

Os comprimidos são revestidos com película por meio de irrigação ou aspersão da solução sobre os mesmos, em um equipamento denominado drageadeira. Há diversos tipos de drageadeira, mas, de forma simplificada, podemos citar a drageadeira convencional e a drageadeira de tambor perfurado (esta mais utilizada atualmente), ambas serão discutidas mais adiante (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

A volatilidade do solvente possibilita que a película se fixe no comprimido rapidamente (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

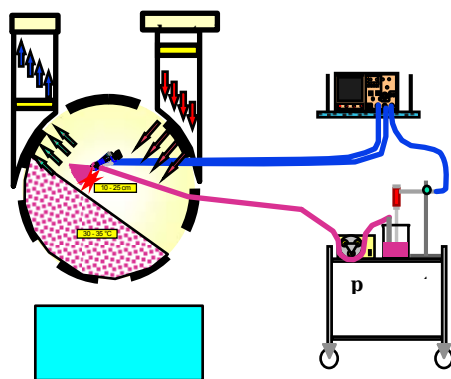


Figura 16 - Esquema do processo de revestimento. Fonte: (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

Como já mencionado anteriormente, devido aos custos dos solventes voláteis usados no processo de revestimento e ao problema da liberação de agentes potencialmente tóxicos na atmosfera, ao alto custo dos sistemas de recuperação de solventes e seu potencial para explosão, as indústrias

farmacêuticas preferem o uso de soluções com bases aquosas para o revestimento. Porém, um dos maiores problemas das bases aquosas é a lenta evaporação em comparação com as soluções para revestimento com solventes orgânicos voláteis (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Para se iniciar o processo de revestimento é necessário primeiramente aquecer os comprimidos para que, quando a solução de revestimento os atingir, estes estejam a uma temperatura ideal para que o solvente evapore e forme o filme (o polímero deve atingir a temperatura de transição vítrea). Para isso, as drageadeiras possuem um sistema de insuflação de ar (ar de entrada) onde é possível se controlar a temperatura do mesmo e, dessa forma, é possível aquecer os comprimidos (CALLIGARIS, 1991).

A temperatura de entrada do ar é ajustada no painel de comando e varia de acordo com cada tipo de polímero a ser aplicado. Durante este aquecimento prévio, o tambor deve estar em movimento, porém a uma velocidade baixa para que os comprimidos não sofram estresse e desgastem. Portanto, as bacias/ tambores de revestimento podem girar em torno de seus próprios eixos e, a velocidade de rotação pode ser ajustada de acordo com o desejado. A rotação do tambor é um fator essencial ao revestimento, visto que, dessa forma, os comprimidos ficam em constante movimento e, assim, os mesmos não se aderem entre si e formam um leito apropriado. As maiorias das drageadeiras possuem haletas na parte interna do tambor/ bacia, o que promove a movimentação adequada do leito dos comprimidos, onde os comprimidos que foram recém revestidos vão para a parte inferior do tambor e os comprimidos a serem revestidos vão para a parte superior formando o leito dos comprimidos para receberem a aspensão (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

O ar de entrada que tem a função de secagem do processo deve possuir umidade controlada. O sistema de exaustão da máquina deve ter maior capacidade de eliminação do ar do que de insuflação de ar quente para que não ocorra refluxo dos vapores de solvente aplicado. No ar de exaustão, geralmente há presença de poeira liberada dos comprimidos, restos de solução de revestimento que vão para um filtro de saída (PRISTA *et al.* 2003).



Figura 17 – Esquema de insuflação e exaustão de ar. Fonte: (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

Uma vez atingido a temperatura ideal dos núcleos (a temperatura ideal para o início de aplicação é geralmente determinado através de um termômetro com infravermelho e varia para cada tipo de polímero usado no revestimento), a aplicação da solução de revestimento deve ser iniciada. A solução de revestimento é atualmente aplicada através do bombeamento de uma bomba peristáltica até uma pistola através de uma mangueira de silicone especial. (LAMIN, 2006).



