

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

FERNANDA SANCHES GOMES

**PROCESSOS DE REVESTIMENTO EM SÓLIDOS ORAIS NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: origens, vantagens e procedimentos
utilizados**

Rio de Janeiro

2019

Fernanda Sanches Gomes

**PROCESSOS DE REVESTIMENTO EM SÓLIDOS ORAIS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA: origens, vantagens e procedimentos utilizados**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: D.Sc. Thiago Frances Guimarães

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

G633p Gomes, Fernanda Sanches

Processos de revestimento em sólidos orais na indústria
farmacêutica: origens, vantagens e procedimentos utilizados. /
Fernanda Sanches Gomes. – Rio de Janeiro, 2019.

x, 50 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Thiago Frances Guimarães.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais
Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 46-50

1. Indústria Farmacêutica. 2. Revestimento. 3. Polímeros. I. Título.

CDD 615.1

Fernanda Sanches Gomes

**PROCESSOS DE REVESTIMENTO EM SÓLIDOS ORAIS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA: origens, vantagens e procedimentos utilizados**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

D.Sc. Thiago Francês Guimarães
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

M.Sc. Marcia Pietroluongo
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

M.Sc. Janine Boniatti
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

A Deus que me concedeu força para superar dificuldades e destreza em todas as atividades durante o curso.

A FIOCRUZ, pelo ensino e conhecimento que sempre desejei em minha trajetória profissional.

Ao meu orientador Thiago Frances, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos meus pais e marido, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

A todos que de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O processo de revestimento é compreendido como uma etapa crítica na fabricação de medicamentos sólidos orais, pois interfere nas propriedades mecânicas e físicas do produto final. Diante de tal relevância, o presente estudo visou abordar aspectos sobre o processo de revestimento voltado para a área industrial, bem como os materiais aplicados. Para isto, a metodologia utilizada para execução do trabalho foi um estudo de abordagem qualitativa de caráter exploratório fundamentada em pesquisa documental e bibliográfica sobre revestimento por película em sólidos orais na indústria farmacêutica. Descrevendo as características inerentes ao processo, as possibilidades que justificam a importância e a viabilização dos procedimentos utilizados na fabricação, especialmente em terapias de liberação modificada de fármacos, que empregam polímeros dentre os excipientes mais utilizados na tecnologia farmacêutica. O estudo evidenciou que a tecnologia farmacêutica utilizada nos sistemas de liberação modificada dos fármacos sofre constantes evoluções, contribuindo assim, para o avanço da saúde, devido a diversas vantagens que são oferecidas pelos modelos de revestimento.

Palavras-chave: indústria farmacêutica; revestimento; polímeros.

ABSTRACT

The coating process is understood as a critical step in oral solid dosage forms manufacturing because it interferes with the mechanical and physical properties of the final product. Faced with such relevance, the present study aimed to address aspects of the coating process geared towards the industrial area, as well as the materials applied. The methodology used to develop this work was a qualitative exploratory study based on documental and bibliographic research on film coating in oral solids in the pharmaceutical industry field. Describing the inherent characteristics of the process, the possibilities that justify the importance and the viability of the procedures used in the manufacture especially in modified drug release therapies, which employ polymers among the excipients most used in pharmaceutical technology. The study showed that the pharmaceutical technology used in modified drug release systems undergoes constant evolution, thus contributing to the advancement of health, due to several advantages that are offered by the coating models.

Key-words: pharmaceutical industry; coating; polymers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Fluxograma do processo de revestimento por açúcar.	17
Figura 2 — Diagrama de uma drageadeira padrão com tubo de imersão.....	18
Figura 3 — Desenho esquemático do processo de revestimento de comprimidos por película.....	20
Figura 4 — Fotografia da visão externa (a) e interna (b) de um tambor totalmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.....	22
Figura 5 — Fotografia da visão externa (a) e interna (b) de um tambor parcialmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.....	22
Figura 6 — Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor totalmente perfurado, parado e em funcionamento, indicando o fluxo de ar dentro do tambor e leito de comprimidos.	22
Figura 7 — Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor parcialmente perfurado, parado e em funcionamento, indicando o fluxo de ar dentro do tambor e leito de comprimidos.	23
Figura 8 — Estrutura química da celulose.....	26
Figura 9 — Estrutura química da etilcelulose.	27
Figura 10 — Estrutura química da HPMC.	28
Figura 11 — Estrutura química da HPMCP.....	29
Figura 12 — Concentrações plasmáticas de fármacos no organismo administrados por diversos sistemas.....	36
Figura 13 — Matriz Hidrofílica.	38
Figura 14 — Matriz insolúvel e inerte.	39
Figura 15 — Matriz hidrofóbica: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior.	40
Figura 16 — Sistema reservatório.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Objetivos do revestimento de comprimidos.....	16
Tabela 2 — Principais diferenças entre drageamento e revestimento peliculado na fabricação de comprimidos.....	23
Tabela 3 — Principais defeitos do revestimento peliculado.....	25
Tabela 4 — Definição do tipo de liberação de forma farmacêuticas.....	37

LISTA DE SIGLAS

HPMC — Hidroxipropilmetilcelulose

HPMCP — Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulose

pH — Potencial hidrogeniônico

SLF — Sistemas de Liberação de Fármacos

5-ASA — Ácido 5-aminossalicílico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 Breve Histórico do Revestimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais	13
2.2 Revestimento de Formas Farmacêuticas: vantagens e desvantagens	15
2.3 Principais Técnicas de Revestimento.....	16
2.3.1 Revestimento por açúcar.....	16
2.3.2 Revestimento a Seco	18
2.3.3 Revestimento Peliculado	19
2.4 Polímeros Empregados no Revestimento	24
2.4.1 Polímeros derivados da celulose.....	26
2.4.2 Polímeros derivados acrílicos e metacrílicos.....	30
2.4.3. Plastificantes	31
3 JUSTIFICATIVA.....	32
4 OBJETIVOS.....	33
4.1 Geral.....	33
4.2 Específicos	33
5 METODOLOGIA	34
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6.1 - Sistemas de Liberação modificada de Fármacos.....	35
6.1.1 Sistemas Matriciais	37
6.1.2 Sistemas Reservatórios.....	40
6.1.3 Sistemas pH - Dependentes.....	41
6.2 Revestimento de formas sólidas orais: novas perspectivas.....	42
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Devido à grande evolução da tecnologia e necessidade de inovação, a indústria farmacêutica está em constante crescimento e exerce um papel decisivo no desenvolvimento e otimização de medicamentos. Muito se tem criado nas últimas décadas, sendo observada a importância da preparação racional de formulações que utilizam novas tecnologias e processos de fabricação diferenciados (GENNARO, 2012).

O delineamento de formas farmacêuticas revestidas tornou-se uma ferramenta de suma importância na elaboração de novos sistemas terapêuticos. O revestimento é um dos mais antigos processos farmacêuticos ainda aplicados, sendo considerado um importante passo no desenvolvimento de formas farmacêuticas novas ou ainda na otimização das formulações existentes (REMINGTON, 2004).

Segundo Lachman, Lieberman e Kanig (2001), o processo de revestimento de fármacos foi baseado em 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 desagradável sabor dos fármacos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Desde então, houve muitas referências e diferentes materiais utilizados na aplicação.

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

Atualmente, estes revestimentos farmacêuticos ocorrem por inúmeros motivos e apresentam diversas vantagens, (LYRA et al., 2007) sendo também bastante utilizados como uma alternativa para fármacos que necessitam de tratamentos especiais (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Outras vantagens são: melhora da estabilidade de fármacos ao proteger da exposição destrutiva da luz e dos agentes atmosféricos; tornar mais agradável o medicamento quando este for de sabor ou odor desagradável; proporcionar qualidades estéticas e diferenciadas ao produto, entre outros (MOURA, 2005).

Tais técnicas são utilizadas nestes processos e se desenvolvem de diversas formas, para construir esta barreira nas formas farmacêuticas sólidas, incluindo a aplicação de revestimentos poliméricos, sólidos inorgânicos de distintas naturezas, ou até mesmo mediante a formação de materiais nanocompósito, onde está incluída a combinação de ambas as fases orgânica e inorgânica (LYRA et al., 2007; REBITSKI, 2015).

Alguns fármacos são formulados para promover uma liberação modificada. Esses sistemas de liberação têm chamado bastante à atenção de pesquisadores devido à amplitude de suas aplicações e aos grandes benefícios que podem trazer para a área (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Preferencialmente, os principais componentes utilizados são os polímeros, que formam películas visando a produção de formas farmacêuticas orais revestidas, conferindo proteção contra agentes externos, ações do meio ambiente e/ou meio biológico, melhorada estabilidade e promoção do medicamento (GABAS; CAVALCANTI, 2003).

Neste contexto, o avanço sobre inovação e conhecimento da tecnologia de revestimento usando materiais poliméricos tem demonstrado grande potencial, não apenas pelos benefícios terapêuticos, mas também pela flexibilidade durante o desenvolvimento da formulação (OLIVEIRA; LIMA 2006).

Com base no exposto, o presente trabalho irá contribuir para a revisão sistemática de literatura, descrevendo os processos utilizados no revestimento pelificado de formas farmacêuticas sólidas orais, a fim de identificar a importância desses procedimentos na indústria farmacêutica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Breve Histórico do Revestimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

O revestimento é um processo secular que, historicamente, teve sua primeira menção por deveà Rhazés, que usou mucilagem de sementes para envolver pílulas. Posteriormente, a mesma forma farmacêutica foi revestida com folhas de ouro e prata por Avicena. Em 1608, o farmacêutico Jean Renou empregou a técnica de douragem de pílulas em outras formas sólidas, para mascarar o gosto amargo de substâncias que faziam parte da composição (PRISTA et al., 2001; REMINGTON, 2004).

O revestimento de pílulas que apresentavam composições à base de açúcar, foi desenvolvido na França em meados do século XIX e as patentes concebidas em 1837 e 1840 (LACHMAN et al, 2001).

A indústria alimentícia já fazia uso do processo de drageamento e serviu de inspiração para ser utilizado na indústria farmacêutica. Verificou-se que a aplicação desse procedimento em grande escala podia ser feita mais rapidamente utilizando bacias de revestimento. Inicialmente, as primeiras investidas utilizando esta técnica, produziam resultados variáveis e requeriam a manipulação individual. (REMINGTON, 2004).

