

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

KATIÚLI BORBA BITENCOURT

**PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES POLIMÉRICAS PARA REVESTIMENTO DE
COMPRIMIDOS EM DRAGEADEIRA CONVENCIONAL.**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013

KATIÚLI BORBA BITENCOURT

**PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES POLIMÉRICAS PARA REVESTIMENTO DE
COMPRIMIDOS EM DRAGEADEIRA CONVENCIONAL.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Farmacêutica Generalista no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. (ª) MSc. Eduardo João Agnes

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013

KATIÚLI BORBA BITENCOURT

**PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES POLIMÉRICAS PARA REVESTIMENTO DE
COMPRIMIDOS EM DRAGEADEIRA CONVENCIONAL.**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Farmacêutica Generalista, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, com Linha de Pesquisa em Tecnologia farmacêutica.

Criciúma, 24 de junho de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Eduardo João Agnes – Mestre - (UNESC) – Orientador

Prof. Silvia Dal Bó - Doutora - (UNESC)

Prof. Carla Andréia Daros Maragno – Mestre - (UNESC)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus que sempre esteve ao meu lado, me guiando, dando força e coragem ao longo de minha trajetória.

Agradeço carinhosamente a minha família que me apoiou em todos os momentos, buscando sempre me compreender e auxiliar com o possível. Em especial, aos meus pais, José Luiz Lopes de Borba e Teresinha M. Silva de Borba pela confiança, incentivo, dedicação e esforços dedicados a mim.

Ao meu esposo, Jaime por toda compreensão e por estar sempre ao meu lado com carinho e muito amor.

Ao meu professor orientador Msc. Eduardo João Agnes pela dedicação e orientações dedicados ao longo deste projeto.

Aos técnicos do laboratório de tecnologia farmacêutica da UNESC, Edson e Jéssica pelo auxílio quanto aos procedimentos práticos realizados neste trabalho. O auxílio deles, facilitou os trabalhos pela experiência técnica bem como pelos conhecimentos sobre os procedimentos e equipamentos envolvidos neste trabalho. Ambos mostraram-se a todo o momento disposto a ajudar no que lhes fosse possível.

Aos colegas de curso que participaram desta jornada de estudo ao meu lado, compartilhando experiências.

Aos professores que contribuíram para minha formação, por meio de seus conhecimentos e valores.

A coordenação do curso pelo apoio ao longo dessa trajetória.

De modo geral, a todos que participaram e me auxiliaram direta ou indiretamente para a conclusão desse percurso.

**TRABALHO DE ACORDO COM AS NORMAS
DA REVISTA SELECIONADA**

PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES POLIMÉRICAS PARA REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS EM DRAGEADEIRA CONVENCIONAL.

Katiúli Borba BITENCOURT ¹; Eduardo João AGNES ².

¹ Acadêmica do curso de farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

² Docente, Curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, 88806-000, Criciúma, SC, Brasil.

Autor responsável: K. B. Bitencourt, E-mail: katiulisilva@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As primeiras referências encontradas sobre revestimento de formas farmacêuticas sólidas estão na literatura Islâmica, onde Rhazes (850 – 923) menciona o revestimento de pílulas (LACHMAN et al., 2001). Devido à patente das máquinas compressoras, surgem na metade do século XIX os primeiros comprimidos, sendo estes produzidos na Inglaterra e nos Estados Unidos. Logo após surgiu o processo de revestimento de comprimidos a nível industrial conhecido como drageamento, uma adaptação do processo utilizado na indústria de alimentos (MELO JUNIOR, 2009).

O revestimento é uma operação que consiste na aplicação de materiais inertes na superfície externa dos comprimidos com o objetivo de conferir ao mesmo, propriedades gastro-solúveis ou gastro-resistentes (entero-solúveis) (AULTON, 2005).

