



REVESTIMENTO PELICULAR DE COMPRIMIDOS: MAIS UM PASSO NA COMPREENSÃO DA INFLUÊNCIA DOS DIFERENTES POLÍMEROS NA GASTRORRESISTÊNCIA

*Pelicular tablet coating: one more step in the comprehension
of the influence of different polymers in gastro-resistance*

Samya Jorge Ferreira Santos¹, João Augusto Oshiro Junior², Thalita Pedroni Formariz¹,
Bruna Galdorfini Chiari-Andréo^{1*}

¹Universidade de Araraquara – UNIARA, Araraquara, SP, Brasil.

²Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil

*Corresponding author. E-mail address: bgchiari-andreo@uniara.edu.br

RESUMO

Revestimento de comprimidos é uma prática antiga e que vem sendo aprimorada com o passar do tempo. Apresenta vantagens como a capacidade de mascarar sabores e odores desagradáveis dos fármacos, de tornar os comprimidos com melhor aparência e controlar a liberação do princípio ativo. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do revestimento pelicular com acetofalato de celulose, hidroxietilcelulose e polivinilpirrolidona nas propriedades mecânicas de comprimidos e na capacidade de gastrorresistência. Para isto, os parâmetros avaliados foram peso médio, dureza, friabilidade e desintegração de comprimidos, além da avaliação por microscopia de força atômica (MFA). Esses ensaios foram realizados com os núcleos não revestidos e repetidos após o uso dos polímeros aplicados como revestimento único ou duplo. Os resultados demonstram que o revestimento pelicular, independentemente do polímero empregado, promoveu ligeira variação no peso médio, aumento da dureza e redução da friabilidade dos comprimidos. Entretanto, a hidroxietilcelulose e a polivinilpirrolidona não são capazes de promover os resultados desejáveis quanto à gastrorresistência, pois quando os comprimidos foram submetidos a revestimento único desintegraram-se em 1 minuto em meio ácido, sendo que deveriam permanecer íntegros por 60 minutos e, quando submetidos à revestimento duplo, não desintegraram neste tempo preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Os resultados obtidos com o acetofalato de celulose reafirmam



sua adequabilidade para a obtenção de comprimidos gastrorresistentes, pois manteve-se íntegro em meio ácido e sofreu desintegração após 12 minutos de contato com o tampão fosfato. A MFA demonstrou rugosidade de 0,6 μm para o comprimido revestido uma única vez com o acetofalato de celulose e de 0,26 μm para o comprimido submetido à revestimento duplo, o que pode ser entendido como uma cobertura mais homogênea e eficaz no revestimento duplo. Os resultados alertam para a necessidade de cuidado em relação à forma e ao número de vezes em que as formas farmacêuticas são submetidas ao revestimento, uma vez que isto pode ser fator determinante no perfil de desintegração dos medicamentos.

Palavras-chave: Administração oral. Acetofalato de celulose. Controle de qualidade. Desintegração. Microscopia de força atômica.

ABSTRACT

Tablet coating is an old practice and has been improved over time. It has advantages such as the ability to mask unpleasant flavors and odors from drugs, to make pills look better and to control the release of the active ingredient. The objective of this study was to evaluate the influence of the film coating with cellulose acetophthalate, hydroxyethylcellulose and polyvinylpyrrolidone on the mechanical properties of tablets and on the gastro-resistance ability. For this, the parameters evaluated were average weight, hardness, friability and disintegration of tablets, in addition to the evaluation by atomic force microscopy (AFM). These tests were performed with the uncoated cores and repeated after applying the polymers as a single or double coating. The results demonstrate that the film coating, regardless of the polymer used, promoted a slight variation in the average weight, increased hardness and reduced the friability of the tablets. However, hydroxyethylcellulose and polyvinylpyrrolidone are not able to promote the desirable results regarding gastro-resistance, because when the tablets were subjected to a single coating, they disintegrated in 1 minute in an acid medium, and they should remain intact for 60 minutes and, when submitted to double coating, they did not disintegrate in the time recommended by the Brazilian Pharmacopeia. The results obtained with cellulose acetophthalate reaffirm its suitability for obtaining gastro-resistant tablets, as it remained intact in an acid medium and suffered disintegration after 12 minutes of contact with the phosphate buffer. The MFA demonstrated a roughness of 0.6 μm for the tablet coated once with cellulose acetophthalate and 0.26 μm for the tablet subjected to double coating, which can be understood as a more homogeneous and effective coating on the double coating. The results alert to the need for care in relation to the form and the number of times that the pharmaceutical forms are submitted to the coating, since this can be a determining factor in the disintegration profile of the drugs.

Keywords: Oral administration. Cellulose acetophthalate. Quality control. Disintegration. Atomic force microscopy.



INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica e o setor magistral buscam constantemente por métodos que permitam o aprimoramento das formas farmacêuticas tradicionais, de modo a incrementar eficácia, segurança, bem como a adesão do paciente à terapia. A otimização dos processos, a redução de custos e a facilidade de acesso às matérias-primas também podem ser citados como objetivos das pesquisas nestes setores. Dentre os métodos constantemente estudados encontram-se os de revestimento de comprimidos.

A prática de revestimento de comprimidos trata-se de uma adaptação dos métodos empregados à conservação de alimentos que passou a ser aplicada ao setor de medicamentos com diversos objetivos, entre eles, o de mascarar sabores desagradáveis de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e promover melhoria do aspecto da forma farmacêutica (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ROLIM *et al.*, 2009).

O método mais antigo capaz de promover o revestimento de comprimidos é o drageamento, também denominado como revestimento por açúcar, devido à sua composição, predominantemente de sacarose. Este recurso é utilizado no setor alimentício, por exemplo, no revestimento de confeitos coloridos. O revestimento obtido é hidrossolúvel e, por isso, as drágeas desintegram-se rapidamente em contato com os fluidos biológicos após a ingestão, devido à dissolução da sacarose (ROLIM *et al.*, 2009).

O drageamento gera comprimidos com aspecto agradável, principalmente devido ao brilho e coloração obtidos. Os núcleos de comprimidos recebem, em geral, cinco camadas de revestimento, sendo que as diferentes camadas recebem denominações específicas, dependendo de sua função (FERNANDES, 2003).

Existem relatos de comprimidos revestidos com açúcar a partir de 1771, contudo, somente em 1937 que este processo se tornou industrial (PRISTA *et al.*, 2002). Apesar de antigo, o drageamento ainda é utilizado, e apresenta importante aceitação entre os consumidores, contudo, vem sendo amplamente substituído pelo revestimento pelicular na indústria farmacêutica. Dentre as diversas vantagens do revestimento pelicular, uma que pode ser ressaltada é a possibilidade de utilização de matérias-primas específicas,



capazes de promover resistência à dissolução no fluido gástrico, o que significa que sua desintegração não ocorre no estômago, como acontece com os revestimentos convencionais, inclusive drágeas (ROLIM *et al.*, 2009; EFRÉN HERNÁNDEZ *et al.*, 2007).

O revestimento pelicular também possibilita alteração de propriedades físicas e mecânicas da forma farmacêutica, a incorporação de outros IFAs no revestimento para evitar incompatibilidades químicas, pode promover fácil deglutição dos comprimidos deslizando melhor para o estômago, permite conservação dos princípios ativos e impede a formação de pós a partir do comprimido (PRISTA *et al.*, 2002; ESERIAN; LOMBARDO, 2014).

Além disso, ocorre a redução do custo de materiais (em relação ao drageamento, por exemplo), a proteção contra a luz e umidade (dependendo da composição do revestimento empregado), a possibilidade de uso de soluções não aquosas ou aquosas durante o preparo e modificação nas taxas de liberação de fármacos (ESERIAN; LOMBARDO, 2014; OLIVEIRA, 2007).

O revestimento por película é um processo que envolve a formação de uma fina camada lisa e uniforme na superfície do núcleo do comprimido. Para isto, são utilizados principalmente polímeros, além de plastificantes, corantes e solventes (ROLIM *et al.*, 2009; VIANA; JÚNIOR, 2006).

Os polímeros são as matérias-primas de maior importância para obtenção do revestimento pelicular. Dependendo das características físico-químicas dos polímeros empregados, diferentes perfis de dissolução da forma farmacêutica podem ser obtidos, podendo promover, inclusive, a liberação controlada de IFAs (DE SOUZA; SPANIOL; PETROVICK, 2005). Dentre esses materiais poliméricos, os derivados de celulose podem ser citados.

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero hidrofílico com capacidade de intumescimento, permitindo o controle da liberação do fármaco incorporado. Forma uma barreira, camada gelatinosa, na superfície do comprimido impedindo a rápida liberação do fármaco, controlando a penetração de água, assim como a velocidade de liberação da substância ativa (CONTI; MAGGI, 1996). Este polímero não é tóxico e capaz



de exercer poder tampão, não afetando a variação natural do pH ao longo do trato gastrointestinal (LOPES, 2005).

A etilcelulose, polímero não tóxico, incolor, inodoro e insípido, destaca-se entre os polímeros insolúveis. Sua combinação com substâncias solúveis em água, como a hidroxipropilmetilcelulose, é sugerida, permitindo preparar filmes que sejam pouco solúveis em água. Esse tipo de combinação tem sido usado para fármacos que necessitam de liberação controlada (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Os polímeros Eudragit® são extensivamente utilizados na produção de medicamentos (DE SOUZA; SPANIOL; PETROVICK, 2005). São bastante solúveis em meio gástrico, sendo elásticos e permeáveis em pHs acima de 5 (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Estes possuem baixa toxicidade e custo, além de serem considerados estáveis e de baixa reatividade com outras substâncias (DE SOUZA; SPANIOL; PETROVICK, 2005). Estudos têm sido realizados visando à redução de sua solubilidade e promoção de absorção no órgão adequado para ser metabolizado (ROLIM *et al.*, 2009).