Os comprimidos revestidos foram originados a partir dos envolvimentos pilulares, fundamentados naqueles à base de açúcar (LACHMAN et al, 2001). Em seguida, observou-se uma rápida aceitação de formas revestidas utilizando essa técnica (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Nos EUA, em meados de 1850, ocorreu a introdução da produção em escala, utilizando equipamentos de revestimento sem perfuração e os procedimentos artesanais foram gradualmente eliminados. Esses equipamentos apresentavam movimento e velocidade controlados de modo automático, propiciando ao operador a possibilidade de criar ciclos de aplicação da dispersão de revestimento e de sua secagem. Como consequência, na finalização do processo eram obtidos comprimidos revestidos com adequada uniformidade (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; MELO JUNIOR, 2009).

O material utilizado para construção desses equipamentos era constituído geralmente de cobre ou ferro galvanizado, com dimensões entre 8 e 60 polegadas de diâmetro. Eram movimentados no seu eixo horizontal, impulsionados por motor e a dispersão era aplicada manualmente ou por meio de dispositivo atomizador. Quanto à secagem, o ar quente passava pela tubulação e era conduzido à parte frontal do equipamento, atingindo diretamente o leito de núcleos. (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; CAMPBELL; SACKETT, 1998; GENNARO, 2000; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Esse sistema de revestimento permaneceu inalterado durante anos, não se encontrando alterações adicionais, em relação ao método usado anteriormente (PRISTA et al., 2001).

O processo de revestimento empregado na atualidade foi originado em meados de 1950 e é caracterizado pela deposição de uma fina película polimérica sobre os núcleos dos comprimidos (MELO JUNIOR, 2009).

A partir de 1950 ocorreram grandes progressos no processo de revestimento e desenho dos equipamentos utilizados, sendo introduzida uma nova tecnologia utilizando película (GENNARO, 2012).

Na década de 1960 surgiram novos polímeros que proporcionaram uma diminuição no tempo de processo, colaborando para a diminuição do uso do revestimento de açúcar. Apesar do revestimento de açúcar conferir um ótimo aspecto ao produto final, este apresenta algumas desvantagens, como: longo tempo de processo, dependência total do operador e ganho de peso do comprimido elevado (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; MELO JUNIOR, 2009).

Os polímeros de revestimento foram utilizados com solventes orgânicos em equipamentos de tambor convencional ou sem perfuração até meados de 1970. A partir de então, surgiram novos equipamentos providos de tambor perfurado ou parcialmente perfurado. Tais equipamentos possibilitaram o uso desses mesmos polímeros em meio aquoso (BAUER et al., 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Desde a introdução do método de revestimento, até os dias de hoje, o setor industrial sofre constantes evoluções no diz respeito ao desenvolvimento de processos para a aplicação da técnica na área farmacêutica (ROLIM et al., 2009).

2.2 Revestimento de Formas Farmacêuticas: vantagens e desvantagens

De maneira ampla, a tecnologia de revestimento, fundamenta-se no recobrimento da forma farmacêutica sólida, aplicando um material sobre sua superfície externa, atribuindo vantagens e propriedades em comparação à forma não revestida (ROLIM et al., 2009). A tecnologia de revestimento se faz necessário principalmente quando as substâncias medicamentosas provocam irritação na mucosa gástrica, para prevenir o efeito emético e liberar o fármaco no intestino delgado e para que os mesmos não sofram interferência do suco gástrico (ROCIO et al., 2012).

Entretanto, há outras vantagens para a aplicação da técnica de revestimento. Segundo Lachman, Lieberman e Kanig, (2001) são elas: mascaramento de sabor, cor e odor de fármacos, melhoria da aparência, identificação e robustez do produto, facilitar a administração do produto, conferir proteção química ou física, controlar a liberação do fármaco, facilitar a embalagem, entre outros.

As propriedades, processos e composições de revestimento, são as principais variáveis consideradas na utilização da técnica (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). A utilização de polímeros sintéticos no revestimento, por exemplo, apresenta em destaque como uma de suas principais vantagens a não utilização de solventes orgânicos, estes que poderiam gerar maiores custos no processamento. Pois está associado à exigência de instalações industriais mais aprimoradas, atribuída de sistemas de exaustão com tratamento dos resíduos químicos que são sintetizados durante este processo, criando uma atmosfera de constante ameaça à saúde dos operadores, além de haver riscos de explosões e consequentes danos ao meio ambiente (SINHA; KUMRIA, 2003; IBEKWE et al., 2006; BUNHAK et al., 2007).

De forma resumida, os objetivos para revestir um comprimido estão listados na tabela 1:

Tabela 1 — Objetivos do revestimento de comprimidos.

TERAPIA	TECNOLOGIA	MARKETING
<ul style="list-style-type: none"> • Para evitar a irritação do esôfago e estômago • Para evitar a inativação de do fármaco no estômago • Para modificar a absorção do fármaco • Para mascarar o gosto amargo do fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Para diminuir a influência da umidade • Para reduzir o risco de interação entre substâncias incompatíveis • Para melhorar a estabilidade do medicamento • Para prolongar o prazo de validade do medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Para melhorar a identidade do produto • Para melhorar a aparência e aceitabilidade • Para melhorar a resistência do produto

Fonte: VENKATESWARA REDDY; NAVANEETHA; RASHMITHA REDDY, 2013.

Contudo, o processo de revestimento é uma etapa a mais no processo de fabricação. A implantação da técnica ao longo das etapas consecutivas de produção de um fármaco gera a necessidade de aplicação de capitais significativos, as quais incluem: aquisição de equipamentos modernos, matéria-prima, mão de obra especializada e controle de qualidade. Sendo assim, a técnica deve ser empregada sempre que necessário, quando, por exemplo, as vantagens de sua utilização forem maiores do que os custos associados (SEITZ; MEHTAS; YEAGER, 2001; VENKATESWARA REDDY; NAVANEETHA; RASHMITHA REDDY, 2013).

2.3 Principais Técnicas de Revestimento

Entre os métodos envolvidos no processo de revestimento mencionados na literatura, destacam-se: revestimento por açúcar, revestimento a seco, revestimento por filme ou pelculado, sendo este último, constantemente utilizado nas indústrias farmacêuticas (AULTON, 2005).

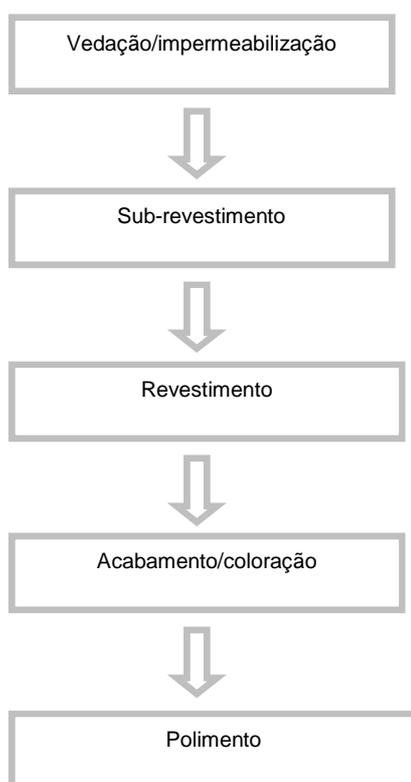
2.3.1 Revestimento por açúcar

Nomeado de drageamento, o revestimento por açúcar, é apontado como o método mais antigo de revestimento de pílulas (REMYNGTON, 2004). O processo de drageificação abrange o emprego de soluções aquosas, contendo predominantemente sacarose, que proporcionam um revestimento liso de alta qualidade, que podem ser coloridas ou incolores (GENNARO, 2012).

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 sabor e odor desagradáveis (ANSEL; LLOYD; POPOVICH, 2005; ROLIM et al., 2009). O drageamento é uma tecnologia mais tradicional e não tem experimentado nenhum processo de inovação nas últimas décadas (ROLIM et al., 2009).

O processo é longo e dividido em etapas, sendo elas: vedação /impermeabilização, sub-revestimento, revestimento, acabamento/coloração, quando aplicável, e polimento (BASU; DE; DEY, 2013). O processo é demonstrado na Figura1:

Figura 1 — Fluxograma do processo de revestimento por açúcar.



Fonte: Próprio autor, adaptado de BASU; DE; DEY, 2013

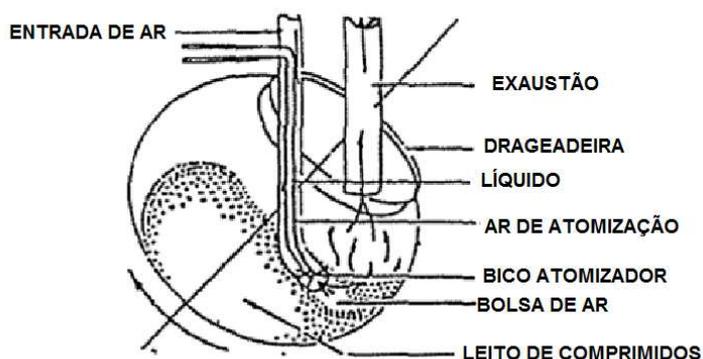
Um revestimento de vedação é sobreposto sobre o comprimido para impedir a penetração de umidade no núcleo do comprimido. Anteriormente, a goma-laca era utilizada como selante, porém foi substituída por zeína (derivado de proteína de milho), devido a problemas de polimerização. O sub-revestimento é aplicado para

arredondar as bordas e aumentar o peso do comprimido. Na fase de revestimento, as imperfeições são cobertas e o tamanho predeterminado é alcançado.

A coloração promove ao comprimido sua cor final. No polimento, a cera em pó (cera de abelha ou carnaúba) é utilizada para fornecer o brilho desejado (BASU, DE e DEY, 2013).

Geralmente para realizar a técnica de revestimento por açúcar utilizam-se turbinas ou bacias de drageamento constituídas de aço inoxidável. As drageadeiras operam de forma mecânica, girando em volta de um eixo inclinado, por um motor que funciona em velocidades moderadas. Conforme giram a solução de revestimento é suavemente aspergida, sendo introduzido ar quente para acelerar a secagem da cobertura (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Figura 2 — Diagrama de uma drageadeira padrão com tubo de imersão.



Fonte: Adaptado de VENKATESWARA REDDY; NAVANEETHA; RASHMITHA REDDY, 2013.

