

Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica

Coating applications of solid pharmaceutical forms in pharmaceutical industry

Larissa Araújo Rolim¹, Marina Melo Lessa¹, Lariza Darlene Santos Alves², José Lourenço de Freitas-Neto¹, Stella Maria Araújo Alves³ & Pedro José Rolim-Neto⁴

RESUMO – Desde que as formas farmacêuticas revestidas foram introduzidas na indústria farmacêutica, tem sido um desafio constante a produção de revestimentos que atendam a distintos propósitos terapêuticos e de estabilidade. Esses aspectos demonstram a importância do desenvolvimento racional de formulações com essa finalidade e do controle dos parâmetros durante o processo de obtenção, através de diferentes técnicas. O processo de revestimento pode ser aplicado à superfície de comprimidos e grânulos, podendo ou não modificar a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica. Também existe a possibilidade de aplicação de revestimento em cápsulas, porém, existem poucos estudos relatados, demonstrando que o desenvolvimento de métodos para a aplicação de revestimento desponta como um promissor campo de pesquisa e de suas aplicações, sofrendo evoluções constantes durante a sua utilização na área farmacêutica.

PALÁVRAS-CHAVE – Revestimento, polímeros, sistemas de liberação, comprimidos.

SUMMARY – Since coated pharmaceutical forms were introduced in the pharmaceutical industry, it has been a constant challenge to produce coatings that take care of therapeutic and stability distinct purposes. These aspects demonstrate the importance in rational formulations development for this purpose and parameters control during the process through various techniques. The coating process can be applied to the tablets and granules surface and may or not modify the drug release from pharmaceutical form. There is also possible to apply coatings in capsules, but there are few studies reported, showing that to develop other methods to applying coating, emerge as a promising research field and constant evolutions during its use in the pharmaceutical area.

KEYWORDS – Coating, polymers, release systems, tablets.

INTRODUÇÃO

O revestimento de formas farmacêuticas é um dos mais antigos processos farmacêuticos ainda existentes, sendo um importante passo no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas ou na otimização das existentes (RE-MINGTON, 2004).

O revestimento de fármacos constitui uma adaptação aos métodos de conservação de alimentos e as publicações francesas do século XVII, onde foi descrito o revestimento como uma forma de mascarar o sabor desagradável dos fármacos (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

De forma geral, esse processo consiste na aplicação de um material sobre a superfície externa de uma partícula sólida, conferindo benefícios e propriedades em relação à forma não revestida (HOGAN, 2005).

Além do controle da liberação de fármacos, há outras vantagens relacionadas a esse procedimento, como melhora da estabilidade de fármacos ao proteger da exposi-

ção destrutiva da luz e dos agentes atmosféricos; tornar mais agradável o medicamento quando este for de sabor ou odor desagradável; obter perfis de liberação modificados, como o revestimento entérico, e proporcionar qualidades estéticas e diferenciadas ao produto (MOURA, 2005).

Atualmente, o processo de revestimento na indústria farmacêutica tem sido um constante desafio para os formuladores e uma promissora fonte de solução dos propósitos terapêuticos relacionados aos fármacos (BUNHAK *et al.*, 2007).

Diante da sua importância, o objetivo deste trabalho foi discutir, por meio de uma ampla revisão, as principais técnicas de aplicação utilizadas na atualidade com revestimentos, enfatizando o revestimento por filme para a forma farmacêutica comprimido, uma vez que mais de um terço dessa forma farmacêutica, atualmente no mercado, apresenta-se na forma revestida, além de proporcionar uma atualização aos profissionais das áreas relacionadas ao desenvolvimento e produção de medicamentos.

Data do aceite: 15/7/2009

¹Farmacêuticos, Pesquisadores do Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (UFPE)

²Farmacêutica, Mestranda em Inovação Terapêutica (UFPE)

³Engenheira Química pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

⁴Doutor pela Universidade de Montpellier, Professor adjunto do Departamento de Ciências Farmacêuticas e dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e Inovação Terapêutica (UFPE), Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,

Av. Prof. Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária – 50740-521, Recife /PE, Brasil - Fone/Fax +55 (81) 3272-1383.

METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento bibliográfico nos principais periódicos, por meio da utilização das seguintes palavras-chave: *coating*, *coating tablets*, *coating film*, *pellet coating*, *drug delivery systems* e *polymeric dispersions*. A seleção utilizou artigos na língua inglesa e portuguesa, quando de livre acesso. Além disso, foram utilizados livros especializados na área de Tecnologia de Medicamentos para a elaboração desta revisão.