Ainda sobre os derivados de celulose, é preciso citar o acetofalato de celulose, um polímero que permite a formação de revestimento gastrorresistente. Sua dissolução em meio aquoso é dependente do pH do meio, solubilizando-se apenas em meio entérico (PRISTA *et al.*, 2002). Outros polímeros também podem ser empregados com o objetivo de gastrorresistência, entre eles podem ser citados a goma laca, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, polímeros derivados acrílicos e metacrílicos e acetofalato de polivinila (GOMES, 2019). Todos os polímeros acima descritos correspondem à excipientes amplamente empregados em estudos com a finalidade de revestimento pelicular. Entretanto, existem outros polímeros, ainda pouco estudados com esta finalidade.

A hidroxietilcelulose é um polímero não iônico e solúvel em água com função espessante (CHIROLI; CAMPOS; SILVA, 2013).

Não pertencente ao grupo dos polímeros derivados de celulose, a polivinilpirrolidona, tem como característica a preparação de filmes brilhantes e resistentes. Possui capacidade de solubilidade numa variedade de solventes orgânicos,



em água e nos meios gástrico e intestinal. A polivinilpirrolidona mais utilizada nas indústrias farmacêuticas atualmente é a polivinilpirrolidona k-30, por possuir características hidrossolúveis (VILLANOVA; ÓREFICE, 2010)

Apesar de cada polímero apresentar características específicas, estas podem ser alteradas por fatores, como o uso de plastificantes, que são responsáveis por conferir flexibilidade ao filme. Além da mistura com outras substâncias, as modificações no processo de revestimento, como na velocidade e temperatura de secagem, podem alterar as características dos revestimentos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

No revestimento dos comprimidos, outros compostos podem ser utilizados, como os agentes opacificantes e pigmentos (dióxido de titânio e óxidos de ferro), que proporcionam a cor desejada para a forma farmacêutica produzida; edulcorantes (sacarose) e aromatizantes naturais (óleos essenciais extraídos de plantas) ou artificiais (bálsamos, terpenos) que irão realçar o sabor desejável ou mascarar odores desagradáveis (BALBANI, 2006).

Além da preocupação relacionada ao processo e matérias-primas de revestimento, é preciso ressaltar que os núcleos de comprimidos que são submetidos ao processo de revestimento devem possuir características físicas adequadas. Dependendo do processo escolhido, os comprimidos precisam suportar o atrito entre si e as paredes do equipamento, de forma que permaneçam íntegros, sem rachaduras ou lascas. Os núcleos com superfícies quebradiças apresentam rugosidades nas fases iniciais do processo sendo inaceitáveis para o revestimento pelicular. Os revestimentos peliculares aderem a todas as superfícies expostas, ou seja, qualquer imperfeição da superfície será revestida e se tornará mais aparente (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Esse trabalho teve como objetivo o estudo de revestimentos poliméricos de comprimidos, visando avaliar o efeito de polímeros formadores de filme, nomeadamente acetato de celulose (amplamente utilizado), hidroxietilcelulose, e polivinilpirrolidona, em revestimento único ou duplo, nas propriedades físicas e capacidade de gastrorresistência da forma farmacêutica, proporcionando melhor compreensão dos efeitos que eles podem oferecer na formulação.



METODOLOGIA

Material

Lactose (LSChemicals), Lactose mono-hidratada (Pharma Nostra), Glicolato de amido sódico (Explosol[®], Audax), Amido (Audax), Carboximetilcelulose sódica (CMC-Audax), Etanol (Synth), Estearato de Magnésio (All Chemistry), Dióxido de silício coloidal (Aerosil[®], All Chemistry), Etanol absoluto (Synth), acetofalato de celulose (Fagron), hidroxietilcelulose (HEC, Pharma Nostra) e polivinilpirrolidona (PVP K-30, Audax), Metanol (LS Chemicals), Propilenoglicol (Dinâmica), Acetona (Synth).

Preparação dos comprimidos

Uma formulação de comprimidos foi desenvolvida servindo como núcleos para posterior revestimento pelicular.

A preparação foi baseada em mistura dos pós diluentes, seguida de aglutinação dos mesmos com uso de agentes aglutinantes solubilizados em etanol absoluto. Após obtenção de uma massa moldável, esta foi seca em estufa de circulação de ar (Nova Ética), até massa constante (60 °C). Os granulados foram produzidos submetendo as massas à granuladeira (Lawes).

Os granulados foram adicionados de agentes lubrificantes e submetidos à compressão com auxílio da máquina compressora rotativa (Lawes), utilizando punção bicôncava.