Figura 18 – Foto ilustrativa da parte interior de uma bomba peristáltica
Fonte: (TROVÃO; CACHINEIRO; FILENTI, 1998)

É importante que a pistola esteja posicionada no local correto dentro do tambor (na posição correspondente a $2/3$ do tambor) à uma distância específica

dos comprimidos, uma vez que se a pistola estiver muito distante, o spray de solução não alcançará os comprimidos, pois evaporará antes. Já se o spray da pistola estiver muito perto dos comprimidos não haverá a correta atomização das partículas da solução e poderá resultar na adesão entre os comprimidos (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

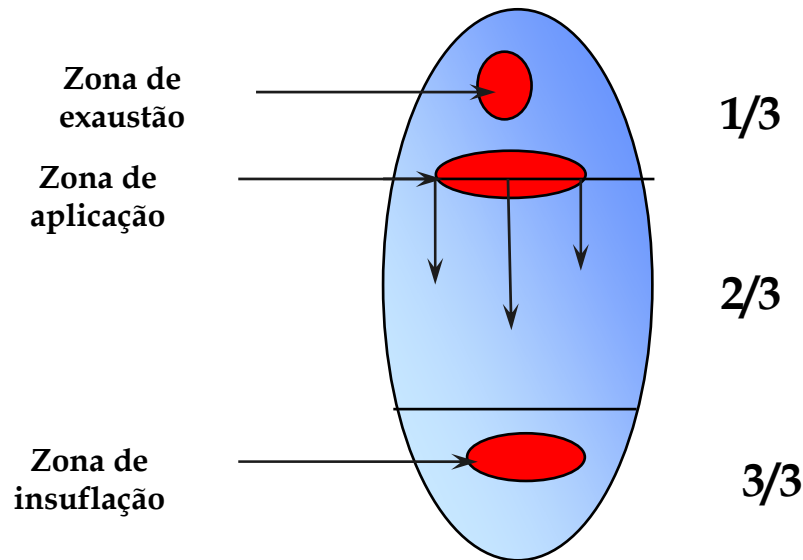


Figura 19 – Esquema de zonas no interior da drageadeira. Fonte: Adaptação de (CALLIGARIS, 1991).

A solução de revestimento é, portanto, aplicada através de uma pistola de aplicação.

De forma simplificada, a solução de revestimento é atomizada graças ao encontro do ar com a solução. É possível, portanto, regular a pressão de ar na pistola (0,5 a 2,0 atm) e, conseqüentemente, o grau de atomização das partículas da solução de revestimento. Quanto mais viscosa for a solução de revestimento, mais atomização das partículas será necessária e, portanto, a pressão de ar da pistola deverá ser maior (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