O processo ocorre por inúmeros motivos, dentre eles encontra-se a proteção do princípio ativo contra a exposição destrutiva ao ar e/ou umidade; para mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos quando estes são deglutidos; para proporcionar características especiais de liberação do fármaco (como liberação entérica); para melhorar a estética e proporcionar peculiaridades distintas ao produto, dentre outros (ANSEL et al., 2000).

No drageamento, primeiro processo desenvolvido, ocorre à utilização de açúcar como agente principal de revestimento, dando origem assim as formas farmacêuticas conhecidas como drágeas (LACHMAN et al., 2001). Com o passar dos anos, novos processos de revestimento foram surgindo em contrapartida ao drageamento. Resultando nas quatro técnicas principais de revestimento de formas farmacêuticas sólidas, existentes hoje. Estas são representadas por: convencional revestimento com açúcar, revestimento com película, microencapsulamento e revestimento por compressão (REMINGTON, 2004).

Na década de 1970 e na seguinte, consolidou-se a substituição do revestimento tradicional com açúcar, pelo revestimento por filme polimérico. (ANSEL et al., 2000; TROVÃO et al., 1998 apud OLIVEIRA 2007). Hoje este tipo de revestimento é o mais empregado na indústria farmacêutica (AULTON, 2005). Este avanço ocorreu devido às desvantagens encontradas no processo de revestimento com açúcar, sendo algumas destas: o longo tempo do processo e a experiência exigida ao trabalho. Além disso, os comprimidos podem apresentar o dobro de tamanho e peso em relação a comprimidos sem o revestimento (ANSEL et al., 2000).

O revestimento pelicular se diferencia do revestimento convencional (drágeas) por três fatores principais: tipo de agente de revestimento e excipientes utilizados, espessura da camada de revestimento e processo de revestimento (LACHMAN et al., 2001). Este processo caracteriza-se pela deposição de uma fina camada de película polimérica sobre os comprimidos (ANSEL et al., 2000).

Os principais componentes a qualquer formulação de revestimento por película constituem em: polímeros, plastificantes, corantes e solventes (AULTON, 2005; OLIVEIRA, 2007; REMINGTON, 2004). Os polímeros, e também todos os outros excipientes são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido (OLIVEIRA & LIMA, 2006).

Cada componente possui sua importância na formação de uma solução de revestimento. Os polímeros serão os responsáveis pela formação do filme que revestirá o comprimido (AULTON, 2005). Já o plastificante tornará o polímero mais flexível, diminuindo a fragilidade do filme. Isso ocorre, pois o mesmo proporciona uma interposição de suas moléculas entre as cadeias do polímero, diminuindo assim a transição vítrea do polímero (AULTON, 2005). Os corantes serão usados para conferir

coloração ao revestimento (AULTON, 2005; OLIVEIRA, 2007). E por fim o solvente é o agente usado para dissolver e permitir que os outros componentes se espalhem sobre o comprimido, enquanto possibilita a rápida evaporação (REMINGTON, 2004). Há ainda outros componentes que podemos incluir em uma formulação de revestimento, como opacificantes, edulcorantes, flavorizantes, aromas e antiespumantes. Este último é utilizado para evitar a formação de espuma em uma solução de revestimento. Exemplo: simeticona (OLIVEIRA, 2007). Podendo ser utilizado em concentrações de 0,5 % até 5,0% (ROWE et al., 2009).

Quanto aos polímeros, este é o principal componente da formulação, visto que será ele que formará o filme. Dentre os variados tipos de polímeros disponíveis no mercado, temos os Eudragit®s, estes se classificam como copolímeros de ácido metacrílico (REMINGTON, 2004). Existem vários tipos de Eudragit®, com base nas suas propriedades físico-químicas, no objetivo farmacotécnico a ser alcançado e na técnica empregada no processo produtivo, diferentes tipos de Eudragit® podem ser escolhidos (FERREIRA, 2006). A exemplo temos os Eudragit®s E100 e L100, alvos deste trabalho.