2.3.2 Revestimento a Seco

O revestimento a seco, também denominado de revestimento por compressão, é uma técnica que envolve a deposição e compactação de capas de excipientes nos comprimidos, sendo vedadas através da força de compressão (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Esse revestimento destaca-se por apresentar menor tempo de processamento, baixo custo dos equipamentos e passos limitados, pouco requerimento energético e uma técnica que não utiliza solvente de natureza orgânica ou aquosa (GUIMARÃES et al., 2008).

Embora menos popular, ela ganhou maior interesse nos últimos anos pela criação de produtos lançados modificados que envolvem a compactação de materiais granulares em torno do núcleo do comprimido pré-formado usando compressora especialmente projetada (VENKATESWARA REDDY; NAVANEETHA; RASHMITHA REDDY, 2013).

Após a fabricação do núcleo, ele é transferido (posicionado centralmente) para uma matriz ligeiramente maior sendo parcialmente preenchida com um pó de revestimento. O topo do núcleo também é revestido com mais quantidade de pó, acontecendo o processo que dá forma ao comprimido. Mecanicamente, é um processo complexo (VENKATESWARA REDDY; NAVANEETHA; RASHMITHA REDDY, 2013).

Por ser uma operação anidra, o revestimento a seco pode ser empregado em comprimidos que possuem fármacos sensíveis à umidade (GENNARO, 2012).

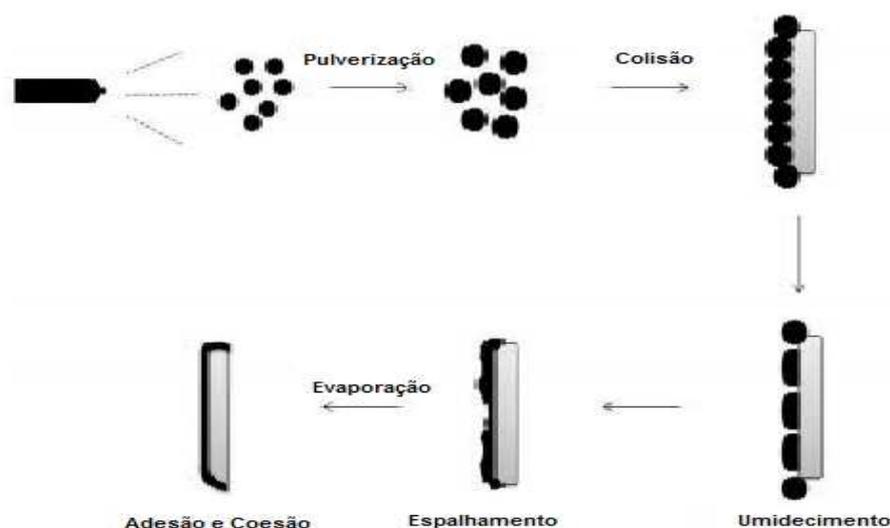
2.3.3 Revestimento Peliculado

O revestimento peliculado envolve a deposição, de uma fina película uniforme na superfície da forma sólida. A solução ou suspensão de revestimento contém um polímero em um meio líquido apropriado. As formulações são submetidas a um processo de aspersão e são misturadas ao substrato em rotação ou leito fluidizado (ALLEN, 2016).

O revestimento é aplicado em forma líquida, pulverizado por spray (GIBSON; ROWE; WHITE, 1988; ESERIAN; LOMBARDO, 2014). Ao longo da fase de secagem, acontece a evaporação do solvente do polímero. A película tem como finalidade melhorar a estabilidade do princípio ativo por promover proteção contra agentes externos, como luz, umidade e ar; mascarar sabor e odor desagradáveis; oferecer textura lisa, facilitando a administração do medicamento; melhorar a aparência do comprimido; permitindo uma rápida identificação do produto por parte do fabricante, dispensador e paciente, através da utilização de diferentes agentes de coloração; proporcionar maior resistência mecânica ao comprimido e assim simplificar o acondicionamento automático e minimizar a chance de contaminação cruzada por resíduos de pó; melhorar a robustez do produto, visto que comprimidos revestidos são mais resistentes a abrasão e atrito; desenvolver medicamentos de liberação modificada e entérica (GIBSON; ROWE; WHITE, 1988; TROY, 2005; FELTON, 2013; ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

O revestimento é obtido pela dissolução ou dispersão da solução polimérica, na forma de uma névoa fina sobre o núcleo, seguindo-se fenômenos físico-químicos até a formação da película (FELTON, 2013; ESERIAN; LOMBARDO, 2014), como mostra a Figura 3.

Figura 3 — Desenho esquemático do processo de revestimento de comprimidos por película.



Fonte: FELTON, 2013.

Polímeros em solução formam películas posteriormente a evaporação do solvente, desde que as cadeias poliméricas estejam homogeneizadas. Polímeros em suspensão requerem, além da evaporação do solvente, de coalescência das esferas individuais e interpenetração subsequente das cadeias individuais. Além do mais, necessitam de uma temperatura mínima para a formação da película, sendo fundamental, após o processo de revestimento, o armazenamento dos comprimidos em ambiente com umidade e temperatura controladas. A coalescência incompleta do polímero pode levar a mudanças significativas na liberação do princípio ativo ao longo do tempo (ROWE, 1988; ESERIAN e LOMBARDO, 2014).

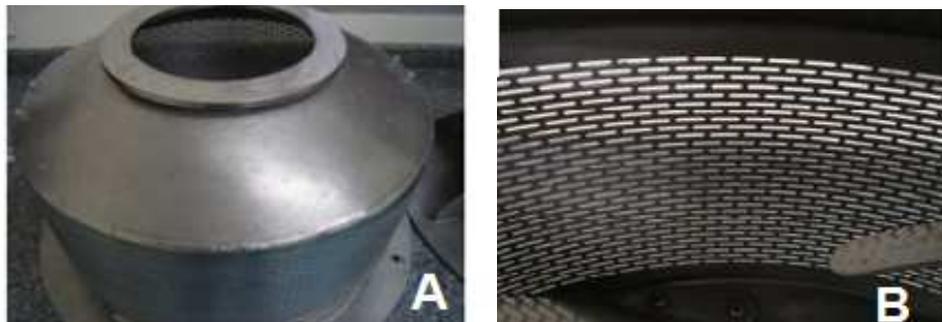
O revestimento por película normalmente apresenta uma espessura mais fina, quando comparado com o revestimento com açúcar. A escolha de um polímero com características de solubilidade desejáveis viabiliza a modificação do tempo de liberação do princípio ativo (GIBSON; ROWE; WHITE, 1988; ROWE, 1988; ESERIAN e LOMBARDO, 2014).

O processo de revestimento por película deve apresentar condições que proporcionem o equilíbrio entre a quantidade de líquido a ser pulverizado e a secagem, além da uniformidade de distribuição sobre a superfície do núcleo. A obtenção de revestimentos por película tem como pré-requisitos a boa adesão ao núcleo e a ausência de não-conformidades na película que afetem sua integridade e desempenho (ROWE, 2007; ESERIAN E LOMBARDO, 2014). As dificuldades do processo geralmente estão relacionadas ao pequeno tamanho e falta de uniformidade na aspereza da superfície do núcleo (FELTON, 1999; ESERIAN E LOMBARDO, 2014).

Atualmente torna-se mais frequente o emprego de equipamentos especializados. Entre os tipos de equipamentos de maior relevância utilizados no processo de revestimento estão os de tambor parcial ou totalmente perfurados. Para o revestimento pelificado de comprimidos, tambores perfurados são mais vantajosos que os tambores não perfurados. Visto que são mais modernos e apresentam otimização da secagem dos comprimidos, além da maior eficácia na exaustão do ar, evaporação de solventes e diminuição de resíduos de pó. Os equipamentos de tambor não-perfurado estão tornando-se obsoletos, com uso cada vez mais específico ao processo de drageamento. (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER et al., 1998; NIGRIS, 2007; MELO JUNIOR, 2009).

Os comprimidos fabricados nos tambores perfurados (Figura 4a e 4b) e parcialmente perfurados (Figura 5a e 5b) se movimentam conforme à rotação do tambor, no entanto, os comprimidos se encontram sempre na mesma posição, próximo à base do tambor. Nos equipamentos de tambor parcialmente perfurado, o ar quente entra pela parte da frente ou de trás do tambor e sai pelos dutos. As perfurações estão situadas sobre esses dutos. Esse sistema força o ar a passar através do leito de comprimidos. (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER et al., 1998; MELO JUNIOR, 2009).

Figura 4 — Fotografia da visão externa (a) e interna (b) de um tambor totalmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.



Fonte: MELO JUNIOR, 2009.

Figura 5 — Fotografia da visão externa (a) e interna (b) de um tambor parcialmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.

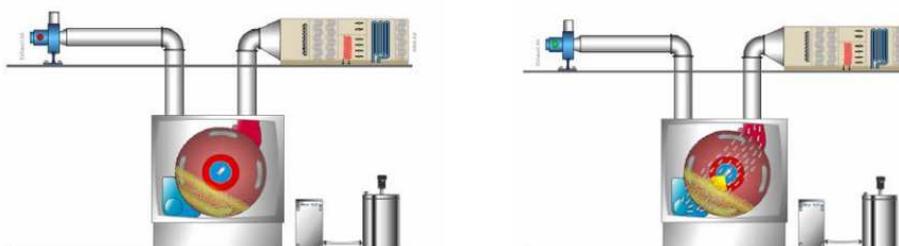


Fonte: MELO JUNIOR, 2009.

Nos tambores totalmente perfurados, o duto de exaustão está situado abaixo do leito de comprimidos, e o duto de entrada de ar está localizado acima, praticamente na superfície externa do tambor. Esse sistema promove menor queda de pressão e permite que o ar atravesse o leito dos comprimidos, melhorando a troca de calor e a secagem do revestimento. (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER et al., 1998; MELO JUNIOR, 2009).

As Figuras 6 e 7 ilustram o funcionamento dos equipamentos com sistema perfurado e parcialmente perfurado, na devida ordem.

Figura 6 — Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor totalmente perfurado, parado e em funcionamento, indicando o fluxo de ar dentro do tambor e leito de comprimidos.



Fonte: MELO JUNIOR, 2009.

Figura 7 — Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor parcialmente perfurado, parado e em funcionamento, indicando o fluxo de ar dentro do tambor e leito de comprimidos.



Fonte: MELO JUNIOR, 2009.