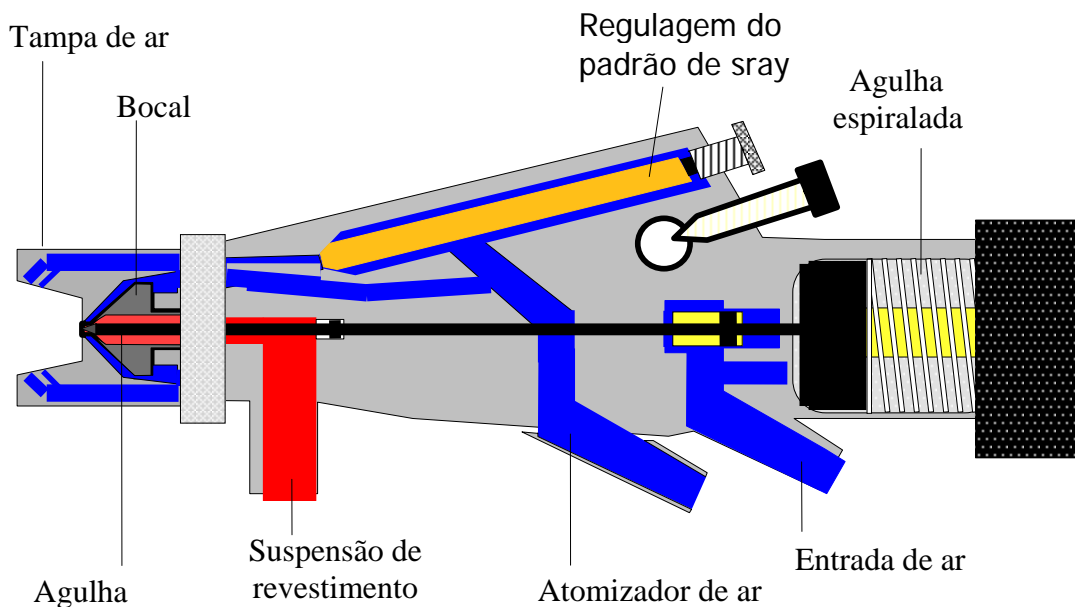


Figura 20 – Esquema do interior da pistola de aplicação. Fonte: Almapal S.A.

¹ (informação informal) Um importante fator no processo de revestimento é a posição do “bico da pistola”, onde este tem que estar de tal maneira a formar um leque horizontal:

- **Modo errado:** Leque na vertical, a superfície que atinge é restrita, o comprimidos ficam um tempo maior exposto ao leque, tendo como conseqüência, comprimidos mais molhados, de difícil secagem, podendo grudar.

¹ Informação fornecida pela – Almapal S.A.

- **Modo correto:** O leque na horizontal, onde a superfície que atinge é ampla e os comprimidos passam rapidamente pela frente da pistola recebendo pouca solução.

A solução de revestimento deve ser mantida em constante agitação durante toda a aplicação da mesma. Para isso, utilizam-se geralmente agitadores pneumáticos. (LAMIN, 2006)

Os principais parâmetros durante o processo são:

- Velocidade de rotação do tambor;
- Velocidade de aplicação de solução de revestimento;
- Temperatura de entrada de ar;
- Pressão da pistola;
- Pressão do ar de entrada (LAMIN, 2006)



Figura 21 – Esquema do processo de revestimento. Fonte: (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998).

Estes parâmetros variam a cada produto e um adequado controle destes resultará em um bom revestimento.

Conforme ocorre a rotação do tambor, os comprimidos vão passando em frente à pistola de aplicação (leque de suspensão) e recebendo aos poucos a solução de revestimento. Se os parâmetros forem mantidos durante todo o processo, realizando os devidos ajustes necessários durante o processo é possível chegar ao final e obter um revestimento uniforme. Um cuidado importante é durante a aplicação da solução de revestimento, que deve ser sempre em

pequenas quantidades para que a camada de revestimento fique homogênea (PORTER; BRUNO; JACKSON, 1990).

Após a aplicação de toda a solução de revestimento, deve-se proceder à secagem e resfriamento dos comprimidos alterando a velocidade de rotação do tambor (para evitar desgaste), temperatura de entrada e pressão do ar (LUCAS; MONTEIRO; SOARES, 2001).

4.9 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

A maioria dos processos de revestimento utiliza um destes três tipos de equipamentos:

- **Sistema da bacia convencional**

É constituída por turbinas ou bacias de metal (geralmente de aço inoxidável) montada a um ângulo determinado sobre uma base fixa. Esta bacia gira em torno de seu próprio eixo horizontal através de um motor. A insuflação de ar é realizada através de tubos direcionados para o interior da bacia (sob o leito dos comprimidos) e a exaustão é realizada também através de tubos á frente da bacia. Pode-se aplicar a solução de revestimento manualmente ou através de aspersão por pistolas (este último muito melhor, uma vez que promove maior homogeneidade e rapidez ao processo) (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).



Figura 22 – Sistema de bacia convencional. Fonte: (UHRICH *et al.*, 1999).

- **Sistema de bacia perfurada:**

Por possuir inúmeras perfurações em seu tambor, permite que a secagem dos comprimidos seja mais rápida, o sistema de saída de ar (junto com solvente) seja eficaz e ainda não acumula resíduos de pó dos comprimidos. Há diversos tipos de drageadeiras deste sistema, como Accela-Cota e Hi-Coater, onde o ar de secagem é direcionado para a bacia e obrigado a passar através do leito dos comprimidos, sendo eliminado através dos orifícios do tambor. Há também o sistema Driacoater, onde o ar de entrada é introduzido através de defletores ocultos e perfurados localizados na parte interna do tambor e a exaustão do ar é feita pela parte posterior do tambor. O sistema mais recente e consiste na no ar quente ser direcionado para o tambor e ser obrigado a passar através dos comprimidos, saindo através de um tubo de exaustão. Em todos os casos, a solução ou suspensão de revestimento é aplicada através da aspersão das pistolas dentro do tambor (ZHU, 2002).