Principais técnicas de revestimento

Entre as principais técnicas para aplicação dos revestimentos citados na literatura temos: o revestimento por açúcar, revestimento por pós, revestimento por compressão e revestimento por filme, sendo esta última a técnica mais moderna e frequentemente utilizada nas indústrias farmacêuticas devido às vantagens relacionadas; contudo, outras técnicas também são utilizadas de acordo com a finalidade pretendida.

Revestimento por açúcar

O revestimento por açúcar, também denominado drageamento, é considerado o método mais antigo de revestimento de comprimidos e envolve a deposição, a partir de soluções aquosas, de revestimentos baseados predominantemente de sacarose (REMINGTON, 2004). Esse revestimento é hidrossolúvel e se dissolve rapidamente após a ingestão. O drageamento protege o fármaco do meio e fornece, principalmente, uma barreira contra o gosto e odor desagradáveis (ANSEL, LLOYD & POPOVICH, 2005). O drageamento é uma tecnologia mais tradicional e não tem experimentado nenhum processo de inovação nas últimas décadas.

Revestimento com pós

Esse revestimento é constituído de pós insolúveis como carbonato de cálcio, talco, amido, diluídos em solução de goma arábica. Nesse processo, não há presença de solventes orgânicos nem de água e de forma geral, foi projetada com várias aplicações, incluindo: rápida liberação, controle da umidade, formação de películas protetoras e sistema de liberação controlada. A técnica de revestimento com pó seco foi aprovada por produzir comprimidos de resistência gástrica, com uma redução substancial do tempo de processamento. Os benefícios da deposição eletrostática de pós de revestimento em comprimidos farmacêuticos incluem significativas economias, de energia, equipamentos simples, redução da movimentação do ar e de limpeza; requisitos principais para reduzir os custos de capital e operação. Os benefícios do pó de revestimento o fazem comumente utilizado na indústria farmacêutica (GUO & SHI, 2009).

Revestimento por imersão

O revestimento é aplicado aos núcleos de um comprimido ao mergulhá-los no líquido de revestimento. Os comprimidos molhados são secos de forma convencional numa bacia de revestimento. Alternando a imersão com a secagem várias vezes, consegue-se obter um revestimento uniforme. Este processo é demorado, pouco versátil e menos viável do que as técnicas de revestimento por aspersão. Equipamento especializado tem sido desenvolvido para revestir comprimidos por imersão, mas até o momento não é conhecida nenhuma aplicação industrial (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

Revestimento por compressão

O revestimento por compressão, também chamado a seco ou cobertura de compressão, consiste em aplicar nos comprimidos determinadas capas, o que se consegue mediante o uso de máquinas de compressão adequadas (CALLIGARIS, 1991). Porém, este tipo de revestimento se encontra em desuso, embora apresente vantagens como menor tempo de processamento, baixo custo dos equipamentos e passos limitados, baixo requerimento energético e uma técnica que não utiliza solvente (GUIMARAES *et al.*, 2008).

Revestimento por filmes

O revestimento por película é um processo que envolve a deposição de uma película fina e uniforme na superfície do substrato (VIANA *et al.*, 2006). Esta é a técnica mais moderna e mais frequentemente empregada no revestimento de comprimidos. Quase todos os novos produtos revestidos lançados no mercado, apresentam revestimento peliculado, em vez de drageamento. Entre as diversas aplicações do revestimento de formas farmacêuticas sólidas, está a proteção do princípio ativo contra agentes externos, principalmente ar, umidade e luz, a fim de aumentar a estabilidade das formulações (BAZZO & SILVA, 2005).

A tecnologia farmacêutica de revestimento por filme está baseada na utilização de polímeros em solução ou dispersos em meio aquoso ou em solventes orgânicos. Ao longo das quatro últimas décadas, uma grande quantidade e variedade de polímeros formadores de filmes têm sido avaliadas e utilizadas para o revestimento de formas sólidas orais (BUNHAK *et al.*, 2007), preferencialmente em meio aquoso.

A utilização do solvente aquoso se mostra mais seguro do ponto de vista toxicológico, além de se tornar mais econômico se comparado ao valor de custo dos solventes orgânicos. Contudo, o principal problema relatado para a utilização desse sistema durante o processo de revestimento é a lenta taxa de secagem e remoção, devido a alta taxa de vaporização da água (539.4 cal/g) (CEREA *et al.*, 2004).

Polímeros e adjuvantes empregados no revestimento

Os principais componentes para formulação de qualquer revestimento por película se constituem em polímeros, plastificante, corantes e solventes. Sendo o conhecimento das propriedades dos polímeros utilizados de fundamental importância no desenvolvimento do revestimento.