Controle de qualidade dos núcleos dos comprimidos

Os núcleos dos comprimidos obtidos para posterior revestimento pelicular foram avaliados em relação ao peso médio, dureza e friabilidade. Estes ensaios foram repetidos após o revestimento dos núcleos. As metodologias empregadas para estes ensaios estão descritas na Farmacopeia Brasileira (5ª edição) (BRASIL, 2010)



Revestimento pelicular

Apesar de ser recomendada a técnica de pulverização do revestimento sobre o núcleo dos comprimidos (ESERIAN; LOMBARDO, 2014), neste trabalho o revestimento pelicular foi realizado manualmente, por meio da técnica de imersão utilizando 3 diferentes polímeros: acetoftalato de celulose, hidroxietilcelulose (HEC) e polivinilpirrolidona (PVP K-30). Neste momento, vale ressaltar que o acetoftalato de celulose é um polímero amplamente empregado no revestimento pelicular de comprimidos e cápsulas, principalmente visando gastrorresistência (ESERIAN; LOMBARDO, 2014). A HEC e a PVP, por outro lado, não costumam ser empregadas para este objetivo, estimulando a obtenção de informações a respeito da utilização dos mesmos.

Para isto, os núcleos de comprimidos foram mergulhados no líquido de revestimento por 20 segundos. Os comprimidos recém-recobertos foram secos em estufa de ar circulante, sobre uma malha metálica, a temperatura de 40^oC.

Além do revestimento com uma única camada (revestimento único), este processo também foi repetido por 2 vezes (revestimento duplo), alternando a imersão com a secagem para obtenção de revestimento uniforme.

Este processo é demorado, pouco versátil e menos viável do que as técnicas de revestimento por aspersão, entretanto, é passível de ser realizado mesmo sem equipamentos específicos, inclusive por farmácias magistrais para obtenção de cápsulas gastrorresistentes.

Para garantir que a espessura do filme tenha sido muito semelhante em todos os comprimidos, o ganho de peso nos núcleos foi calculado.

Controle de qualidade dos comprimidos após revestimento pelicular

Como já citado, após a realização do revestimento dos comprimidos, estes foram novamente submetidos a ensaios de controle de qualidade, dentre eles: peso médio e dureza. Mas, além disso, foram submetidos às análises de desintegração.



A metodologia utilizada também é a descrita na Farmacopeia Brasileira (5ª edição) para comprimidos gastrorresistentes (BRASIL, 2010).

Microscopia de força atômica

Medidas de topografia dos comprimidos com e sem o revestimento foram realizadas, utilizando a técnica de microscopia de força atômica (MFA). A análise foi realizada por meio do microscópio de força atômica (Bruker, modelo Dimension Icon), sob o modo de contato intermitente. A amostra foi posicionada no microscópio e, assim, as imagens topográficas foram observadas empregando uma sonda/cantilever por meio do rastreamento da superfície da amostra. O tratamento das imagens topográficas foi realizado utilizando o *software Nanotec WSxM versão 5.0*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preparação dos comprimidos

Considerando que o objetivo deste trabalho se baseia na melhor compreensão do revestimento pelicular de comprimidos, o primeiro passo necessário foi a preparação dos núcleos para revestimento.

Para isto, excipientes comumente empregados na composição desta forma farmacêutica foram utilizados, em diferentes concentrações, visando a obtenção da formulação mais adequada ao revestimento.

A Tabela 1 apresenta a composição das 4 formulações testadas (Formulações A a D). Na tabela apresentam-se os componentes utilizados na preparação do granulado, obtido por meio da mistura e aglutinação destas matérias-primas e, também, os componentes que foram adicionados ao granulado e, em seguida, submetidos à compressão.

Tabela 1. Quantidades das matérias-primas, em massa ou volume, empregadas no preparo de um lote das formulações avaliadas como núcleos para o revestimento pelicular.

Formulação	Granulado (g)					Aglutinante (mL)	Lubrificantes (g)		
	Lactose	Lactose mono-hidratada	Glicolato de amido sódico (Explosol®)	Amido	CMC*	PVP K-30**	Etanol	Estearato de Magnésio	Dióxido de silício coloidal (Aerosil®)
A	20,2	-	20,2	28,4	15,6	15,6	110,0	0,5	0,5
B	30,2	-	15,2	23,4	15,6	15,6	110,0	0,5	0,5
C	30,2	-	15,2	18,4	15,6	15,6	110,0	0,5	0,5
D	-	90,8	-	90,8	15,6	15,6	99,0	0,5	0,5

* CMC: Carboximetilcelulose sódica

** PVP K-30: Polivinilpirrolidona K-30

Fonte: dados da pesquisa.

Para o preparo, os diluentes foram inicialmente misturados com auxílio de gral e pistilo sendo, em seguida, umedecidos com os agentes aglutinantes (CMC e PVP K-30) dispersos em etanol. Após a secagem e granulação, o agente lubrificante foi incorporado previamente à compressão.

Os diluentes escolhidos para as formulações foram lactose anidra ou monohidratada, amido e glicolato de amido sódico, sendo esses encontrados em maiores proporções com o objetivo de aumentar o volume para a manipulação. Estes diluentes também interferem na capacidade de desintegração das formulações.