O Eudragit® E100, se apresenta sobre a forma de grânulos, sendo solúvel em solvente orgânico (recomendações para acetona e álcool) e solúvel nos fluidos gástricos em pH 5,0 (ROWE et al., 2009). Com isso é utilizado em soluções de revestimento com finalidade protetora, a fim de aumentar a estabilidade e as propriedades mecânicas. O mesmo dispensa a utilização de plastificante, por ser suficientemente elástico (OLIVEIRA, 2007). Sua temperatura de transição vítrea é relativamente baixa, em torno de ~ 48°C (EVONICK, 2013a).

O Eudragit® L100, se apresenta sobre a forma de pó, sendo solúvel em solventes orgânicos (recomendações para acetona e álcool). O mesmo, forma revestimentos com capacidade entérica, sendo liberado em pH 6,0. Para este é necessário adicionar um plastificante, pois sua temperatura de transição vítrea é alta, sendo esta >150°C (EVONICK®, 2013b). Existem preparações prontas do mesmo que utilizam 12,5% de polímero e concentrações de 1,25% de plastificante, sendo este o ftalato de dbutilo (ROWE et al., 2009).

A fórmula da estrutura geral do Eudragit® esta descrita abaixo através da figura I (ROWE et al., 2009).

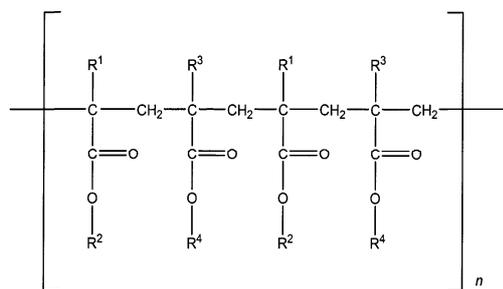
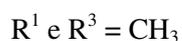


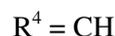
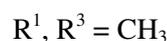
Figura I: estrutura química Eudragit®

Ocorrendo então segundo o mesmo autor, as seguintes substituições:

- Para Eudragit® E 100:



- Para Eudragit® L100:



Logo ambos os revestimentos serão responsáveis por mecanismos de liberação diferentes. O Eudragit® E100, que formará filme com finalidade protetora, terá um sistema de liberação convencional, visto que o filme apenas protegerá o comprimido, mas, no entanto a liberação não será alterada ocorrendo nos fluidos gástricos. Já o Eudragit® L100, será responsável pela produção de fármaco com liberação retardada, por permitir a resistência do fármaco nos sucos gástricos, e liberar o princípio ativo nos fluidos intestinais, caracterizando uma liberação entérica (FARMACOPÉIA, 2010^a).

Os equipamentos existentes hoje para revestimento pelculado são de três tipos, representados por: (1) bacia de revestimento convencional, (2) bacia de revestimento perfurada total ou parcialmente, e (3) equipamento de leito fluido (suspensão em ar) A seleção do equipamento depende da disponibilidade e das características da solução (LACHMAN et al., 2001).

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de soluções de revestimento utilizando os polímeros, Eudragit® E100 e Eudragit® L100 para o revestimento de comprimidos com a utilização de drageadeira convencional.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAIS

Amostra utilizada: Foram utilizados para o revestimento, comprimidos de Hidroclorotiazida 50mg produzidos por alunos do curso de farmácia, durante disciplina de tecnologia farmacêutica.

Substância química de referência (SQR): Foi utilizado como SQR o hidroclorotiazida de lote H20050901, distribuído pela natural PHARMA, de origem da China.

Soluções de revestimento: Para as soluções de revestimento foram utilizados como polímeros os Eudragit®s E100 e L100, como corantes o óxido de ferro amarelo e eritrosina (0,1%), antiespumante simeticona, solventes álcool e acetona, como lubrificante talco farmacêutico e plastificante glicerina.

Equipamentos:

Para o preparo das soluções de revestimento: Balança semi-analítica (Gehaka, modelo Ag 200); Agitador mecânico e cronômetro digital.

Para o revestimento: Mini-drageadeira convencional de bancada, da marca LEMAQ, no formato tangerina; Insuflador de ar próprio da drageadeira; Pistola de pressão de ar adaptada; Borrifador simples; Becker (para molhagem/cobertura dos comprimidos).