A aplicação da tecnologia de revestimento usando materiais poliméricos tem sido frequentemente utilizada para se obter efetivo controle na liberação de fármacos a partir das formas farmacêuticas, uma vez que essa alternativa tem proporcionado liberação controlada e precisa do fármaco, com excelente reprodutibilidade (BUNHAK *et al.*, 2007).

Dentre as principais características que o polímero utilizado durante o desenvolvimento deve ter, para que seja obtido um revestimento ideal, incluem-se: solubilidade em uma ampla gama de sistemas solventes, de forma que tenham habilidade em produzir revestimentos que possuam propriedades mecânicas adequadas; solubilidade apropriada nos líquidos gastrointestinais, de modo que a biodisponibilidade não seja comprometida; atóxico; inerte física e quimicamente, não pegajoso; fácil de aplicar; estável à luz,

calor e umidade; e que seja capaz de ligar-se bem com pigmentos, cargas e aditivos (STUART, 2004).

Dentre os polímeros que são comumente utilizados, o derivado celulósico hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), merece destaque. Esse é um polímero de caráter hidrofílico, biocompatível e biodegradável e, quando junto com um agente plastificante, proporciona a formação de uma película em volta do comprimido. Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico, no que se refere à sua aplicação em sistemas de liberação modificada, é a capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado (GUIMARÃES *et al.*, 2008; LOPES *et al.*, 2005).

A sua popularidade deve-se também, a outras características, como a natureza não-tóxica e não-iônica do polímero (não apresentando problemas de compatibilidade), a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação. A hidratação do HPMC não é afetada pela variação natural do pH ao longo do trato gastrointestinal. Além disso, o HPMC parece exercer certo poder tampão, podendo tornar os sistemas independentes do pH. Outros derivados de celulose empregados no revestimento pelicular são metilcelulose e hidroxipropilcelulose.

Além dos revestimentos compostos de polímeros sintéticos, tem sido proposto a associação com polímeros naturais, como exemplo, temos o polimetacrilato de nome comercial Eudragit® associado a diversos polissacarídeos; polimetacrilatos adicionados à goma arábica; etilcelulose como polímero base e polissacarídeos; etilcelulose e goma guar fosfatada. Os polímeros naturais apresentam baixa toxicidade, alta estabilidade, flexibilidade para modificação química, baixo custo e biodegradabilidade específica, justificando sua aplicação atrativa e ampla como carreadores de fármacos, na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos para liberação modificada, destinados à administração oral (BUNHAK *et al.*, 2007).

Entretanto, a elevada hidrossolubilidade destes compostos constitui forte argumento de limitação da sua aplicação, podendo acarretar uma liberação prematura do fármaco quando o polissacarídeo estiver inserido como excipiente farmacotécnico. As modificações químicas destes polímeros naturais têm sido motivo de muitas investigações, na expectativa de se reduzir a solubilidade e o fármaco não ser liberado antes do seu local de absorção (REIS *et al.*, 2006).

Do ponto de vista tecnológico, as propriedades dos filmes poliméricos também podem ser alteradas por meio de aditivos externos, entre eles, os plastificantes merecem elevada atenção na hora de se formular um filme de revestimento (REMYNGTON, 2004).

Os plastificantes são comumente empregados para melhorar a qualidade dos filmes poliméricos de interesse farmacêutico. Eles atuam normalmente através da diminuição da força tensil, aumentando o alongamento e a flexibilidade dos filmes. A adição de plastificantes adequados é primordial para eficiente performance do processo de revestimento para a maioria dos polímeros disponíveis no mercado (SATTURWAR *et al.*, 2000). O tipo de plastificante e a proporção usada em relação ao polímero podem ser otimizados de forma a alcançar as propriedades desejadas aos filmes. Exemplos de plastificadores incluem glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol, triacetina, ésteres de

citrato ou de ftalato, entre outros (SEITZ, MEHTA & YEAGER, 2001).

De forma geral, os filmes de revestimento são coloridos para identificação e também por motivos estéticos. Os corantes mais usados para filme de revestimento são lacas de alumínio, dióxido de titânio e óxido de ferro sintético. As dispersões do polímero e do pigmento são feitas separadamente e misturadas pouco antes de revestir. Assim evita-se coagulação do látex em virtude das altas forças de cisalhamento aplicadas às dispersões de pigmentos (MOURA, 2005).

Os solventes, durante a produção do revestimento, servem para realizar uma importante função no processo de revestimento por película, ou seja, garantem uma deposição controlada do polímero sobre a superfície do núcleo de maneira a se obter um revestimento coeso e aderente. Os principais solventes usados no revestimento por película são álcoois, cetonas, ésteres, haletos de alquila e água. A boa interação entre o solvente e o polímero é necessária para assegurar que sejam alcançadas as propriedades ideais de película quando o revestimento secar (REMYNGTON, 2004).