Figura 23 – Tambor perfurado em escala piloto. Fonte: (www.almapal.com.br)

- **Sistema de leito fluido:**

Consiste basicamente em de uma câmara em forma de coluna, onde ocorre um fluxo ascendente de ar, onde os comprimidos ficam suspensos. A solução de revestimento é aplicada através de pistolas (ZHU, 2002).



Figura 24 – Foto leito fluidizado. Fonte: (www.almapal.com.br.)

5. PRINCIPAIS FALHAS NO REVESTIMENTO

As variações da formulação e das condições de processamento podem dar origem a defeitos de qualidade inaceitáveis no revestimento. A origem desses defeitos e suas causas prováveis podem ser:

Adesão e remoção de material: A sobremolhagem ou um excesso de adesividade do filme faz com que os comprimidos fiquem aderidos entre si ou ao tambor. Durante a secagem, no ponto de contato, uma parte do filme pode permanecer aderida ao tambor ou a outro comprimido, conferindo uma aparência irregular à superfície do comprimido e resultando numa área do núcleo exposta reduzida. Uma redução na velocidade de aplicação do líquido ou, um aumento da temperatura e/ou volume do ar permitem resolver este problema. Uma adesividade excessiva pode ser um indicador de uma má formulação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

Rugosidade: Este é um defeito observado com freqüência quando se aplica o revestimento por aspersão. Algumas das gotículas podem secar muito rapidamente antes de atingirem o leito de comprimidos resultando em depósitos sobre a superfície dos comprimidos, ao invés de gotículas finamente divididas de solução de revestimento. Aproximando o bico da pistola do leito dos comprimidos ou reduzindo o grau de atomização, pode-se reduzir a rugosidade devido ao efeito de secagem por aspersão. A rugosidade da superfície também aumenta com a concentração de pigmentos e a concentração de polímeros na solução de revestimento (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Superfície pouco uniforme (casca de laranja): O espalhamento inadequado da solução de revestimento antes da secagem causa uma aparência de casca de laranja sobre o revestimento, indicando que a aspersão é impedida pela secagem demasiadamente rápida ou pela viscosidade muito elevada dessa solução, problema que pode ser corrigido pela diluição da solução com mais solvente (UHRICH *et al.*, 1999).

Retração e enchimento: Durante a secagem, o filme pode encolher e retrair-se das arestas de uma gravação ou de uma depressão da superfície

resultando em seu preenchimento. Este é um problema originado pela formulação. Aumentando o teor de plastificante ou alterando o plastificante, pode diminuir-se a incidência deste fenômeno. O preenchimento nas gravações do comprimido é provocado pela aplicação de excesso de solução, resultando num filme espesso que enche e estreita o monograma ou a linha de quebra. Além disso, se a solução for aplicada muito rapidamente, pode-se verificar a sobremolhagem do comprimido, o que faz com que o líquido seja retido e encha rapidamente o monograma. O controle específico da velocidade de aplicação do líquido e uma rotação contínua do tambor evita esse preenchimento (THOMPSON, 2006).

Formação de bolhas: Quando o revestimento dos comprimidos necessita de uma secagem final em estufa, uma evaporação do solvente demasiadamente rápida a partir do núcleo e o efeito de temperatura elevada sobre a resistência, elasticidade e adesão do filme pode dar origem à formação de bolhas. Condições de secagem moderadas são adequadas nessas situações (SATTURWAR *et al*, 2003).

Variação de cor: Este defeito pode ser causado por condições de processamento ou formulação. Uma mistura imprópria, um padrão de aspersão irregular e um revestimento insuficiente podem dar origem a variação de cor. A migração de corantes solúveis, plastificantes e outros aditivos durante a secagem pode originar um revestimento com aspecto pouco uniforme ou manchado. O uso de corantes em vernizes elimina a migração dos mesmos. Uma reformulação com plastificantes diferentes e outros aditivos é a melhor forma para resolver as instabilidades do filme provocadas pelos ingredientes (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2000).