A polivinilpirrolidona (PVP) e a carboximetilcelulose sódica (CMC) são agentes aglutinantes que promovem a adesão das partículas durante a granulação, utilizando o álcool como veículo, permitindo a formação de uma massa homogênea. Por fim, o estearato de magnésio e o dióxido de silício coloidal foram utilizados como lubrificantes,



para evitar a aderência dos pós nas matrizes e punções do equipamento de compressão, facilitando o escoamento.

Controle de qualidade dos núcleos dos comprimidos

Após a preparação dos núcleos de comprimidos, os mesmos foram submetidos aos ensaios de controle de qualidade, estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (5ª edição) (BRASIL, 2010).

Foram realizadas determinações de peso médio, dureza e friabilidade, como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão de peso médio, dureza e de friabilidade dos comprimidos preparados.

Formulação	Peso Médio (g)		Dureza (kgf)		Friabilidade
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Porcentagem determinada
A	0,1503	0,0052	2,01	0,0058	não determinado*
B	0,1370	0,0171	2,42	0,0128	5,58%
C	0,1235	0,0166	2,31	0,0182	2,21%
D	0,1060	0,0053	3,05	0,0086	0,33%

*valores não determinados, pois todos os comprimidos apresentavam-se friáveis ao manuseio.

Fonte: dados da pesquisa.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (5ª edição), comprimidos com massa entre 80 e 250 mg podem apresentar variação de até 7,5% em relação ao seu peso médio (BRASIL, 2010). Desta forma, na Tabela 3 encontram-se os valores máximos e mínimos calculados de acordo com o peso médio de cada formulação, sendo que as formulações A e D apresentaram-se em conformidade quanto a este parâmetro. Já no que se refere à dureza, a formulação D apresentou uma resistência maior ao esmagamento, que pode ser devida à maior concentração do amido. Segundo estudos realizados por Castro *et al.* (2003) a inclusão de amido em pó proporciona maior dureza em relação a outros



excipientes (CASTRO *et al.*, 2003). A utilização da lactose monohidratada em substituição à lactose anidra também é outro fator que pode ter interferido neste resultado.

Tabela 3. Critérios de avaliação da conformidade e situação dos comprimidos em relação à variação de peso (BRASIL, 2010).

Formulações	Critérios		Situação
	Máximo (mg)	Mínimo (mg)	
A	161,52	138,98	Aprovado
B	147,27	126,73	Reprovado
C	132,76	114,24	Reprovado
D	113,95	98,05	Aprovado

Fonte: dados da pesquisa.

Os resultados do ensaio de dureza estão de acordo com os estudos de friabilidade, sendo que, quanto a este último parâmetro, apenas a formulação D (friabilidade inferior a 1,5%) encontra-se dentro dos parâmetros indicados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). Por este motivo, a formulação D foi utilizada para submissão ao revestimento pelicular.

Revestimento Pelicular

Para o revestimento pelicular realizou-se adaptação de informações previamente descritas por Tamascia *et al.* (2003).

A Tabela 4 apresenta as composições dos revestimentos peliculares empregados na cobertura dos núcleos de comprimidos, variando somente em relação aos polímeros empregados. O objetivo desta etapa foi de avaliar as características oferecidas aos comprimidos através do revestimento com acetofalato de celulose, hidroxietilcelulose (HEC) e polivinilpirrolidona (PVP).

Tabela 4. Composição percentual dos revestimentos peliculares (modificado de TAMASCIA *et al.*, 2003).

Revestimento	Acetoftalato de celulose	HEC*	PVP**	Metanol	Propilenoglicol	Acetona
1	8,0	-	-	2,0	4,0	q.s.p. 100
2	-	1,0	-	2,0	4,0	q.s.p. 100
3	-	-	1,0	2,0	4,0	q.s.p. 100

* HEC – hidroxietilcelulose

** PVP – polivinilpirrolidona K-30

Fonte: dados da pesquisa.

Controle de qualidade dos comprimidos após revestimento pelicular

Os comprimidos, após terem sido submetidos a revestimento único e duplo foram submetidos à nova bateria de ensaios de controle de qualidade, como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Peso médio, dureza e friabilidade dos comprimidos avaliados após revestimento pelicular.

Revestimento	Acetoftalato	Peso Médio (g)		Dureza (Kgf)		Friabilidade
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Porcentagem Determinada
único	Acetoftalato	0,113	0,006	7,25	0,634	0%
	PVP	0,112	0,006	5,61	1,390	0%
	HEC	0,109	0,007	4,75	0,635	0%
duplo	Acetoftalato	0,106	0,007	7,70	0,748	0%
	PVP	0,105	0,007	6,80	0,872	0,93%
	HEC	0,104	0,009	7,00	0,894	0%

Fonte: dados da pesquisa.