Geralmente, os polímeros utilizados na formação de películas visando o desenvolvimento de formas farmacêuticas revestidas, exigem a aplicação de solventes orgânicos, acarretando elevação dos custos materiais e de instalações, podendo gerar comprometimentos ambientais aliado ao risco de explosões. Contudo, na última década, tem havido forte favorecimento de investimentos em novas tecnologias voltadas a suprimir o uso de solventes orgânicos por preparações poliméricas em base aquosa (GABAS & CAVALCANTI, 2003).

Desenvolvimento farmacotécnico de revestimento por filmes

O processo de revestimento deve ser desenvolvido de forma a obter comprimidos revestidos que apresentem essencialmente a menor variação de peso, forma e tamanho originais. Devendo ser fino o suficiente para revelar qualquer monograma de identificação em alto relevo impresso durante a operação de compressão (ANSEL, LLOYD & POPOVICH, 2005).

As formulações dos filmes podem ser submetidas a um processo de triagem preliminar por aspensão ou por espalhamento sobre várias superfícies, tais como teflon, vidro ou superfície, como a folha de alumínio recorrendo a uma barra para o espalhamento para se conseguir um filme com espessura uniforme. Através da preparação de uma série de filmes com pequenas alterações nos componentes das fórmulas, é possível eliminar as incompatibilidades físicas óbvias e as características não desejadas (SEITZ, MEHTA & YEAGER, 2001).

As dispersões poliméricas demonstram um mecanismo de formação de filmes especial. Durante o primeiro estágio do processo de secagem, quando a água evapora, as partículas do látex estão juntas para formar uma densa massa esférica. Durante a evaporação, as partículas do látex se juntam dando uma característica macia à substância polimérica. Este processo é chamado de coalescência. Durante esse estágio, o restante da água é expulso para fora do sistema, ficando praticamente homogêneo, formando um filme insolúvel em água (LAMIM, 2006).

O mecanismo de formação de filme a partir de dispersão polimérica aquosa é mais complexo quando compara-

dos com soluções orgânicas. Desde que a partícula polimérica é dispersa em água, ela deve coalescer para formação de filmes homogêneos. Um importante fator para a formação do filme é a força que causa a coalescência das partículas poliméricas resultante da evaporação de água. A temperatura e evaporação da água são os principais fatores que afetam as propriedades dos filmes dos materiais de revestimento. A coalescência ocorre de forma mais eficiente com evaporação do solvente na temperatura mínima de formação do filme (LAMIM, 2006).

Os filmes formados podem ser submetidos aos testes de permeabilidade ao vapor de água, avaliação da elasticidade e da força tensil ou resistência à ruptura dos filmes. O teste de força tensil ou resistência à ruptura dos filmes é indicado quando se pretende avaliar o efeito da variação da concentração de uma série de plastificantes, ou de outros aditivos, sobre o efeito em estudo. As composições de revestimento que dão origem a filmes quebradiços devem ser plastificadas para se conseguir obter um filme mais flexível que seja aceitável para o revestimento de comprimidos (SEITZ, MEHTA & YEAGER, 2001).

Esses aspectos demonstram a importância do desenvolvimento racional da formulação do revestimento e do controle dos parâmetros durante o processo, de forma que sejam obtidas formas farmacêuticas com especificações que garantam a qualidade e a estabilidade do produto revestido.

Processos de revestimento de comprimidos e correlatos

Nos primeiros anos de desenvolvimento dos modernos equipamentos para revestimento por filme, foi proposto o desenvolvimento uma tecnologia inteiramente nova, logo após o reconhecimento das deficiências do revestimento por açúcar. Foi, a partir de 1953 que surgiram os primeiros comprimidos revestidos por película (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001; REMINGTON, 2004). No Brasil, apenas em 1978 e que foi iniciado esse trabalho de substituição das drágeas pelo revestimento por filme, sendo esse processo alavancado na década de 90, continuando até os dias atuais (MOURA, 2005).

Os princípios dos revestimentos de comprimidos são relativamente simples e consistem na aplicação de uma formulação de revestimento a comprimidos submetidos a fluidificação com o uso concomitante de ar aquecido para facilitar a evaporação do solvente (SEITZ, MEHTA & YEAGER, 2001).