Para a Análise farmacêutica: Balança semi-analítica (Gehaka, modelo Ag 200); Friabilômetro (Nova ética, modelo 300); Durômetro (Nova ética, modelo 298); Desintegrador (Nova ética, modelo 301 AC); Espectofotômetro UV (Fento 700) e Dissolutor (Nova ética, Modelo 299).

MÉTODOS

As formulações propostas para cada solução de revestimento estão descritas nas tabelas que se seguem (tabelas I a VIII):

Tabela I: Solução 1

Solução 1 Eudragit® E100 Solução de 1141,95 mg		
Componente	%	Peso
Eudragit® E100*	18%	205,55mg* ¹
Corante Amarelo* ¹	3,5%	39,97mg
Simeticona* ²	3,0%* ³	34,25mg
Solvente 1:1* ³ Álcool: Acetona* ⁴	qsp 100% (ou 1141,95mg)	862,18mg (431,09mg)

Legenda: * Porcentagem definida segundo Ansel et al., (2000); *¹ Resultado do calculo Q (figura IV); *² Antiespumante (ANVISA, 2008); *³ Proporção definida segundo autor; *⁴ Solventes escolhidos segundo Rowe et al., (2009).

Tabela II: Solução 2

Solução 2: Eudragit® E100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® E100*	18%	36,0g
Corante amarelo* ¹	1,7%	3,4g
Simeticona* ²	3,0%* ³	6g
Solvente 1:1* ³ Álcool: Acetona* ⁴	qsp 100%	154,6g (77,3g)

Legenda: * % definida seguindo Technical Information de EVONIK® (2011c); *¹ Diminuição do corante segundo teste solução anterior; *² Antiespumante (ANVISA, 2008); *³ Proporção definida segundo autor; *⁴ Solventes escolhidos segundo Rowe et al., (2009).

Tabela III: Solução 3

Solução 3: Eudragit® E100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® E100*	6,25%	12,5g
Corante amarelo* ¹	1,5%	3g
Simeticona* ²	3,0%* ³	6,0g
Solvente 40:60 Álcool: Acetona * ³	qsp 100%	178,5g (71,4g + 107,1g)

Legenda: * % definida seguindo Technical Information de EVONIK® (2011c); *¹ Diminuição do corante segundo teste solução anterior; *² Antiespumante (ANVISA, 2008); *³ Proporção e solvente definidos segundo Rowe et al., (2009).

Tabela IV: Solução 4

Solução 4: Eudragit® E100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® E100*	6,25%	12,5g
Corante amarelo* ¹	1,5%	3g
Talco* ²	3, 125%	6,25g
Solvente 40:60 Álcool: Acetona * ³	qsp 100%	178,25g (71,3g + 106,95g)

Legenda: * % definida segundo Technical Information de EVONIK® (2011c); *¹ Seguindo proporção solução 3; *² 50% do polímero (EVONIK®, 2011 c); *³ Proporção e solvente definidos segundo Rowe et al., (2009).

Tabela V: Solução 5

Solução 5: Eudragit® L100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® L100*	12,5%	25,0g
Glicerina*	1,25%	2,5g
Corante amarelo* ¹	1,0%	2,0g
Solvente 1:1* ² Álcool: Acetona* ³	qsp 100%	170,5g

Legenda: * % definida segundo Rowe et al., (2009); *¹ Diminuição do corante segundo teste solução anterior; *² Proporção definida segundo Amaral & Agnes (2004); *³ Solventes escolhidos segundo Rowe et al., (2009).