Os comprimidos da formulação D apresentaram, antes do revestimento, massa média de 0,106 g \pm 0,005. Verificou-se ligeira variação nesta massa após o revestimento, o que é esperado pela deposição do filme na superfície da forma farmacêutica e, até mesmo, pela ação dos solventes empregados no revestimento sobre o núcleo dos comprimidos (EFRÉN HERNÁNDEZ *et al.*, 2007).

A dureza dos comprimidos aumentou com o revestimento pelicular, quando comparado ao núcleo do comprimido, independente do polímero empregado. Entretanto, não houve aumento estatisticamente significativo (OneWay ANOVA, $p < 0,05$) da dureza quando os comprimidos foram submetidos à uma ou duas camadas de revestimento. É provável que a dureza tenha aumentado por maior aglutinação dos pós que compõem o núcleo do comprimido devido ao contato com os solventes empregados na dissolução dos polímeros.

No que se diz respeito à friabilidade, tanto os comprimidos com revestimento único quanto duplo não apresentaram perda superior a 1,5%, estando em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). Apesar de a Farmacopeia não recomendar a realização de estudos de friabilidade com comprimidos revestidos, isto foi realizado como forma de avaliar a eficiência do revestimento. O revestimento pelicular reduziu a friabilidade dos comprimidos, que foi considerado como igual a zero na maior parte dos revestimentos, não podendo ser verificada diferença significativa entre os revestimentos com diferentes polímeros. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Efrén Hernández *et al.* (2007) que indicaram redução da friabilidade com o aumento da porcentagem de cobertura dos comprimidos devido ao incremento da resistência mecânica, além de maior coesão e adesão entre as partículas.

Avaliação da desintegração dos comprimidos

Quando submetidos ao ensaio de desintegração, 3 comprimidos foram avaliados para cada revestimento, sendo revestidos com camada única (revestimento único) e dupla (revestimento duplo). Os resultados estão apresentados na Tabela 6, 7 e 8.



Tabela 6. Tempo de desintegração dos comprimidos revestidos com acetofalato de celulose.

Meio de imersão	Comprimido	Revestimento único	Revestimento duplo
HCl (0,1 M)	1	12 minutos	íntegro
	2	12 minutos	íntegro
	3	12 minutos	íntegro
Tampão fosfato (pH 6,8)	1	-	27 minutos
	2	-	27 minutos
	3	-	27 minutos

Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 7. Tempo de desintegração dos comprimidos revestidos com hidroxietilcelulose.

Meio de imersão	Comprimido	Revestimento único	Revestimento duplo
HCl (0,1 M)	1	1 minuto	maior que 60 minutos (não desintegrou)
	2	1 minuto	maior que 60 minutos (não desintegrou)
	3	1 minuto	maior que 60 minutos (não desintegrou)
Tampão fosfato (pH 6,8)	1	-	maior que 45 minutos (não desintegrou)
	2	-	maior que 45 minutos (não desintegrou)
	3	-	maior que 45 minutos (não desintegrou)

Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 8. Tempo de desintegração dos comprimidos revestidos com *polivinilpirrolidona*.

Meio de imersão	Comprimido	Revestimento único	Revestimento duplo
HCl (0,1 M)	1	1 minuto	maior que 60 minutos (não desintegrou)
	2	1 minuto	maior que 60 minutos (não desintegrou)
	3	1 minuto	maior que 60 minutos (não desintegrou)
Tampão fosfato (pH 6,8)	1	-	maior que 45 minutos (não desintegrou)
	2	-	maior que 45 minutos (não desintegrou)
	3	-	maior que 45 minutos (não desintegrou)

Fonte: dados da pesquisa.

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010) preconiza que, para comprimidos gastrorresistentes, deve-se iniciar o ensaio mantendo os comprimidos em contato com HCl (0,1 M) durante 60 minutos. Não havendo nenhum sinal de desintegração, os comprimidos devem ser colocados em contato com tampão fosfato (pH 6,8) e, então, devem sofrer desintegração em tempo inferior a 45 minutos.

Para todos os revestimentos avaliados, o revestimento único não foi capaz de manter os comprimidos íntegros em contato com o HCl, sendo reprovados em relação aos parâmetros de gastrorresistência. Este resultado pode ser devido à solubilidade dos polímeros no meio de desintegração, mas, provavelmente, devido às deficiências no processo de revestimento, permitindo o contato do núcleo dos comprimidos com o HCl (0,1 M). ESERIAN; LOMBARDO (2014) relatam possíveis falhas no processo de revestimento pelicular de comprimidos e, entre elas, citam as erosões (*cratering*) e os buracos (*pitting*) na superfície dos comprimidos.



Quando submetidos a duas etapas de revestimento (revestimento duplo), os comprimidos com revestimento pelicular de HEC e PVP não sofreram desintegração, nem em contato com o HCl a 0,1 M e, nem mesmo em contato com o tampão fosfato. Estes resultados indicam a ineficiência destes polímeros para a finalidade de revestimento de comprimidos gastrorresistentes. A não desintegração representa a impossibilidade de absorção dos IFAs e, portanto, a não ocorrência do efeito terapêutico.