Com relação a aplicação de revestimento em cápsulas, existem poucos estudos relatados, apesar de terem sofrido um significativo aumento na sua comercialização; sendo atualmente amplamente aceita, constituindo, ao lado dos comprimidos, as formas farmacêuticas mais utilizadas de administração oral de medicamentos. Contudo, o revestimento traria alguns avanços no que diz respeito a algumas limitações encontradas, como a impossibilidade de utilização de fármacos que se oxidam e/ou que são degradados ou inativados em meio ácido, como, por exemplo, hormônios, peptídeos e enzimas. Portanto, o desenvolvimento de métodos para a aplicação de revestimento em cápsulas gelatinosas duras desponta como um promissor campo de pesquisas (MARTINS & OLIVEIRA, 2003).

As formulações típicas de película para revestimento com base aquosa são constituídas de polímeros formadores de película (7-18%), plastificante (0,5-2,0%), corante,

opacificante (2,5-8%) e veículo (ANSEL, LLOYD & POPOVICH, 2005). As variações da formulação e das condições de processamento podem dar origem a defeitos de qualidade inaceitáveis no revestimento, como a adesão, rugosidade, superfície pouco uniforme, retração, enchimento, formação de bolhas, diminuição do brilho, variação da cor e rachaduras (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

A formação de filmes a partir de soluções é um processo relativamente simples. As gotículas de *spray* devem ser capazes de se espalhar na superfície do comprimido formando um filme homogêneo; contudo, a solução deve ser borrifada com cuidado (LAMIM, 2006).

O revestimento pelculado envolve a deposição, normalmente, por meio de um método de aspersão, de uma fina película de polímero ao redor do núcleo comprimido. O líquido de revestimento (solução ou suspensão) contém um polímero em meio líquido apropriado, junto com outros adjuvantes, como pigmentos e plastificantes. Essa solução é aspergida sobre leito misturado de comprimidos em rotação ou leito fluidizado. As condições de secagem permitem a remoção de solvente, de modo a deixar um depósito do material de revestimento ao redor do núcleo (HOGAN, 2005).

Para assegurar a facilidade de aplicação, estas formulações não devem ser nem muito viscosas, nem muito líquidas. Tem sido relatado que soluções com viscosidade de 125 mPas são ideais para o revestimento de comprimidos (RITTHIDEJ & PHAECHAMUD, 2003).

Também se faz importante o controle da espessura e uniformidade do revestimento, uma vez que esses parâmetros estão estreitamente relacionados com a sua funcionalidade. Um revestimento de espessura inadequada pode ter efeitos indesejados: como por exemplo, se for muito espesso, a dissolução poderá ser muito lenta, se for demasiadamente fino, poderá não proteger suficientemente o núcleo contra a umidade e a luz. Além da espessura, também deve ser monitorada a uniformidade do revestimento. Logo, percebe-se a importância de compreender o processo de revestimento, afim de melhor acompanhá-lo e garantindo que, todos os pontos críticos do processo, sejam acompanhados, garantindo a qualidade do produto final (MAURER & LEUENBERGER, 2009).

A maioria dos processos de revestimento recorre a um de três tipos de equipamentos: 1) uma bacia de revestimento tradicional, 2) uma bacia de revestimento perfurada ou 3) um equipamento de leito fluidizado. A evolução desses processos baseia-se na maior eficácia energética, de sistemas automatizados para diminuir o tempo total de revestimento e reduzir a intervenção do operador no processo de revestimento (SEITZ, MEHTA & YEAGER, 2001). Na indústria farmacêutica, o sistema de bacias perfuradas é o mais amplamente utilizado, sendo o revestimento de bacia tradicional mais utilizado durante o desenvolvimento de lotes de bancada.

Além desses processos para se realizar operações de revestimento em partículas, atualmente vem se utilizando o processo por leito fluidizado. Este se tem demonstrado promissor devido à facilidade de operação, controle e pela qualidade do produto obtido. Esse processo tem sido amplamente empregado para a aplicação de revestimento em produtos químicos, agrícolas e farmacêuticos, tais como sementes, agrotóxicos, fertilizantes, compostos nucleares e

comprimidos. Também proporciona a flexibilidade de realizar revestimento por película de outras formas farmacêuticas que não comprimidos, como pós, grânulos e cápsulas (REMINGTON, 2004).

Em particular, tem sido atribuída a esse processo a vantagem de formação de camada altamente uniforme em curto tempo de processamento, devido, principalmente, às excelentes condições de transferência de calor e de massa no interior do equipamento (MARTINS & OLIVEIRA, 2003).

Mediante um acompanhamento eficaz, dos processos de produção dos comprimidos, incluindo os controles de qualidade das matérias primas bem como os materiais de revestimento, espera-se minimizar os erros nos processos de produção e dos possíveis danos materiais causados pelos desvios das especificações, o que é essencial na indústria farmacêutica para fins de garantia da qualidade e cumprimento dos requisitos das agências federais regulamentadoras (AKSELI & *et al.*, 2008).