Tabela VI: Solução 6

Solução 6 : Eudragit® E100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® E100*	6,25%	12,5g
Corante: eritrosina 0,1%* ¹	0,5%	1g
Talco* ²	3,125%	6,25g
Solvente Álcool: Acetona 40:60* ³	qsp 100%	180,25g (72,1g + 108,15g)

Legenda: * % definida segundo Technical Information de EVONIK® (2011c); *¹ % definida pelo autor; *² 50% do polímero (EVONIK®, 2011 c); *³ Proporção e solvente definidos segundo Rowe et al., (2009)

Tabela VII: Solução 7

Solução 7 : Eudragit® L100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® L100*	12,5 %	25g
Glicerina*	1,25%	2,5g
Corante: eritrosina (0,1%)* ¹	0,5%	1g
Solvente 1:1* ² Álcool: Acetona* ³	qsp 100%	171,5g (85,75g)

Legenda: * % definida segundo Rowe et al., (2009); *¹ % definida pelo autor ; *² Proporção definida segundo Amaral & Agnes (2004); *³ Solventes escolhidos segundo Rowe et al., (2009)

Tabela VIII: Solução 8

Solução 8 : Eudragit® E100 Solução de 200g (AMARAL & AGNES, 2004)		
Componente	%	Peso
Eudragit® E100*	6,25%	12,5g
Corante: eritrosina 0,1%* ¹	0,5%	1,1g
Solvente Álcool: Acetona 40:60 * ²	qsp 100%	187,5g (75g + 112,5g)

Legenda: * % definida seguindo Technical Information de EVONIK® (2011c); *¹ % definida pelo autor; *² Proporção e solvente definidos segundo Rowe et al., (2009)

Preparo das soluções:

A preparação de cada solução de Eudragit® E100 e Eudragit® L100, seguiu técnica representada pelas figuras a seguir (figura II e figura III).

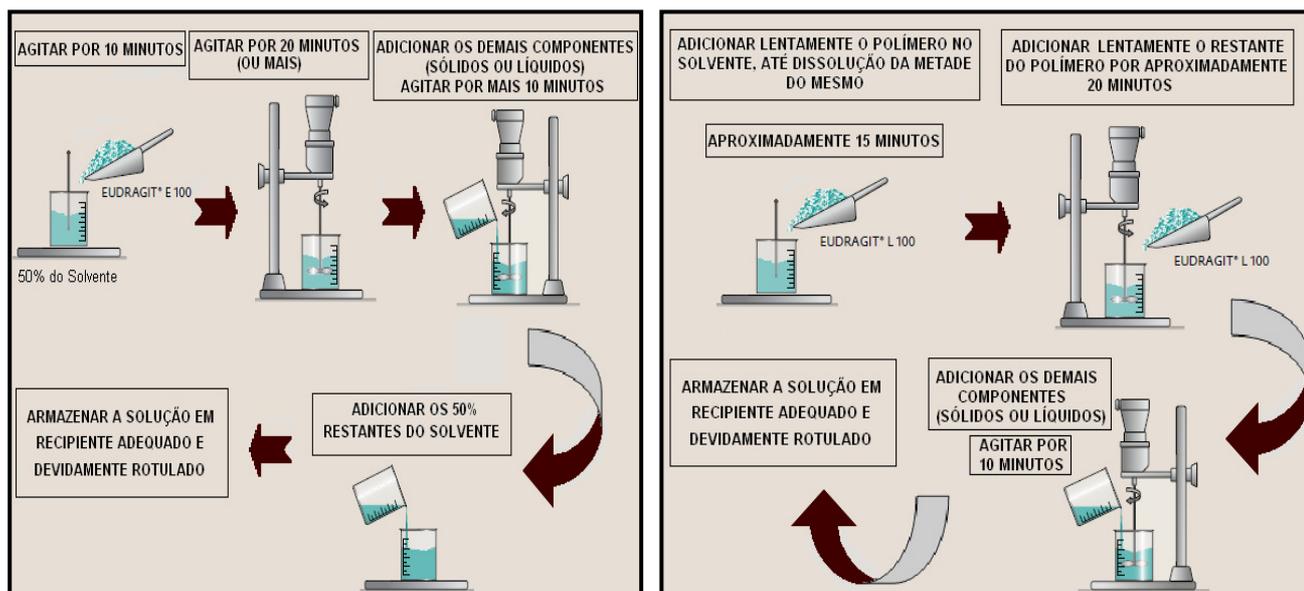


Figura II: Modo de preparo do Eudragit® E100. Figura III: Modo de preparo do Eudragit® L100.