Os comprimidos revestidos por película possuem inúmeras vantagens em relação aos revestidos com açúcar. Entre as principais vantagens de utilização, destacam-se: menor tempo das etapas de processo e o aumento mínimo de peso, mencionadas no Tabela 2 (AULTON, 2005).

Tabela 2 — Principais diferenças entre drageamento e revestimento peliculado na fabricação de comprimidos.

Particularidades	Drageamento	Revestimento Peliculado
Aspecto	Bordas arredondadas, alto nível de polimento	Os contornos do núcleo original preservados, menos lustrosos que as drágeas.
Aumento do tamanho e peso devido aplicação de materiais de revestimento	Volumosos, podendo aumentar em torno de 30 – 50 %	Menos volumosos, tipicamente aumentam de 2 – 3 %
Logotipo ou vinco	Não são viáveis	Viáveis
Resistência à quebra	Menos resistentes	Resistência elevada
Etapas – Processo	Múltiplos estágio	Única etapa
Custos - Processo	Maior despesa- processo mais caro	Processo mais econômico
Tempo requerido, Duração usual por lotes	8 horas ou mais (demorado)	Redução significativa no tempo de produção, entre 1,5 – 2 horas (rápido)
Revestimentos Funcionais	Normalmente não são possíveis, exceto revestimento entérico	Flexibilidade nas formulações, adaptável para a liberação modificada

Fonte: Adaptado de AULTON, 2005.

2.4 Polímeros Empregados no Revestimento

Conforme proposto por Lachman, Lieberman e Kanig (2001, p.632); Oliveira (2012)

“Os materiais de revestimento podem simplesmente depositar-se fisicamente sobre um substrato ou podem formar um filme contínuo com uma variedade alargada de propriedades dependendo da composição das formulações de revestimento”.

O principal material utilizado nas formulações de revestimento utilizando película são os polímeros. A tecnologia farmacêutica de revestimento baseia-se na utilização desse material em solução, em solventes orgânicos ou dispersos em meio aquoso, sendo esse o grupo mais preferencialmente empregado, devido ao risco de toxicidade e questões ambientais (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Os polímeros representam uma classe de materiais utilizados em diversas áreas, inclusive no setor farmacêutico. Apresentam inúmeras aplicações, sendo o componente fundamental na formação de uma película de qualidade. O conhecimento das propriedades dos polímeros utilizados é de fundamental importância na otimização do revestimento (ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

Portanto, os polímeros utilizados no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais que utilizam a técnica de revestimento pelicular, devem apresentar as seguintes características (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; AULTON, 2005):

I - Solubilidade: O polímero deverá ter uma boa solubilidade em fluidos aquosos, para facilitar a dissolução das substâncias ativas a partir do produto final. No caso de revestimento pelicular convencional.

II - Viscosidade: Os polímeros deverão possuir uma baixa viscosidade. Isso permitirá uma fácil aspensão durante o processo industrial.

III- Permeabilidade: Os polímeros apresentam barreiras eficientes contra a permeação de vapor de água e outros gases da atmosfera. O revestimento pelicular promove o aumento da estabilidade na presença de calor, luz, umidade, do material a ser revestido.

IV-Não deve possuir cor, sabor ou cheiro.

V-Compatibilidade com aditivos mais frequentes usados em revestimentos.

VI- Não ser tóxico nem possuir atividade farmacológica e ser de fácil aplicação.

VII- Deve cumprir com os requisitos farmacopéicos e de órgãos reguladores em vigor.

O polímero de revestimento escolhido deve possuir além das características descritas acima, uma elevada resistência ao impacto e abrasão, pois um substrato revestido com ausência dessa propriedade, pode apresentar rachaduras ou imperfeições, afetando a integridade da película, gerando defeitos no revestimento. As variações, condições, origem e algumas prováveis causas de determinados defeitos são mencionados na tabela 3 (ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

Tabela 3 — Principais defeitos do revestimento peliculado.

Situação	Possível Motivo	Soluções
Formação de bolhas	Evaporação rápida do solvente durante a etapa de secagem e temperatura elevada	Condições de secagem adequadas de acordo com a solução de revestimento
Formação de gêmeos e aglomerados	Distância da pistola para o leito	Aumento da distância da pistola para o leito
Erosão do núcleo	Alta friabilidade, alta taxa de pulverização	Melhoria da friabilidade, diminuição da taxa de pulverização
Descamação do revestimento	Aderência insuficiente, alto teor de umidade no núcleo	Formulação de revestimento com o aumento, alongamento e tração da força, ajuste umidade do núcleo
Quebra de Borda	Baixa taxa de pulverização	Aumento na pulverização
Revestimento casca de laranja	Elevada viscosidade do revestimento	Diminuição da viscosidade da solução de revestimento
Variação de cor do revestimento	Falta de homogeneização, alteração da frequência e duração de pulverização	Melhoria da homogeneização da formulação e pulverização

Fonte: Adaptado de ESERIAN; LOMBARDO, 2014.

Esta ideia confirma a opinião defendida por AULTON (2005), de que os defeitos de revestimentos surgem por dois motivos distintos: defeitos de processamento e defeitos de formulação.

Diante do exposto acima, a seleção dos polímeros e excipientes que compõem a formulação da solução de revestimento, devem estar de acordo com o

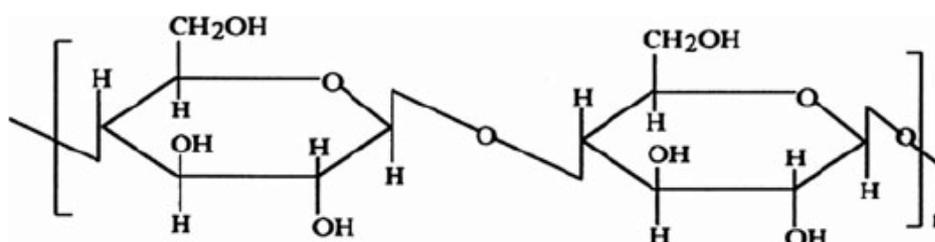
emprego e finalidade pretendida (OLIVEIRA; LIMA, 2006). Demonstrando a importância do desenvolvimento racional e a viabilização durante o processo, a fim que sejam obtidas formas farmacêuticas com especificações que garantam a qualidade e cobertura do substrato revestido (ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

Entre as muitas classes de polímeros farmacêuticos, os materiais que se ressaltam incluem derivados da celulose, derivados acrílicos e metacrílicos.

2.4.1. Polímeros derivados da celulose

A celulose é um polímero natural. Possui uma estrutura linear, sendo encontrado de maneira abundante na natureza (NAKASHIMA et al., 2011).

Figura 8 — Estrutura química da celulose.



Fonte: Adaptado de PÉREZ e MACKIE, 2001.

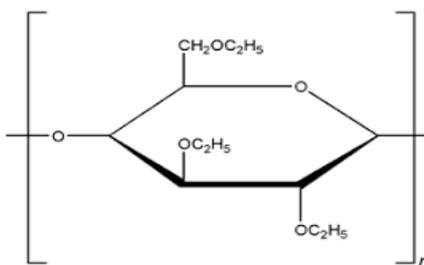
Os derivados celulósicos apresentam diferentes propriedades e são aplicados em diversas áreas. Na indústria farmacêutica, têm se mostrado muito eficazes, vistos que são amplamente utilizados em formulações orais, além de solúveis em diferentes solventes orgânicos e também em soluções aquosas (PÉREZ; MACKIE, 2001). São formadores de filmes de revestimentos e aplicados como aglutinantes, espessantes, e moduladores na preparação de comprimidos de liberação controlada. Entre os tipos de polímeros celulósicos descritos na literatura, evidenciam-se: Etilcelulose, Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

- Etilcelulose:

A etilcelulose, um éter etílico de celulose, cuja estrutura é mostrada na Figura 9, é um polímero incolor, não possui cheiro e sabor, sendo bastante estável em condições ambientais. Apresenta baixa capacidade de absorver umidade. Porém deve ser armazenado em local com temperatura inferior a 32°C e longe de materiais

oxidantes, pois tem a facilidade de sofrer oxidação. Para que a oxidação não aconteça, é necessária a adição de agentes antioxidantes (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 9 — Estrutura química da etilcelulose.



Fonte: NOBUSA, 2010.

É insolúvel em água e muito solúvel numa grande variedade de solventes orgânicos, apresenta alto grau de substituição e viscosidade, por isso, não é utilizado sozinho e sim combinado com substâncias hidrossolúveis, a fim de formar filmes pouco solúveis em água (FERNANDES, 2013).

A etilcelulose apresenta uma ampla aplicação em formulações farmacêuticas orais e tópicas (NOBUSA, 2010). Utilizada como agente de revestimento hidrofóbico para comprimidos e grânulos, com a finalidade de melhorar a estabilidade da formulação, mascarar sabor desagradável e modificar a liberação do fármaco. Uma estratégia interessante para a liberação dos fármacos revestidos com esse polímero é a adição de hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose), polímero semissintético, inerte, viscoelástico (WILLIAMS; SYKORA; MAHAGUNA, 2001), à solução aquosa, alterando a sua solubilidade, pois atua como agente formador de poros no filme, aumentando a permeabilidade do fármaco através da camada de revestimento. Comprimidos onde a granulação úmida foi preparada com etilcelulose tendem a ter uma maior absorção de pressão, reduzindo assim a friabilidade dos comprimidos (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Aquacoat® ECD (FMC Corporation) e Surelease® (Colorcon) são dispersões aquosas comerciais à base de etilcelulose, bastante utilizadas nas preparações de suspensões de revestimento. Em formulações de comprimidos a etilcelulose também pode ser empregada como agente formador de filme ou filmógeno. Em formulações tópicas como cremes e loções, são aplicados como agente espessante. Esse

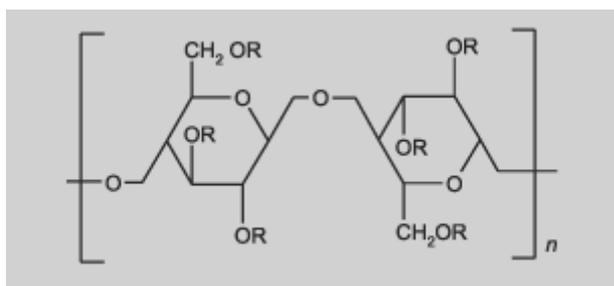
polímero também tem sido utilizado em cosméticos e produtos alimentícios (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

- Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC):

O HPMC, conhecido também como hipromelose, é um éter propilenoglicólico da metilcelulose, representado na Figura 8. Frequentemente é utilizado em formulações orais, como propulsor na liberação de fármacos (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

É usado na formação de filmes em concentrações de 2 a 20%, apresentando boas propriedades de dispersão e organolépticas (HAAS, 2011).