Além disso, se faz de fundamental importância a verificação das características macroscópicas e morfológicas dos filmes, especialmente no tocante à presença de bolhas de ar e/ou rachaduras, uma vez que a integridade desses filmes garantirá a credibilidade e a garantia de qualidade do comprimido revestido (BUNHAK *et al.*, 2007).

Aplicações e tipos de revestimentos em formas farmacêuticas

Importantes aplicações desta técnica estão direcionadas em modificar ou controlar a velocidade de dissolução da forma farmacêutica, o que permite controlar o local de desintegração e dissolução de um comprimido, assim como permite a liberação controlada, através de difusão, por exemplo, da camada de revestimento; garantindo assim veicular a forma farmacêutica desejada ideal para sua finalidade terapêutica, levando em consideração as características físico-químicas do fármaco e o local de absorção do mesmo (MAURER & LEUENBERGER, 2009).

Revestimento de liberação prolongada

Os termos liberação prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por período de tempo prolongado (CHARMAN & CHARMAN, 2002). Essas formas farmacêuticas requerem administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, aumentando a adesão do paciente ao tratamento. Também reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis sub-terapêuticos ou tóxicos (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

Uma etapa fundamental do desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais é a avaliação das características de dissolução *in vitro*. No caso de sistemas de liberação prolongada, essa avaliação deve contemplar as diversas condições às quais o produto será exposto durante o trânsito gastrointestinal, com o objetivo de prever os possíveis efeitos do ambiente luminal sobre o perfil de liberação *in vivo* do fármaco (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007; LYRA *et al.*, 2007).

Devido às suas diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada do fármaco, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados para a obtenção dessas formas farmacêuticas (OLI-

VEIRA & LIMA, 2006). Os polímeros empregados com essa finalidade estão disponíveis em uma variedade de tipos e podem ser divididos em três grandes grupos: os derivados celulósicos (Aquacoat[®], Surelease[®]), os acrílicos (Kollicoat[®], Eudragit[®]) e os polivinílicos (Kollicoat[®]) (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

O desenvolvimento do revestimento de comprimidos a base de captopril de liberação prolongada realizado a partir de grânulos revestidos em leito fluidizado com polímeros etilcelulose e metilcelulose, mostrou-se adequada na promoção da liberação prolongada do fármaco. Podendo também ser observado que um fator de extrema significância no delineamento de uma formulação de liberação prolongada são as características dos polímeros e a quantidade dos mesmos presentes na formulação (STULZER & SILVA, 2007).

Revestimento gastro-resistente

O revestimento entérico tem aproximadamente pouco mais de 100 anos; o primeiro relato provém de Unna, em 1884, empregando gelatina em revestimento de pílulas tornando-as gastro-resistentes (CALLIGARIS, 1991). É uma técnica usada na preparação de formas farmacêuticas para que resistam, sem alteração, à ação do suco gástrico, devendo, porém, desagregar-se rapidamente no suco intestinal (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

O objetivo de um revestimento entérico é retardar a liberação de fármacos que são inativados pelos conteúdos estomacais ou que podem causar náusea ou sangramento por irritação gástrica e, ainda, liberar o fármaco em seu local específico de ação, o intestino (REMINGTON, 2004).

Atualmente os filmes sensíveis ao pH têm tido mais atenção por parte dos cientistas e os produtos com revestimento entérico, produzidos recentemente, são fabricados exclusivamente por esse tipo de revestimento (SIGNORINO, 2000). Os polímeros comercialmente disponíveis para revestimento gastro-resistentes são: acetatoftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetatoftalato de polivinila e acetossuccinato de hidroxipropilmetilcelulose (KIBBE, 2000; CROTTS, 2001).

Além desses, o copolímero de ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze[®]), comercializado pela empresa Colorcon, é um sistema em pó dispersível em água de fácil aplicação e ideal para revestimento de comprimidos de liberação entérica. Combina os benefícios de uma formulação que contém um sistema de revestimento globalmente aceito como um polímero entérico de ácido metacrílico tipo C prontamente dispersível em água (MURAKAMI *et al.*, 2008).