Fonte: do autor (adaptação do esquema de Evonick® (2011c; 2011d))

Processo de revestimento: A solução de revestimento foi adicionada na drageadeira após os comprimidos estarem acondicionados na bacia, e após início da rotação e atomização de ar. A mesma foi previamente higienizada, foi aplicada velocidade de 20 rpm; em ângulo 0 ou ângulo maior e temperatura de $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Análise farmacêutica: Para avaliar a aceitabilidade dos comprimidos foram utilizados os métodos preconizados pela Farmacopéia brasileira V Ed., (2010a; 2010b). Sendo realizados os testes de: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e doseamento.

- **Peso médio:** Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos e determinado o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

- **Dureza:** Os comprimidos (total de 10 comprimidos) foram submetidos a um aparelho específico (duromêtro) capaz de medir a força aplicada, necessária para esmagá-lo.

- **Friabilidade:** Foram pesados vinte comprimidos. Posteriormente foram introduzidos no aparelho (friabilômetro) e submetidos a uma velocidade de 25 rpm, por um tempo de 4 minutos. Após o tempo estipulado, foram removidos os resíduos de poeira dos comprimidos, e eles foram novamente pesados. Foi calculada a diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso.

-Teste de desintegração

Para os comprimidos não revestidos foram utilizados 6 (seis) comprimidos no teste, colocados 1 (um) em cada um dos seis tubos da cesta do equipamento (desintegrador), adicionou-se um disco a cada tubo e em seguida o aparelho foi acionado, utilizando água mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo de até 30 minutos, foi cessado o movimento e foram observados se os comprimidos estavam completamente desintegrados.

Para os comprimidos revestidos a Farmacopéia brasileira (2010a), preconiza que devem ser utilizados 6 (seis) comprimidos no teste, um em cada uma dos seis tubos da cesta do equipamento (desintegrador), sem adição dos discos. O aparelho foi acionado, utilizando ácido clorídrico 0,1M, mantido a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, por 60 minutos. Após o tempo

específico os comprimidos devem ser observados e nenhum comprimido pode apresentar qualquer sinal de desintegração ou rachadura. Colocar então um disco em cada tubo e acionar o aparelho, utilizando solução tampão fosfato pH 6,8 mantido a 37 ± 1 °C como líquido de imersão por 45 minutos. Cessar o movimento da cesta e observar os comprimidos. Todos devem estar completamente desintegrados, podendo restar apenas fragmentos de revestimento insolúveis.

- Teste de dissolução

Para os comprimidos não revestidos foi utilizado método com cestas, empregando como meio de dissolução 900 ml de ácido clorídrico 0,1 M a uma velocidade de 100 rpm por um tempo de 30 minutos.

Após o teste, foi retirada alíquota do meio de dissolução e medida as absorvâncias em 272 nm. Foram realizados os cálculos da quantidade dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de hidroclorotiazida SQR (0,001% p/v).

Tolerância: não menos que 60% (Q) da quantidade declarada se dissolvem em 30 minutos.

Para os comprimidos revestidos foi utilizado como meio de dissolução 750 ml de ácido clorídrico 0,1M, no estágio ácido. No dissolutor foi empregado método com cestas, e velocidade de 100 rpm, por 60 minutos.

Ao final deste tempo, foi retirada uma alíquota do meio de dissolução e determinada as absorvâncias em 272 nm.

No seguimento, foi executado o preparo do estágio tampão e ajuste do pH em 5 minutos. Com o aparelho de dissolução operando na velocidade de 100 rpm, foi adicionado ao meio de dissolução do estágio ácido, 250 ml de solução fosfato de sódio tribásico 0,20M, previamente climatizado a $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$. Ocorreu então o ajuste do pH para $6,8 \pm 0,05$ com HCl 2M. O teste teve uma duração de 45 minutos. Ao final deste tempo, foi retirada alíquota do meio de dissolução do estágio tampão e determinada a medida das absorvâncias em 272 nm.