Figura 10 — Estrutura química da HPMC.



Fonte: FERREIRA; VILLANOVA, 2006.

De acordo com Lachman, Lieberman e Kanig (2001, p. 633), o HPMC possui características próximas ao de um polímero ideal, as razões para o seu uso são: Solubilidade em água, solventes orgânicos e no meio gastrointestinal, ausência de interferência com a desintegração e biodisponibilidade do fármaco, resistência ao impacto e abrasão, ausência de cheiro e sabor, boa estabilidade e facilidade de incorporar corantes e aditivos ao filme.

A utilização desse polímero hidrofílico deve-se também a outras características, como natureza atóxica e não iônica, não apresentando problemas com compatibilidade, capacidade de relaxamento/ intumescimento, exercendo efeito pronunciado na liberação do fármaco (ROLIM et al., 2009).

Quando usado sozinho, o HPMC possui tendência de formar pontes, preenchendo assim campos de gravações nos comprimidos. Este problema pode ser resolvido misturando-se HPMC com outros polímeros ou plastificantes (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

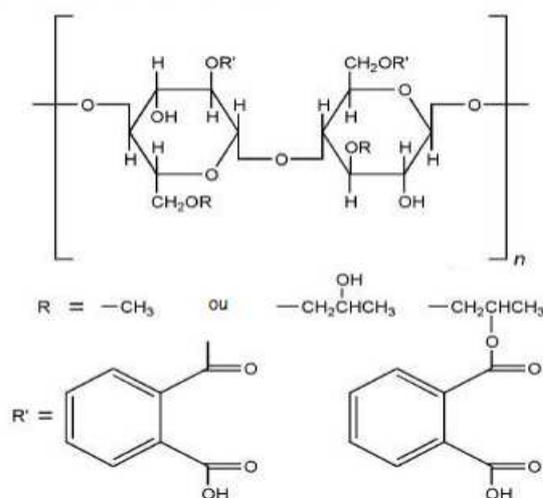
Os diferentes tipos de HPMC são classificados de acordo com a variação no grau de substituição dos grupos hidroxipropoxila e metoxila e graus de polimerização, responsáveis pelas propriedades de viscosidade e rapidez de hidratação. Methocel® (Dow Chemical) é o HPMC mais comercializado (COELHO, 2007).

- Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP):

Os formadores de filme gastrorresistentes são compostos principalmente pelos polimetacrilatos, tais como os derivados poliácidos metacrílico etacrilato e poliácido metacrílico metil metacrilato, também havendo a utilização de polímeros com base celulósica, como, por exemplo, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) (BAUER et al., 1998; ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

Esse polímero HPMCP é obtido por esterificação com anidrido ftálico. Sua estrutura química está mais bem elucidada na Figura 11. São comercializados como HP-50, HP-55 e HP 55S. Para as preparações gastrorresistentes recomenda-se HP-55, enquanto HP-55S possui maior peso molecular, maior resistência e evita o craqueamento do filme (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; ROWE, SHESKEY e QUINN, 2009).

Figura 11 — Estrutura química da HPMCP.



Fonte: COLOMBO, 2014.

HPMCP é muito utilizado na indústria farmacêutica em formulações orais como agente de revestimento, possui ação protetora, evitando que os fármacos causem efeitos secundários no estômago, pois o HPMCP é resistente ao fluido

gástrico com pH de 1,2, sendo dissolvido no intestino com o pH 7,5 (FERREIRA, 2002; COLOMBO, 2014).

No processo de revestimento de grânulos ou pellets esse polímero é empregado sozinho ou associado a outro agente formador de filme, tendo assim uma liberação pH dependente. HPMCP também pode ser utilizado para mascarar o sabor desagradável do fármaco, pois é insolúvel no pH da saliva. Possui estabilidade de aproximadamente 3-4 anos em condições ambientais e 2-3 meses em condições aceleradas (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

2.4.2. Polímeros derivados acrílicos e metacrílicos

Esses materiais poliméricos são descritos como copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico ou metacrílico, São muito utilizados na área farmacêutica como agente formador de película, pois apresentam uma grande variedade de copolímeros que podem ser obtidos através de combinações, originando derivados com propriedades bem distintas. Constituem uma classe importante de excipientes devido à sua natureza multifuncional e biocompatibilidade (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Os acrilatos possuem características hidrofóbicas, possivelmente este fator se dá devido à ausência do grupamento metila, que resulta em maior hidrofobicidade e reatividade quando comparados aos derivados metacrilatos (LAMIN et al., 2006).

Os polímeros derivados de ácido acrílico e metacrílicos são denominados comercialmente de Eudragit[®] (ALMAPAL, SP - Brasil), desenvolvidos para serem utilizados em diferentes etapas de obtenção de formas farmacêuticas. São utilizados na concepção de sistemas pH-dependentes (VEIGA et al., 2006).

O Eudragit E[®] é um copolímero catiônico formado a partir do dimetilaminoetilmetacrilato e ésteres neutros do ácido metacrílico, é um revestimento gastrossolúvel até pH 5, tornando-se permeável e elástico acima deste valor (SEITZ; MEHTAS; YEAGER, 2001).

Eudragit[®] RL, Eudragit[®] RS e Eudragit[®] NE 30D são copolímeros sintetizados a partir dos ésteres dos ácidos acrílico e metacrílico disponíveis como soluções orgânicas no estado sólido, são utilizados em formulações que necessitam de liberação controlada independente de pH dos fluidos gástricos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Os polímeros acrílicos são resistentes ao meio gástrico. O Eudragit® L está disponível como dispersão aquosa e solução orgânica na forma sólida, sendo rapidamente dissolvido em pH 6. O Eudragit® S só está disponível como solução orgânica, sendo solúvel em pH 7 (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Dentre os polímeros utilizados, destaca-se o Eudragit® L100, aplicado no setor industrial em formas farmacêuticas que utilizam sistema pH dependente, pois é insolúvel no pH ácido do estômago, sendo seletivamente dissolvido em pH alcalino. Para a eficácia do revestimento é necessário que utilize de 10 - 12% do polímero em relação ao peso do comprimido (VEIGA et al., 2006).

2.4.3. Plastificantes

Os plastificantes são substâncias empregadas juntamente com polímeros, para modificar a temperatura de transição vítrea dos mesmos e facilitar a coalescência do filme formado sobre os grânulos, comprimidos ou pellets (ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

Os agentes plastificantes aumentam o volume livre do polímero, tornando-o mais adaptável ao estresse gerado durante o processo (GIBSON; ROWE; WHITE, 1988). Eles são utilizados com objetivo de melhorar as propriedades mecânicas do revestimento e facilitar a formação da película (FELTON, 1999; ESERIAN; LOMBARDO, 2014), gerando flexibilidade e elasticidade à mesma, o que conseqüentemente diminui sua fragilidade e a incidência de rachaduras. Em outras palavras, torna a camada de revestimento mais uniformemente distribuída sobre o granulado, durante a preparação de cápsulas de liberação entérica (ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

São exemplos de agentes plastificantes: Glicerol, propilenoglicol, PEG 400, dimetil ftalato, dietil ftalato, dibutil ftalato, triacetina e óleo de rícino. O uso de variados tipos de solventes, agentes plastificantes, antiaderentes, pigmentos e o próprio polímero estabelece diferentes interações interfaciais, fornecendo diferentes propriedades adesivas ao revestimento (ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

A inclusão de agentes plastificantes em formulações de películas é bastante prevalente, observando-se redução das forças intermoleculares entre as cadeias poliméricas e diminuição do estresse interno dentro do revestimento com o uso dos mesmos.

3 JUSTIFICATIVA

Desde que as formas farmacêuticas revestidas foram introduzidas no mercado farmacêutico, os avanços na tecnologia de revestimento utilizando película, tem nitidamente recebido mais atenção. Isso se deve em parte ao maior interesse das indústrias farmacêuticas em pesquisar e desenvolver sistemas de liberação, visando a melhoria do perfil dos medicamentos. Visto que, a amplitude da aplicação desse método na preparação de fármacos, contribui para o aperfeiçoamento das formulações. Este contexto tem sido prioritariamente voltado às necessidades clínicas de novos sistemas terapêuticos cada vez mais eficientes e seguros, gerando incentivo para o desenvolvimento de novos produtos, para futuros lançamentos pelas companhias farmacêuticas.

Dada esta relevância, este trabalho traz uma perspectiva de novas ideias e discute a utilização da técnica de revestimento películado em sólidos orais no campo industrial farmacêutico, visando demonstrar que o método é uma fonte propícia de soluções dos propósitos relacionados ao fármaco.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

O presente trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o processo de revestimento pelificado, expor os fatores que influenciam a importância e a viabilização dos procedimentos utilizados nas aplicações da técnica na indústria farmacêutica.

4.2 Específicos

- Descrever as principais técnicas de revestimento para sólidos orais.
- Apontar os principais polímeros empregados no revestimento pelificado.
- Apresentar um panorama acerca da tecnologia farmacêutica de liberação modificada de fármacos.

5 METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos propostos, o estudo em questão adotou uma abordagem qualitativa de caráter exploratório, a partir do conhecimento técnico de pesquisa bibliográfica utilizando livros, publicações (artigos científicos, monografias, dissertações, dentre outras) através de ferramentas, tais como Scielo, Web of Science, Scopus, Google Acadêmico, entre os anos de 2000 a 2018, utilizando-se as expressões e palavras-chaves: *pharmaceutical industry; coating; polymers*.

A seleção dos materiais foi feita utilizando como critério a relevância com o tema, que abordam o processo de revestimento de formas sólidas orais e tecnologia farmacêutica de liberação modificada.

Após uma revisão sistemática das principais publicações, foi realizada a leitura dos documentos, distinguindo os que reuniam as informações para a construção da fundamentação teórica.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussões do presente estudo serão apresentados concomitantemente. Serão expostos os conceitos relacionados à liberação de fármacos, bem como, a influência do tipo de polímero de revestimento e outros fatores, a partir do desenvolvimento de sistemas matriciais, sistemas reservatórios e pH dependente. Os resultados serão discutidos de forma comparativa, apontando as vantagens de cada técnica abordada.