Revestimento para liberação colônica

Vários estudos têm sido realizados visando à liberação de fármacos nos segmentos distais do trato gastrointestinal (TGI), incluindo o íleo e, principalmente, o cólon, onde existe uma fraca disponibilidade das enzimas digestivas e promissoras perspectivas de ação e/ou absorção de fármacos peptídeos e proteínas naturalmente degradados nos segmentos proximais. O cólon apresenta-se como ambiente favorável, considerando faixa de pH neutro, reduzida atividade enzimática, longo tempo de trânsito, além da presença de uma grande e exclusiva presença de bactérias colônicas as quais secretam enzimas que atacam oligopolissacarídeos (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

A liberação de fármacos disponibilizados através de medicamentos administrados por via oral no cólon é útil no

tratamento de doenças como colite ulcerativa, doença de Chron, carcinomas e infecções. Por esse sistema, uma alta concentração local pode ser alcançada, reduzindo ao mínimo os efeitos secundários que poderiam ocorrer devido a liberação de fármaco na parte superior do TGI, ocorrendo uma desnecessária absorção sistêmica. (CHOURASIA & JAIN, 2003; KARROUT *et al.*, 2009).

Para esse tipo de revestimento, destacamos o emprego de polissacarídeos como materiais adequados ao processo, como, por exemplo, pectina, quitosana, dextrana, goma guar, galactomana, arabinogalactomana e inulina, têm sido aplicados no desenvolvimento de sistemas enzimaticamente habilitados no controle da liberação de fármacos sítio-alvo-específicos. Isto pode ser justificado pelo fato de serem encontrados com facilidade na natureza, possuem baixo custo e estrutura molecular variada; podendo ser facilmente modificados química ou bioquimicamente, originando produtos de alta estabilidade, atóxicos e hidrofílicos (VANDAMME *et al.*, 2002).

Além dos polissacarídeos, também são utilizados polímeros, que podem estar associados ao primeiro. O tipo de polímero utilizado deve ser escolhido de forma que a permeabilidade da rede macromolecular seja baixa no conteúdo do estômago e do intestino delgado, mas que se torne representativo à medida que o cólon é atingido. Esta alteração na permeabilidade pode ser desencadeada, pela alteração do pH no TGI; pela degradação através de enzimas que estão preferencialmente localizadas no cólon; ou pelas mudanças da estrutura da forma farmacêutica dependente do tempo (GUIMARÃES *et al.*, 2008; KARROUT *et al.*, 2009).

KARROUT *et al.* (2009) desenvolveram filmes poliméricos de etilcelulose e nutriose. A presença de etilcelulose evita prematura dissolução do filme no interior da parte superior do TGI. A nutriose é parcialmente hidrolisada no TGI, pois possui ligações insolúveis em água, sendo absorvida no intestino delgado.

Portanto, a nutriose e etilcelulose são altamente promissores para película de revestimento para a região colônica. Fazem parte de materiais estudados para sistemas avançados de administração de medicamentos para permitir a segmentação do cólon. Possuem desejados sistemas de propriedades, podendo ser adaptadas às necessidades específicas de um determinado tratamento, sendo facilmente ajustados, através da variação da concentração do polímero, bem como o plastificante na busca pela película de revestimento para liberação colônica ideal sem haver liberação prematura do fármaco (KARROUT *et al.*, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O revestimento por filme é a técnica mais moderna e mais frequentemente empregada no revestimento de comprimidos. Quase todos os novos produtos revestidos, lançados no mercado atualmente, apresentam esse tipo de revestimento pelucado. A necessidade de proteção de alguns fármacos da luz, de secreções corporais ou proteção de órgãos humanos, como estômago, fez com que ocorresse um grande desenvolvimento na variedade de revestimento e de suas aplicações.

Devido à suas diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada de fármacos, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados para a obtenção de revestimento por filme. Sendo