- Doseamento

A técnica de doseamento empregada para o comprimido revestido e não revestido, foi aquela descrita na monografia da hidroclorotiazida preconizada pela Farmacopéia brasileira (2010b).

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Agitou-se quantidade do pó, equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida, com 50 mL de hidróxido de sódio 0,1M durante 20

minutos. Então houve a diluição para 100 mL com o mesmo solvente (hidróxido de sódio). No seguimento a diluição foi homogeneizada e filtrada, sendo novamente diluída, agora com água até concentração de 0,0015% (p/v). A solução padrão foi preparada nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. Foram medidas as absorvâncias das soluções em 273 nm, utilizando água para ajuste do zero.

Tolerância: Contém no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em primeiro momento fez-se o preparo das soluções de revestimento, inicialmente com uma solução teste, intitulada como solução 1 (tabela I). Para determinar a quantidade de polímero a ser aplicada, foi empregada uma adaptação da formula proposta por Ferreira (2006). A seguinte equação foi utilizada para o cálculo, conforme figura IV:

$$Q = [\pi \cdot d \cdot h + \frac{1}{2} d^2] \times L$$

100

Figura IV: Cálculo Q

Onde:

Q = quantidade de polímero (mg) a aplicar por comprimido

π = constante Pi (~ 3,1416)

d = diâmetro (mm²)

h = altura (mm²)

L = quantidade de polímero à aplicar em mg por cm²

(1mg por cm² segundo PILLAI & PANCHAGNULA, 2000 apud OLIVEIRA, 2007; SOUZA et al., 2005)

O resultado foi multiplicado pelo número de comprimidos proposto para o teste (100 comprimidos).

Segui-se então metodologia preconizada por Ansel et al., (2000), que defini que em uma formulação de revestimento será utilizado de 7-18% de polímero, plastificante de 0,5-2,0%, corante será utilizado de 2,5 a 8,0 % e solvente suficiente para 100%.

Logo o resultado do cálculo multiplicado pelo n° de comprimidos do lote, correspondeu ao valor máximo de polímero (18%), e assim estabeleceu-se o volume total da solução.

Verificando que a solução resultaria em volume inferior ao esperado, a mesma não foi completada, a fim de evitar gastos de materiais de forma desnecessária. Com isso, descartou-se o cálculo Q (figura IV) para definição da quantidade de polímero, e volume da solução.

Passou-se então a utilizar metodologia empregada por Amaral & Agnes (2004), empregando 20 ml de solução para cada 10 comprimidos que se pretende revestir. Convencionou-se um total de 100 comprimidos para cada solução teste/lote. O que resultou em um volume de solução de 200 ml. Resolveu-se trabalhar com peso. Logo, cada solução resultaria em 200 g. Continuou-se empregando literatura preconizada por Ansel et al., (2000) para a solução 2 (tabela II).

Nas soluções 3 a 8 preparadas posteriormente (tabelas III a VIII) diversas literaturas foram utilizadas para definição das quantidades de cada componente. As concentrações e/ou componentes de cada solução foram distintas a fim de, obterem-se resultados com diferentes soluções.

Foram utilizadas para revestir os comprimidos, as soluções 5, 7 e 8. Isso, pois as soluções 2, 3, 4 e 6, visivelmente já se mostravam incompatíveis com o processo e a solução 1, não foi ao menos finalizada. A tabela a seguir ilustra as soluções utilizadas e as descartadas, bem como as incompatibilidades, quando presentes, em cada uma delas.

Tabela IX: Adequação das soluções preparadas.