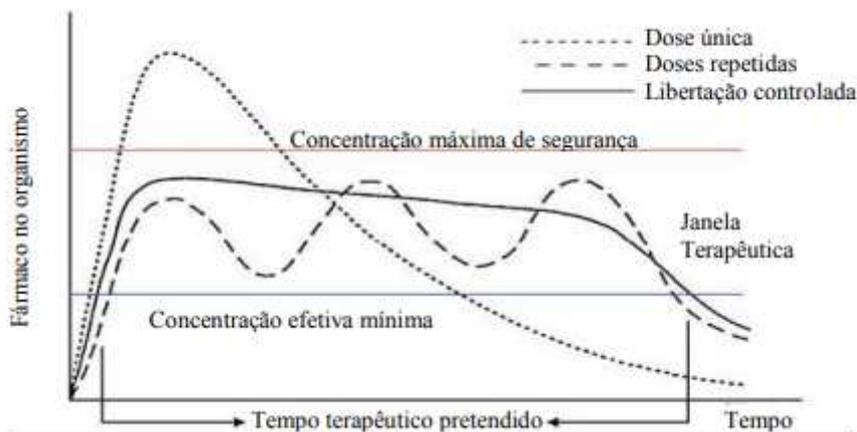
6.1 Sistemas de Liberação modificada de Fármacos

A tecnologia associada à liberação modificada de fármacos evoluiu rapidamente nas últimas décadas, partindo da necessidade de prolongar e obter melhor controle sobre a administração de fármacos. A indústria farmacêutica apresenta uma variedade de sistemas, que facilitam a veiculação do fármaco no organismo, aumentando o tempo de ação, visando alcançar melhores resultados terapêuticos. A extensão e velocidade com as quais um fármaco é absorvido dependem em grande parte do método e formulação de preparo. Desta forma, as estratégias utilizadas no desenvolvimento desses sistemas são uma alternativa interessante para o delineamento de fármacos (STORPIRTIS et al., 2009).

Os Sistemas de Liberação modificada de Fármacos (SLF) estão associados à tecnologia utilizada para levar o fármaco a um determinado local do organismo, onde o princípio ativo será liberado e absorvido. São desenvolvidos para prolongar o tempo de liberação do fármaco, controlando a concentração plasmática, localização espacial e temporal das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios químicos e biológicos, que promovem o aumento da disponibilidade do fármaco (ORÉFICE; VILLANOVA; CUNHA, 2010).

Se tratando de farmacocinética e farmacodinâmica, os SLF são mais vantajosos quando comparados às formas farmacêuticas convencionais (Figura 12).

Figura 12 — Concentrações plasmáticas de fármacos no organismo administrados por diversos sistemas.



Fonte: LOPES, 2012.

Conforme mostrado na Figura 12, os SLF apresentam uma ação terapêutica modulada. É possível observar que o fármaco de liberação modificada mantém as concentrações plasmáticas dentro dos limites e tempo pretendido, fazendo com que se reduzam os picos de concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis sub-terapêuticos contribuindo para a eficácia do medicamento. Já as formas farmacêuticas de dose única e doses repetidas convencionais, ou seja, aquelas que não são modificadas intencionalmente por formulação especial ou método de fabricação, possuem ação terapêutica de duração reduzida, podendo acarretar desconforto e inconveniência ao paciente, aumento da administração de doses diárias, incidência de efeitos colaterais, concentração do fármaco sub-terapêutica, diminuição da margem de segurança, toxicidade e aumento de custos (LOPES, 2012)

Os sistemas farmacêuticos de maneira global, são chamados de liberação modificada. Sendo definidos como formas farmacêuticas perorais que liberam fármacos continuamente, em velocidade que são controladas o suficiente para fornecer períodos de ação terapêutica prolongada, após cada administração de uma dose única (AULTON, 2005).

Essa liberação modificada pode ser classificada segundo as propriedades de liberação do fármaco pelo sistema farmacêutico em: formas farmacêuticas de liberação prolongada e formas farmacêuticas de liberação retardada. Na tabela 4 é possível ter melhor compreensão acerca destas classificações e suas respectivas definições segundo a Farmacopeia Brasileira.

Tabela 4 — Definição do tipo de liberação de forma farmacêuticas

Tipo de Liberação	Definição
Forma Farmacêutica de Liberação Prolongada	Tipo especial de liberação modificada que possibilita pelo menos uma redução na frequência de doses, quando comparada a forma convencional. Obtida por desenho de formulação especial ou método de fabricação.
Forma Farmacêutica de Liberação Retardada	Tipo especial de liberação modificada que retarda a liberação da substância ativa. Obtida por desenho de formulação especial ou método de fabricação. Exemplo: as preparações gastrorresistentes.

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 5^o edição (2010).

Apesar da elevada diversidade de formulações de sistemas farmacêuticos, foi observada a necessidade de entendimento dos diferenciados mecanismos envolvidos na liberação do princípio ativo.

Nem todos os fármacos são candidatos adequados para serem formulados em um sistema de liberação modificada, pois as propriedades físico-químicas e qualidades peculiares a cada fármaco devem ser consideradas para o planejamento dessa tecnologia. Em geral, os candidatos que melhor se adaptam a esse sistema possuem as seguintes características: boa margem de segurança, velocidade de absorção e excreção, deve ser administrado em doses pequenas e serem regularmente absorvidos no trato gastrintestinal (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Os principais mecanismos utilizados para promover a liberação modificada dos fármacos baseiam-se no desenvolvimento de sistemas matriciais, sistemas reservatórios e pH dependente (STORPIRTIS et al., 2009).

6.1.1 Sistemas Matriciais

O sistema matricial é caracterizado pela dispersão ou solução do fármaco em uma cadeia polimérica, formada por um ou mais polímeros capazes de delinear a liberação do fármaco por mecanismos diversos como: difusão do fármaco, erosão da matriz e intumescimento do polímero (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

O desenvolvimento de novos polímeros tem contribuído para o progresso da ativação modulada dos SLF e a sua utilização tem se tornado uma prática comum nas indústrias farmacêuticas atuais tornando o resultado final eficaz.

A tecnologia utilizada nesses sistemas promove o controle de liberação de substâncias ativas, molecularmente dissolvidas ou dispersas, resistentes à desintegração. Podem ser classificados de acordo com os mecanismos de

dissolução por eles apresentados, sendo divididos em três grupos: Matrizes Hidrofílicas, Matrizes Insolúveis e Inertes e Matrizes Insolúveis em Água e Erodíveis (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

- Matrizes Hidrofílicas

As matrizes hidrofílicas também chamadas de solúveis e intumescíveis são constituídas por uma fusão de fármacos ou polímeros hidrofílicos. Considerado o sistema mais popular para modular a liberação do fármaco. Possuem a capacidade de intumescer, com erosão do gel subsequente, quando em contato com os fluidos gastrintestinais (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Figura 13 — Matriz Hidrofílica.



Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

A Figura 13 ilustra o mecanismo de bioerosão. Quando o polímero é hidratado, forma uma camada gelificada. Seguidamente, essa camada é dissolvida promovendo a erosão dos comprimidos, o fármaco então é liberado através dessas camadas gelificadas por difusão ou erosão da matriz.

A velocidade de liberação do fármaco constitui a principal variável dos sistemas matriciais hidrofílicos, sendo controlada pela camada de matriz hidratada. A quantificação do grau de erosão da superfície da matriz intumescida ou taxas de absorção de água na interface entre o gel e o meio que o cerca podem ser bastante importantes para determinação da velocidade de liberação do fármaco. Desta forma, deve ocorrer uma liberação linear do fármaco (AULTON, 2005).

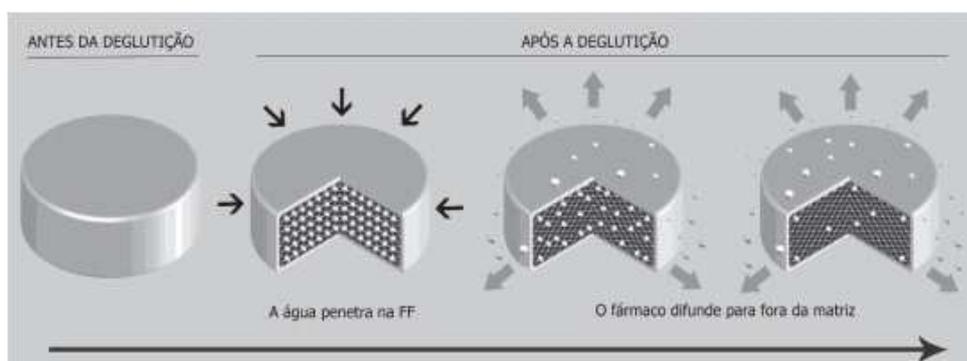
De acordo com Coelho (2007), a água quando em contato com o polímero, promove a diminuição da temperatura de transição vítrea, deixando o material polimérico mais maleável e conseqüentemente aumentando a mobilidade das cadeias polimérica, favorecendo o transporte e liberação do fármaco.

A escolha do material polimérico utilizado como matriz hidrofílica baseia-se principalmente nas características físico-químicas do fármaco. O HPMC é o polímero mais empregado como matriz hidrofílica para a liberação modificada de fármacos, devido sua natureza atóxica e não iônica e a pequena influência das variáveis de processamento a liberação do fármaco. Além de apresentar um grau elevado de compressibilidade, diminuindo assim uma etapa no processo de fabricação dos comprimidos (LYRA et al., 2007).

- Matrizes Insolúveis e Inertes:

No sistema de matrizes inertes são utilizados polímeros insolúveis nos fluidos gastrintestinais (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Figura 14 — Matriz insolúvel e inerte.



Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

Na Figura 14 quando a água entra em contato com a forma farmacêutica, o polímero forma estruturas porosas que mantêm a mesma superfície durante toda dissolução. O fármaco difunde para fora da matriz, sendo eliminados praticamente intactos (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

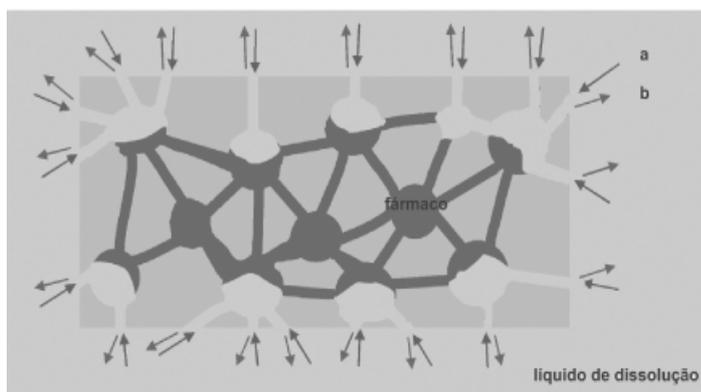
A velocidade de liberação do fármaco a partir desse sistema matricial está relacionada a porosidade da matriz, ao tamanho da partícula e a solubilidade do fármaco. Sendo assim, quanto maior essas características, mais rapidamente o fármaco será liberado. O fármaco é dissolvido após a entrada de líquidos nos poros, quando esses polímeros entram em contato com a água tem sua estrutura preservada e promovem a liberação do fármaco por difusão lenta pelos canalículos ou por erosão (AULTON, 2005).

- Matrizes Insolúveis em Água e Erodíveis:

As matrizes insolúveis em água e erodíveis, também denominadas de hidrofóbicas ou lipídicas, são formadas por substâncias hidrofóbicas sólidas que não se fundem à temperatura corporal como: ceras, óleos, agentes formadores de canal, antiaderentes e/ou deslizantes e lubrificantes (AULTON, 2005).

Nas matrizes lipofílicas a liberação do fármaco é preferencialmente por difusão, podendo ter um mecanismo de erosão concomitante (Figura 15).

Figura 15 — Matriz hidrofóbica: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior.



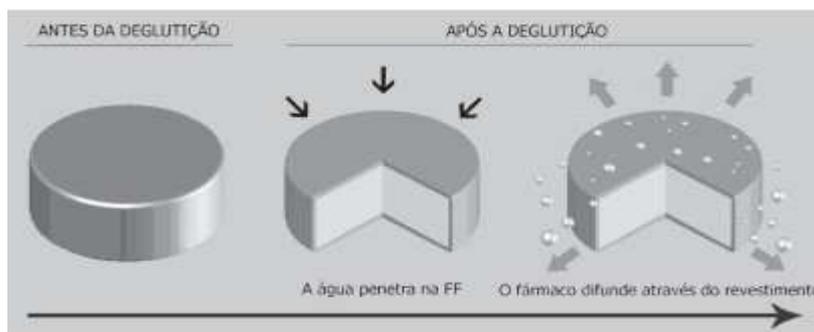
Fonte: LOPES; LOBO; COSTA, 2005.

Por ser insolúvel em água a matriz hidrofóbica não sofre alteração durante o processo de liberação do fármaco. Para que a droga seja liberada é necessária a dissolução do agente formador de canal em meio aquoso, o qual sofre o processo de erosão, formando assim uma matriz porosa. O fármaco é liberado através dos capilares formados (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

6.1.2 Sistemas Reservatórios:

Nesses sistemas o controle da taxa de liberação do fármaco é feito através de uma membrana polimérica porosa ou não porosa que recobre a forma, como apresentado na Figura 16.

Figura 16 — Sistema reservatório.



Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

Quando a água entra em contato com a substância ativa, a mesma difunde através do revestimento.

As formas farmacêuticas que podem ser utilizadas no sistema reservatório são os comprimidos, grânulos, péletes e os microcomprimidos que são misturados a outros excipientes e compactados (MAURO, 2007).

A velocidade de liberação do fármaco depende da membrana polimérica utilizada. A difusão e a liberação do fármaco têm início com a hidratação do polímero e a formação de uma fase contínua pela membrana, sendo essa a principal diferença entre o sistema de reservatório e o sistema matricial, esse sofre intumescimento e difusão (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Diversos polímeros são utilizados no sistema de reservatório, dentre eles etilcelulose e copolímero acrílico Eudragit® RL e Eudragit®RS. Para uma melhor eficiência do filme de revestimento é necessário agregar à formulação um plastificante (AULTON, 2005). Que proporciona uma melhor coalescência entre as gotículas formadas durante o processo de revestimento, devido a diminuição da temperatura vítrea do polímero.

6.1.3 Sistemas pH - Dependentes

Visto que o pH altera significativamente ao longo do trato gastrointestinal, esses sistemas são de grande valia para administração de fármacos por via oral. Os sistemas pH - dependentes utilizam polímeros insolúveis em pH ácido e solúveis em pH neutro ou ligeiramente alcalino para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais (COELHO, 2007).

Para a obtenção de um bom filme de revestimento, é necessário que a superfície do núcleo seja uniforme e que não ocorram incompatibilidades entre o

fármaco e o polímero utilizado na formulação (AULTON, 2005). A maior eficácia de drogas pode ser alcançada através da melhoria da solubilidade em água dos fármacos (ALAM et al., 2012; ALANI et al., 2010; YOSHIDA et al., 2012), restringindo a liberação do fármaco de maneira específica ao local (SAWADA et al., 2004; KATSUMA et al., 2006), ou prevenindo a degradação indesejada do fármaco no estômago ou durante a circulação sanguínea (TIRPUDE; PURANIK, 2011; LAI et al., 2010).

Neste sistema, o fármaco será liberado em um lugar específico do trato gastrointestinal, reduzindo as variações durante a passagem gástrica, aumentando a liberação e a ação do fármaco no alvo (AULTON, 2005).

A utilização de copolímeros derivados do metacrílico e metilmetacrílico, conhecidos como Eudragit, são utilizados para modificar a liberação do fármaco, são dependentes do pH do meio de dissolução e da espessura do revestimento. Os polímeros mais utilizados neste sistema são os Eudragit® L55-100 e Eudragit® S100 que se dissolve em pH 6 e 7 respectivamente (VEIGA et al., 2006).

Os sistemas que se baseiam no revestimento com estes polímeros têm sido amplamente explorados, sobretudo no tratamento da doença inflamatória do colón. Como exemplos podemos citar o Asacol® e o Salofalk® (FREIRE et al., 2006).

6.2 Revestimento de formas sólidas orais: novas perspectivas

A busca na literatura resultou em diversos materiais que tratavam sobre o processo de revestimento e toda a tecnologia farmacêutica associada, cujas informações foram apresentadas ao longo do trabalho. Na atualidade observamos diferentes abordagens para o revestimento de comprimidos, sempre na tentativa de aperfeiçoar a biodisponibilidade do composto, mantendo suas características para que o mesmo possa atingir seu alvo.

Conforme mencionado no trabalho, o revestimento peliculado é a técnica mais utilizada no revestimento de fórmulas sólidas orais na indústria farmacêutica. Dessa forma, foi observado que a maior parte das publicações, abordavam as diversas aplicabilidades dessa técnica, sendo o revestimento a seco e/ou por compressão a abordagem mais escassa. Entretanto, em 2017, SHAHID et al. desenvolveu um estudo para avaliar uma nova polipílula compreendendo atorvastatina cálcica, bissulfato de clopidogrel e aspirina, destinado a pacientes com doença cardíaca crônica. Produzida pela técnica de revestimento por compressão que apresentava

uma combinação de dose fixa que possuíam três ou mais medicamentos em um único comprimido com o objetivo de minimizar o número de formas de dosagem a serem tomadas pelo paciente. Sendo observadas diversas vantagens incluindo menor custo e maior aderência. Os comprimidos revestidos compactos compreendiam um núcleo mucoadesivo de liberação sustentada para Atorvastatina cálcica com Carbopol 934 como polímero mucoadesivo e Methocel K15 e carboximetilcelulose de sódio como polímeros de controle de taxa pela técnica de compressão direta. A camada revestida comprimida sobre o núcleo do comprimido consistia em revestimento entérico. Os autores observaram uma taxa de liberação de ordem zero, indicando assim uma formulação bem-sucedida da polipílula proposta. Trata-se de um estudo de relevância significativa, se considerarmos as vantagens da polipílula (SHAHID et al., 2017).

Ainda nesse contexto de novas perspectivas e de acordo com o observado anteriormente, A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos é ampla. Dentre elas, os sistemas matriciais poliméricos são extensamente utilizados. SIMONI (2018), elaborou um estudo comparativo que reuniu evidências sobre a tecnologia matricial com comprimidos revestidos de liberação retardada, a fim de demonstrar a equiparação ou superioridade de eficácia do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) nos parâmetros de remissão clínica e endoscópica nos pacientes que sofrem de colite ulcerativa.

Os resultados demonstraram que a eficácia dos comprimidos de 5-ASA MMX® é muito semelhante à apresentada pelo comprimido revestido convencional, sendo a tecnologia matricial superior em parâmetros de remissão clínica. Além disso, o perfil de segurança das duas formas farmacêuticas também se mostra equivalente. Este trabalho é bastante promissor uma vez que tem uma ampla importância no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Além dos resultados fundamentais encontrados e as conclusões referentes a essa análise sistemática, ainda se destaca a importância das revisões sistemáticas como eficazes representantes da medicina baseada em evidências (SIMONI,2018).

Diante do exposto e fazendo um paralelo com os resultados das publicações, verifica-se a importância do desenvolvimento da tecnologia utilizada nos sistemas de liberação modificada e ainda, os materiais utilizados para modularem a liberação do fármaco.

7 CONCLUSÃO

Baseado no levantamento bibliográfico e no que está descrito no trabalho apresentado, podemos considerar que o desenvolvimento de formulações farmacêuticas tem como foco principal alcançar melhores resultados terapêuticos. Sendo assim, o revestimento pelicular tornou-se a técnica mais moderna e frequentemente empregada no revestimento de fórmulas sólidas orais, devido as suas diversas funcionalidades e aplicações.

Verifica-se também que a tecnologia farmacêutica utilizada nos sistemas de liberação modificada dos fármacos sofre constantes evoluções, contribuindo assim, para o avanço da saúde. A grande quantidade de formulações em fase de desenvolvimento ou presente no mercado, se deve às diversas vantagens que os sistemas de liberação modificada possuem.

Estudos revelam que o perfil de liberação de fármaco através desses sistemas depende de vários fatores que devem ser modulados em conjunto para se obter resultados desejados. Dentre os principais mecanismos utilizados para promover a liberação modificada dos fármacos, os sistemas matriciais se destacam, sendo uma opção segura, eficaz com custo inferior quando comparado aos outros sistemas. As matrizes hidrofílicas é uma das técnicas mais utilizadas para sustentar e modular a liberação de fármacos.