de extrema importância o conhecimento das características físico-químicas dos polímeros e adjuvantes da formulação, assim como dos fatores envolvidos durante o processo de produção, da utilização de diferentes técnicas e equipamentos, assim como, dos núcleos a serem revestidos; proporcionando o desenvolvimento da forma farmacêutica ideal para a finalidade terapêutica pretendida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C.; LLOYD V.A. & POPOVICH N.G. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*, 8. ed. São Paulo: Premier, 2005, 251 p.
2. AKSELI, I.; MANI, G.N. & CETINKAYA, C. Non-destructive acoustic defect detection in drug tablets. *Int. J. Pharm.*, 360 (1-2): 65-76, 2008.
3. BAZZO, G.C. & SILVA, M.A.S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 41(3): 315-322, 2005.
4. BUNHAK, E.J. *et al.* Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. *Quím. Nova*, 30 (2): 312-317, 2007.
5. CALLIGARIS, D. *Farmacotécnica: Revestimento de formas farmacêuticas sólidas*, 1. ed., São Paulo, 1991, 94 p.
6. CEREIA, M. *et al.* A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *Int. J. Pharmac.*, 279: 127-139, 2004.
7. CHARMAN, S.A. & CHARMAN, W.N. Oral modified-release delivery systems, p. 1-10. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J. & ROBERTS, M.S. *Modified-release drug delivery technology*, 2. ed., Nova York: Marcel Dekker, 2002, 2080 p.
8. CHOURASIA, M.K. & JAIN S.K. Pharmaceutical approaches to colon targeted dryg deliverys systems. *J. Pharm. Pharmaceutic. Sci.*, 6 (1): 33-66, 2003.
9. CROTTS, G. *et al.* Development of an enteric coating formulation and process for tablets primariily composed of a height water-soluble, organic acid. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 51: 71-76, 2001.
10. GABAS, V.G.S. & CAVALCANTI, O.A. Influência da adição da goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e de permeabilidade. *Rev. Bras. Cienc. Farmac.*, 39 (4): 441-448, 2003.
11. GUO, H.X. & SHI, Y.P. A novel zein-based dry coating tablet design for zero-order release. *Int. J. Pharmac.*, 370(1-2): 81-86, 2009.
12. GUIMARÃES, G.G. *et al.* Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. *Rev. Bras Cienc. Farm.*, 44 (1): 133-141, 2008.
13. HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M.E. *Delineamento de formas farmacêuticas*, 2. ed., Artmed: Porto Alegre, 2005, 677 p.
14. KARROUT, Y. & *et al.* Novel polymeric film coatings for colon targeting: how to adjust desired membrane properties. *Int. J. Pharm.*, 371: 64-70, 2009.
15. KIBBE, A.H. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3. ed., United States of America: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. p.665.
16. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A. & KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*, 2. ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, 2 v., 599-649.
17. LAMIM, R. *Quitosana e N-carboximetilquitosana: Desenvolvimento de biofilmes para aplicações farmacêuticas*. 2006. 75 p. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí.
18. LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S. & COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 41 (2): 143-154, 2005.
19. LYRA, M.A.M. *et al.* Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 26, n.5, p. 784-793, 2007.
20. MARTINS, G.Z. & OLIVEIRA, W.P. Utilização do leite de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras. *Rev. Bras Cienc. Farm.*, 39 (3): 299-307, 2003.
21. MAURER, L. & LEUENBERGER, H. Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. *Int. J. Pharm.*, 370: 8-16, 2009.
22. MOURA, E. *Tecnologia de Obtenção de Revestimento Aquoso Gastro-*

- resistente para Comprimidos de Bisacodil 5mg – Pré-formulação e Desenvolvimento do Processo de Revestimento*. 2005. 63 p. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
23. MURAKAMI, F.S. *et al.* Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol. *Lat. Am. J. Pharm.*, 27 (4): 519-27, 2008.
24. OLIVEIRA R.B. & LIMA E.M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos polymers in drug delivery systems. *Rev. Elet. Farm.*, 3 (1): 29-35, 2006.
25. PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S. & FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 43 (4): 491-502, 2007.
26. REIS, A. V. *et al.* Synthesis and characterization of pH-responsive hydrogels based on chemically modified Arabic gum polysaccharide. *Polymer*, 47: 2023-2029, 2006.
27. REMINGTON, G. *A Ciência e a Prática da Farmácia*, 20. ed., Rio de Janeiro: Guanabara, 2004, 2208 p.
28. RITTHIDEJ, G.C. & PHAECHAMUD, T. Effect of anionic water-soluble dyes on film coating properties of chitosan acetate. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 29 (5): 585-594, 2003.
29. SATTURWAR, P.M. *et al.* Evaluaton of film-forming property of biflavonoids from *Rheedia gardneriana* using column chromatography. *Z. Naturforsch.*, 55: 254-257, 2000.
30. SEITZ, J.A.; MEHTAS, S.P. & YEAGER, J.L. Revestimento de comprimidos. P. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A. & KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*, 2. ed., Lisboa: Fundação Caloute Gulbenkian, 2001. 2 v., 599-649.
31. SIGNORINO, C.A. Revestimento Entérico aquoso. *Pharmac. Tecnol.*, 4 (1): 28-32, 2000.
32. STUART, P.C. Revestimento de formulações farmacêuticas. 923-932p. In: REMINGTON, G.A.R. *A ciência e a prática farmacêutica*, 20. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208 p.
33. STULZER, H.K. & SILVA, M.A.S. Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos de Captopril de Liberação Prolongada. *Lat. Am. J. Pharm.*, 26 (2): 259-65, 2007.
34. VANDAMME, T.F. *et al.* The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydr. Polym.*, 48: 219-231, 2002.
35. VIANA, O.S. *et al.* Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 42 (4): 505-511, 2006.

Endereço eletrônico
Pedro José Rolin Neto
E-mail: prolin@ufpe.br