Quando os comprimidos submetidos a duplo revestimento com acetofalato de celulose foram testados, foi novamente comprovada a adequabilidade deste polímero. Não sofreram desintegração em contato com o meio levemente ácido, que simula o estômago, mas desintegraram-se rapidamente em contato com tampão fosfato (pH 6,8).

Este resultado pode ser interessante considerando que diversos estudos que avaliam a qualidade de cápsulas de revestimento gastrorresistente preparadas em farmácias magistrais demonstram resultados insatisfatórios. Sant'Anna e Freitas (2016) avaliaram a desintegração de cápsulas gastroessistentes preparadas em farmácias magistrais e indicaram que nenhuma das formas farmacêuticas avaliadas teve desempenho em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). Como pode ser notado neste estudo, a utilização de revestimento duplo altera significativamente o desempenho das formas farmacêuticas em relação à desintegração, sendo esta uma sugestão na melhoria da qualidade deste revestimento realizado por técnicas manuais em farmácias magistrais.

Microscopia de força atômica

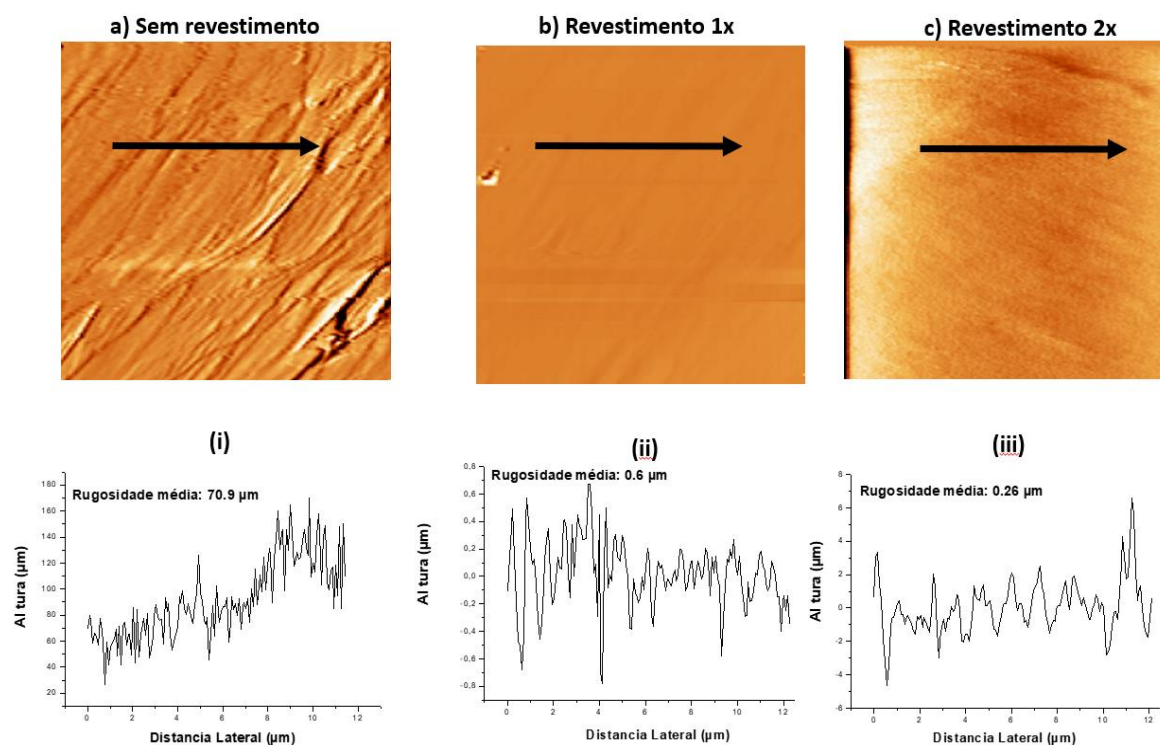
A Figura 1 mostra os resultados da análise topográfica em modo de contato para o comprimido (formulação D) sem revestimento (a), revestido com filme único de acetofalato de celulose (b) e revestido com filme duplo de acetofalato de celulose (c). As imagens i, ii e iii representam os contornos topográficos ao longo da seta preta em a, b e c, respectivamente. Esse revestimento foi o único escolhido para a avaliação por MFA, uma vez, que apresentou resultados satisfatórios nos experimentos prévios, principalmente em relação ao tempo de desintegração.

Observa-se pela Figura 1 que conforme aumenta o número de revestimentos a que o comprimido foi submetido ocorre diminuição significativa na rugosidade desta forma farmacêutica. Avaliando-se a rugosidade média por meio da técnica de MFA estes dados são reforçados, correspondendo a 0,6 μm para o comprimido revestido uma única vez e 0,26 μm para o comprimido submetido à revestimento duplo.