Os polímeros, são materiais desenvolvidos para atuarem como moduladores da liberação do fármaco, pois possuem um grande potencial de aplicação e são importantes para o desempenho das formulações. A elevada versatilidade desses materiais permite a flexibilidade de administração, dosagem e obtenção de diferentes perfis de liberação, resultando num perfil farmacoterapêutico ideal.

Assim sendo, as aplicações do revestimento entre outras importantes causas, estão conduzidas em melhorar, modificar ou controlar a velocidade e perfil de dissolução do fármaco, levando em consideração as características e o local de absorção do mesmo, viabilizando o incremento ideal para a finalidade terapêutica pretendida.

O crescimento de estudos envolvendo novos sistemas de liberação controlada de fármacos poderá contribuir não só para aumentar a segurança e a eficácia de um fármaco, mas também melhorar o seu desempenho total.

Desse modo, evidencia-se a importância do desenvolvimento racional de formulações que utilizam revestimento pelicular, pois a aplicação dessa técnica desponta como um promissor campo de pesquisa e utilização na área industrial farmacêutica.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. A. et al. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. **Expert. Opin. Drug. Deliv.**, v. 9, p. 1419-1440, 2012.

ALANI, A. W. et al. The effect of novel surfactants and Solutol HS 15 on paclitaxel aqueous solubility and permeability across a Caco-2 monolayer. **J. Pharm. Sci.**, v. 99, p. 3473-85, 2010.

ALLEN, L. V. **Introdução à Farmácia de Remington**. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 322-330.

ANSEL, H. C.; LLOYD V. A.; POPOVICH N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed e 8. ed. São Paulo: Premier, 2000, 2005.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica - formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. p. 228-246.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. Peroral Solids, Capsules, Tablets, and Controlled-Release Dosage Forms. In: **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 6nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. cap. 5. p. 204-210.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 299-452.

BAS, A.; DE, A.; DEY A. S. Techniques of Tablet Coating: Concepts and Advancements: A Comprehensive Review. **RRJPPS**, v. 2, n. 4, p. 1-6, 2013.

BAUER, K. H. et al. **Coated Pharmaceutical Dosage Forms**. 2nd ed. Florida: CRC Press, 1998. p. 280.

BUNHAK, E. J. et al. A 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, São Paulo**, v. 30, n.2, p. 312-317, 2007.

CAMPBELL, R. J.; SACKETT, G. L. Film Coating. In: AVIS, K.E.; SHUKLA, A.J.; CHANG, R.K. **Drug manufacturing technology series v.3 - Coating**. Florida: CRC Press, 1998. cap.3, p. 55-176.

COELHO, P. M. B. S. **Desenvolvimento de Formulações de Liberação Modificada de Ranitidina**. 2007. 262f. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Porto, Porto, 2007.

COLOMBO, F. C. **Dispersões sólidas mucoadesivas para administração oral de zidovudina**. 2014. 57f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Farmácia - Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2014.

ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. Comprimidos revestidos por película: tipos de não-conformidades e suas causas. **Rev. Eletrônica de Farmácia**, v.6, n.3, p. 32- 46, 2014.

Farmacopeia Brasileira, 5^o edição –Volume I – Brasília, 2010.

FELTON, L. A. Mechanisms of polymeric film formation. **Int. J. Pharm.**, v. 457, n. 2, p. 423-7, 2013.

FELTON, L. A.; MCGINITY, J. W. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 47, n. 1, p. 3-14, 1999.

FERNANDES, J. I. S. **Efeito da adição de Plastificantes na Liberação Controlada de Naproxeno de Partículas de Etilcelulose**. 2013. 98f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Bioquímica) Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2013.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002. p. 130–140.

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

FREIRE, A.C. et al. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 319-335, 2006.

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.**, v. 39, n. 4, p. 441- 448, 2003.

GENNARO, A. R. **Remington: A ciência e a Prática da Farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 923-960.

GENNARO, A. R. **A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000. p. 923-932.

GIBSON, S. H. M.; ROWE, R. C.; WHITE, E. T. F. Mechanical properties of pigmented tablet coating formulations and their resistance to cracking I. Static mechanical measurement. **Int. J. Pharm.**, v. 48, n. (1-3), p. 63-77, 1988.

GUIMARÃES, G. G. et al. Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. **Rev. Eletrônica de Farmácia**, v. 44, n.1, p. 134- 141, 2008.

HAAS, L. M. M. K. **Desenvolvimento de protótipos para produção de filmes para liberação imediata de fármacos**. 2011. 169f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de Formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

IBEKWE, V. C. et al. A comparative in vitro assessment of the drug release performance of pH-responsive polymers for ileocolonic delivery. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 308, p.52- 60, 2006.

KATSUMA M. et al. Effects of absorption promoters on insulin absorption through colon-targeted delivery. **Int J Pharm.**, v. 307, p. 156–62, 2006.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. **Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian**, v. 2, p . 599-649, 2001.

LAI, T. C. et al. pH-sensitive multi-PEGylated block copolymer as a bioresponsive pDNA delivery vector. **Pharm Res**, v. 27, p. 2260-2273, 2010.

LAMIM, R.; FREITAS, R. A. de; RUDEK, E. I.; WILHELM, H. M.; CAVALCANTI, O. A.; BRESOLIN, T. M. B. Films of chitosan and *N*-carboxymethylchitosan. Part II: Effect of plasticizers on their physiochemical properties. **Polym. Int.**, London, v.55, n.8, p.970-977, 2006.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira Ciências Farmacêutica**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 114- 154, 2005.

LOPES, J. R. T. **Novos sistemas farmacêuticos para administração oral**. 2012. 89f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.

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.

MAURO, C. P. **Comprimidos de Liberação Controlada**. 2007. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

MELO JUNIOR, V. P. **Caracterização dos processos de revestimento de núcleos: influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente**. 2009. 121 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade De São Paulo, São Paulo, 2009.

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 (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.

NAKASHIMA, K. et al. The crystalline phase of cellulose changes under developmental control in a marine chordate. **Cellular and molecular life sciences**, v. 68, n. 9, p. 1623-1631, 2011.

NOBUSA, A. L. **Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada**. 2010. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na Obtenção de Sistema de Liberação de Fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 29-35, 2006.

OLIVEIRA, R. M. **Estudo da Racionalização da Produção de Formas Sólidas Orais na Sofarimex**. 2012. 124 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Biológica) Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Porto, 2012.

ORÉFICE, R. L.; VILLANOVA, J. C. O.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51- 64, 2010.

PÉREZ, S.; MACKIE, B. Structure and morphology of cellulose. **Retrieved**, v. 6, n. 5, p. 2013, 2001.

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.**,v. 43, n. 4, p. 491- 502, 2007.

PRISTA, L. N. et al. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p. 479-510.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. p. 479-509.

REBITSKI, E. P. **Materiais bionanocompósitos a base de argilominerais e hidróxidos duplos lamelares como sistemas de liberação de fármacos**.2015. 134f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal do Rio Grand do Norte, Natal, 2015.

REMINGTON, G. **A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. p. 2208.

ROCIO, K. H. et al. Manipulação e validação de revestimento gastrorresistente de cápsulas contendo ácido acetilsalicílico. **Farmácia & Ciência**, v.3, p 46-54, 2012.

ROLIM, L. A, et al. Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 90, n. 3, p. 224-230, 2009.

ROWE, R. C. Tablet-tablet contact and mutual rubbing within a coating drum - an important factor governing the properties and appearance of tablet film coatings. **Int. J. Pharm.**, v. 43, n. (1-2), p. 155-9, 1988.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. P, 279- 559.

ROWE, R. C. Film/tablet adhesion, film thickness, internal stresses and bridging of the intagliations—A unified model with practical implications. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 30, n. (3-4), p. 236–9, 2007.

SAWADA, T. et al. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy. **Int J Pharm**, v. 280, p. 103–11, 2004.

SEITZ, J. A.; MEHTAS, S. P.; YEAGER, J. L. Revestimento de comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2. ed. Lisboa: Fundação CalouteGulbenkian, 2001. v.2. p. 599-649.

SIMONI, S. E. **Potencial terapêutico de sistemas matriciais do ácido 5-aminosalicílico no tratamento de doenças inflamatórias intestinais: revisão sistemática**. 2018. 59f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Oeste do Paraná – Cascavel – PR, 2018.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Microbially triggered drug delivery to the colon. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.18, n.1, p.3-18, 2003.

SHAHID, N. et al. **Development of compressed coated polypill with mucoadhesive core comprising of atorvastatin/clopidogrel/aspirin using compression coating technique**. Acta Poloniae Pharmaceutica, v. 74, n. 2, p. 477-487, 2017.

SOUZA, C. A. G. **Análise de um processo de recobrimento de comprimidos em um sistema vibro-jorrado bidimensional**. 1997. 200f. Tese (Doutorado em Engenharia Química). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1997.

STORPIRTIS, S. et al. **Ciências farmacêuticas biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 70-89.

TIRPUDE, R. N.; PURANIK, P. K. Rabeprazole sodium delayed-release multiparticulates: effect of enteric coating layers on product performance. **J Adv Pharm Technol Res**, v. 2, p. 184-191, 2011.

TROY, D. B. Remington: **The science and practice of pharmacy**. 21nd ed. Baltimore: Lippincott USA, 2005.

VALDUGA, C. J. Indústria farmacêutica – Uma breve História. **Rev. Pesq. Inov. Farm.**, v. 1, n. 1, p. 40- 51, 2009.

VEIGA, F. et al. **Liberção específica de fármacos no cólon por via oral. II – Tipos de sistemas**. Rev. Bras. Cienc. Farm. v. 42, n. 3, 2006. 337- 355 p.

VENKATESWARA REDDY, B.; NAVANEETHA, K.; RASHMITHA REDDY, K. Tablet coating industry point view- a comprehensive review. **JPBS**, v. 3, n. 1, p. 248-261, 2013.

WILLIAMS, R. O.; SYKORA, M. A.; MAHAGUNA, V. Method to recover a lipophilic drug from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. **AAPS Pharm Sci Tech.**, v. 2, n. 2, p. E8, 2001.

YOSHIDA, T. et al. Aminoalkyl methacrylate copolymers for improving the solubility of tacrolimus I: evaluation of solid dispersion formulations. **Int J Pharm**, v 428, p. 18–24, 2012.