Fratura: A fratura ocorre quando a tensão interna no filme excede o seu limite da resistência tensil. A resistência tensil do filme pode ser aumentada pelo uso de polímeros de massa molecular elevada ou por misturas de polímeros. Por outro lado, as tensões internas no filme podem ser minimizadas pelo ajustamento do tipo de plastificante, da sua concentração e do tipo e concentração do pigmento (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2007).

CONCLUSÃO

Os comprimidos representam hoje, a forma farmacêutica mais consumida nos dias atuais. Apesar do processo de revestimento apresentar um acréscimo de etapa na cadeia produtiva, este na verdade, traz diversos benefícios ao produto final desde melhora na estética, proteção do comprimido contra agentes externos e até controle na liberação do ativo no local e tempo adequados representando dessa forma, até um aumento no rendimento final do produto.

O revestimento pelicular é hoje, o mais empregado no processo de revestimento de comprimidos e traz algumas vantagens em relação ao revestimento convencional (drágeas), como por exemplo, redução do tempo de cobertura do comprimido, redução de materiais, mão de obra e ganho de peso dos comprimidos.

Os principais fatores que interferem no revestimento pelicular de comprimidos são: a escolha do polímero a ser empregado e os demais componentes da solução de revestimento, características do núcleo a ser revestido, equipamento empregado e fatores ligados ao próprio processo, como por exemplo, a temperatura aplicada, velocidade de rotação do tambor e a posição do bico da pistola de aplicação. Devido á estes vários fatores, o processo de revestimento requer, acima de tudo, profissionais especializados.

Diversas são as opções no mercado para o uso de polímeros. A tendência atual está sendo a escolha de polímeros que sejam dissolvidos em solventes aquosos devido á vários motivos: custos menores, não liberação de agentes potencialmente tóxicos, não necessidade de recuperação do solvente. Apesar destes motivos, os solventes orgânicos apresentam maior volatilidade e, por isso, representam maior economia ao processo (por torná-lo mais rápido e com menos gasto de energia).

São inúmeras as possibilidades apresentadas pela pesquisa de novos materiais que, ao mesmo tempo inócuos ao corpo humano, apresentam versatilidade e desempenho em sua função de revestir em contenção e proteção o fármaco inserido.

REFERÊNCIAS

ALMAPAL. S/A, **Terceirização**, Leito fluidizado. Disponível em :
<<http://www.almapal.com.br/fotos/leitofluidizado.igp>>. Acesso em: 28. out. 2007.

ALMAPAL. S/A, **Terceirização**, Tambor Perfurado em Escala Piloto. Disponível em:<<http://www.almapal.com.br/fotos/tercerizacao/desenvolvimento.12.igp>>. Acesso em: 08. out. 2007.

ALMAPAL. S/A, **Produtos**, Visualização da Camada de Revestimento de um Comprimido. Disponível em:<http://www.almapal.com.br/fotos/produto1a_smail.ipg>. Acesso em: 15. out. 2007.

ALMAPAL. S/A, **Desenvolvimento**, Esquema do Interior da Pistola de Aplicação. Disponível em:<<http://www.almapal.com.br/fotos/desenvolvimento.2.igp>>. Acesso em: 01. nov. 2007.

ANSEL, H. C. POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L.V. Desenvolvimento e processo de aprovação de novos medicamentos. In:_____. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**, 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. cap. 2 p. 40-81.

BRANDÃO, A. C. C. **Ensaio para Laboratório de Controle da Qualidade e Controle da Produção de medicamentos**. 51 p., 2001. Disponível em: <http://www.boaspraticasfarmaceuticas.com.br/includes/ensaios_lab_medicamentos.pdf>. Acesso em: 25. set. 2007.

CALLIGARIS, D. Revestimento com polímeros químicos. In: _____. **Revestimento de Formas Farmacêuticas Sólidas**, 1. ed. [S.l. s.n], 1991. p. 4-62.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v. 99, n. 4, 1999.