A baixa rugosidade beneficia os aspectos visuais dos comprimidos (brilho e formato mais uniformes). Além disso, diminui a área de contato com os fluidos biológicos.

Nota-se que o processo de revestimento pelicular, da forma como foi realizado neste estudo, deve ser conduzido em revestimento duplo, impedindo a presença de áreas com ausência de revestimento, ou até mesmo revestimento de espessura diminuída, garantindo a capacidade de gastrorresistência.

Figura 1. Imagem topográfica, em modo de contato, para o comprimido sem revestimento (a), com revestimento único de acetato de celulose (b) e com revestimento duplo com acetato de celulose (c). i, ii e iii representam os contornos topográficos ao longo da seta preta em a, b e c, respectivamente.



Fonte: dados da pesquisa.



CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitem concluir que o revestimento pelicular apenas promove gastrorresistência quando realizado com polímeros adequados. O revestimento realizado com HEC e PVP não foi eficiente neste objetivo, ou por permitir a rápida desintegração dos comprimidos em meio ácido, no caso do revestimento único, ou por não ocorrer a desintegração nas condições preconizadas pela Farmacopeia Brasileira para o revestimento duplo. Dentre os polímeros avaliados, o acetofalato de celulose apresentou performance adequada, contudo, somente quando o revestimento duplo foi realizado. Estes dados indicam a necessidade de atenção durante o revestimento pelicular realizado em farmácias, por exemplo, garantindo a gastrorresistência das formas farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

BALBANI, A.P.S. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, [online]. v.72, n.3, p. 400-406, 2006.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Anvisa, 2010.

CASTRO, A.D.; VICENTE, J.A.; MOURÃO, S.C.; BUENO, J.H.F.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Efeito da concentração do amido de milho na liberação de paracetamol de comprimidos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** [online], v.39, n.3, p.289-297, 2003.

CHIROLI, M.; CAMPOS, R.; SILVA, L.L. Doadores de viscosidade utilizados em xampus: revisão de literatura, 2000 a 2012. **Visão Acadêmica**, v.14, n.1, p.71-83, 2013.

CONTI, U.; MAGGI, L. Modulation of the dissolution profiles horn Geomatrix@ multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. **Biomaterials**,v.17,n.9,p.889-96, 1996.

DE SOUZA, T.P.; SPANIOL, B.; PETROVICK, P.R. Avaliação de comprimidos revestidos por película contendo alta concentração de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*. **Acta Farm. Bonaerense**, v.24, n.1, p.61-70, 2005.

EFRÉN HERNÁNDEZ, B.; RODOLFO CRUZ, R.; FANNY ROBLEDO, S.; LUCRECIA SANTOYO, M. Caracterización del alcohol polivinílico usado en recubrimientos de base acuosa. **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**, v.38, n.2, p.15-25, 2007.



ESERIAN, J.K.; LOMBARDO, M. Comprimidos revestidos por película: tipos de não-conformidades e suas causas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.11, n.3, p.32-47, 2014.

FERNANDES, T.R.P. **Desenvolvimento farmacotécnico e validação de metodologia analítica para comprimidos revestidos à base de diclofenaco de potássio**. Recife, 2003. 74 p. [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco.

GOMES, F.S. **Processos de revestimento em sólidos orais na indústria farmacêutica: origens, vantagens e procedimentos utilizados**. Rio de Janeiro, 2019, 50p. [Monografia]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ.

LACHMAN, L.L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Volume II. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.

LOPES, C.M. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.41, n.2, p.143-154, 2005.

OLIVEIRA, T.M. **Comprimidos revestidos com polímeros químicos** [monografia]. São Paulo: Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/Uni FMU; 2007.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.; LOBO, J.S. **Tecnologia Farmacêutica**. Volume I. 6ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.

ROLIM, L.A.; LESSA, M.M.; ALVES, L.D.S.; DE FREITAS-NETO, J.L.; ALVES, S.M.A.; ROLIM-NETO, P.J. Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica. **Rev. Bras. Farm.**, v.90, n.3, p.224-230, 2009.

SANT'ANNA, J.L.U.; FREITAS, L.A.R. Controle de qualidade de cápsulas gastroresistentes manipuladas contendo diclofenaco sódico 50mg. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v.19, n.1, p.58-66, 2016.

TAMASCIA, P.; LIMA, A.C.; ZANCHETA, B.; SEVERINO, P.; CINTO, P.O.; CHAUD, M.V. Revestimento gastro-resistente de cápsulas gelatinosas duras. **Congresso Brasileiro de Farmácia**, 2003, São Paulo, p.74-75.

VIANA, O.S.; JÚNIOR, J.B. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.42, n.4, p.505-511, 2006.

VILLANOVA, J.C.O.; ÓREFICE, R.L. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros [online]**, v.20, n.1, p.51-64, 2010.

Received: 15 April 2020

Accepted: 07 July 2020

Published: 02 January 2021