FERREIRA, A.O. **Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica**. 2006. 187f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

FERREIRA, A. O. Comprimidos. In: _____. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2002. cap. 5 p. 233-254.

FERREIRA, A.O.; VILLANOVA, J. **Excipientes e adjuvantes farmacotécnicos**. São Paulo: [s.n.], 2006. p. 135.

GABAS, V.G.S.; CAVALCANTI, O.A. Influência da adição de goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e permeabilidade. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 4, 2003, p. 441-448.

GULIAN, S.; FARRELL, T.; STEFFENINO, R. **Efeitos das condições do processo de revestimento e do tipo de fórmula de revestimento sobre a quantidade e a localização da água em comprimidos revestidos**. Disponível em: <http://www.colorcon.com/pharma/film_coat/pharma_coatings/opadry_>. Acesso em: 05. ago. 2007.

GUNDER, W. ; LIPPOLD, B.H.; LIPPOLD, B.C. Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion, **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 3, p. 203–214, 1995.

HOGAN, E. J. Film-coating materials and their properties. In: COLE, G.; HOGAN, J. E.; AULTON, M. **Pharmaceutical Coating Technology**. London: Taylor & Francis Books, 1995. p. 6-52.

LAMIM, R. **Quitosana e N. carboximetilquitosana: desenvolvimento de biofilmes para aplicações farmacêuticas**. 2006.80f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2006.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S. COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos, **Revista Brasileira Ciências Farmacêutica** v. 42, n. 4 São Paulo, p. 315-322. 2006.

LUCAS, F.E.; MONTEIRO, E.C.E.; SOARES, G.B. Caracterização de Polímeros. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Rio de Janeiro: E-papers, p. 365-378. 2001.

MANO, E.B.; MENDES, L.C. Introdução a Polímeros. **Revista FÁrmacos e Medicamentos** 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1999. p 187- 198.

OLIVEIRA, R.B.; LIMA, E.M. Polímeros na Obtenção de Sistemas de Liberação de Fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. V. 3, ISSN 1808-0804, p. 29-35, 2006.

PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery, Current Opinion in: _____, **Chemical Biology**, 448 p., v. 5. London, 2000.

PORTER, S. R.; BRUNO, A. M. B.; JACKSON, M. L. Pan Coating of Tablets and Granules. In: LACHMAN L.; LIEBERMAN H.A. **Pharmaceutical Dosage Forms**. v. 3. New York: Marcel Dekker INC., 1990, p. 92-111.

PRISTA, L.N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J.S. Comprimidos Revestidos. In: _____. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. **Pharm. Technol.**, New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. P.; WELLER, P. J. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 4. ed. London: Pharmaceutical Press, 2003. p.800.

SATTURWAR, P.M.; FULZELE, S.V; JOSHI, S.B; DORLE, A.K. Evaluation of filme-forming property of hydrogenated rosin, **Drug Develop.Ind. Pharm.** v. 29, 2003, n. 8, p. 877-884.

SEITZ; J.A.; MEHTA. S. P.; YEAGER. J.L. Revestimento de Comprimidos. In: LACHMAN L.; LIEBERMAN H.A.; KANIG J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. vol.2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2000. p. 599 - 643.

THOMPSON, J. E. Compatibilidade e estabilidade de fármacos e preparações dispensadas pelo farmacêutico. In: _____. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 429.

TROVÃO, A.C.; GACHINEIRO, A.P.; FILENTI, F.F. Problemas de Estabilidade em Comprimidos Vitamínicos Revestidos. **Revista Fármacos e Medicamentos**. V. 8, n. 46, p. 58-64, 1998. Disponível em: <<http://www.racine.com.br>>. Acesso em: 05. set. 2007.

UHRICH, K.E.; CANNIZZARO, S.M.; LANGER, R.S.; SHAKESHEFF, K.M. Polymeric systems for controlled drug release. **Chem. Rev.**, Washington, v. 99, p. 3181-3198, 1999

VIANA, Osnir de Sá; et al . Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** , São Paulo, v. 42, n. 4, p.505-511, 2006.

ZHU, Y. **Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion**. 2002. Tese (Doutorado)- Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin, 2002.