SOLUÇÃO	ADEQUABILIDADE	INCOMPATIBILIDADE
Solução 1 (não finalizada)	Não adequada	Volume inferior
Solução 2	Não adequada	Início: muito viscosa Após 48hs: Sedimentação
Solução 3	Não adequada	Sedimentação
Solução 4	Não adequada	Incompatibilidade dos compostos
Solução 5	Adequada	Antes de 72 hs: muito viscosa Após 72hs: Ok
Solução 6	Não adequada	Sedimentação
Solução 7	Adequada	Ok
Solução 8	Adequada	Ok

Inicialmente fez-se o revestimento utilizando a drageadeira, o insuflador de ar e a pistola para as 3 (três) soluções (solução 5, 7 e 8). Observando-se através dos corantes que o comprimido não estava sendo revestido, pode-se perceber um problema quanto aos equipamentos utilizados. O que possivelmente seria o resultado da adaptação da pistola de ar, que não corresponderia com a capacidade do equipamento e do processo.

Em estudo realizado por Melo Junior (2009), o mesmo salienta a importância da pistola quanto ao tamanho e a capacidade da gota formada pela mesma, na obtenção de resultados adequados para o revestimento. Neste mesmo estudo, os pesquisadores utilizaram pistola classificada como pistola com asas, esta possui orifício de saída de 0,7mm. A pistola utilizada neste trabalho, como já citado, foi adaptada ao processo, não sendo, portanto apropriada ao revestimento, mas sim utilizada para pinturas em geral. Os modelos que se assemelham a mesma, disponíveis no mercado apontam para um orifício de saída de tamanhos superiores a 1,0mm (TECNOAVANCE, 2013). Essa diferença de orifícios de saída, possivelmente ocasionou o problema encontrado.

Pode-se ressaltar ainda que em estudo feito por Souza et al., (2005), o mesmo utilizou um aspersor duplo com jato de aspersão regulável. No teste, o equipamento, proporcionava um fluxo de aspersão de 0,7ml/minuto. Enquanto nos testes realizados neste trabalho, com o auxílio da pistola de ar, o gasto de tempo total do processo foi de aproximadamente 15 minutos para um volume de solução de 200ml. Logo se obteve aproximadamente uma aspersão de 13ml/minuto. Apresentando-se esta, muito superior à apresentada no estudo de Souza et al., (2005), o que possivelmente também influenciou na dificuldade no revestimento dos comprimidos.

Nos testes que se seguiram buscou-se uma maneira mais adequada, que possibilitasse o revestimento. Utilizou-se então um borrifador simples para alguns testes, e apenas a molhagem dos comprimidos (através do derramamento da solução sobre os mesmos já acoplados na bacia da drageadeira, a solução encontrava-se em um becker), para outros testes.

A descrição dos lotes de comprimidos revestidos produzidos, bem como as soluções e equipamentos empregados em cada teste, estão descritos na tabela X apresentada a seguir:

Tabela X: Detalhamento de cada teste realizado

Solução	Volume utilizado	Método	Comprimido ficou revestido?
8	200 ml	D + P + I	Não
8	200 ml	D + B + I	Não
7	200 ml	D + P + I	Não
7	200 ml	D + P	Não
7	200 ml	D + B + I	Não
5	200 ml	D + P + I	Não
5	45 ml	D + M + I	Total agregação a parede da drageadeira
5	30 ml	D + M + I	Sim
5	20 ml	D + M + I	Em parte (permaneceram partes sem revestir)

B = Borrifador D = drageadeira I = Insuflador de ar M = Molhagem P = Pistola de ar

O lote então submetido à análise de qualidade foi aquele preparado com 30ml da solução 5, utilizando drageadeira + molhagem + insuflador. Isso, pois segundo as técnicas utilizadas, este foi o lote que visivelmente, apresentava o melhor revestimento. No entanto não se descarta a possibilidade das soluções 7 e 8, formarem revestimentos adequados, caso os equipamentos possibilitem sua utilização.

No lote escolhido, foram realizados os testes preconizados pela Farmacopéia brasileira (2010a) para formas farmacêuticas revestidas. A fim de observar a adequação do revestimento, os resultados encontrados para o comprimido revestido foram comparados com os resultados do comprimido não revestido.

As figuras a seguir (figura V e figura VI), ilustram o peso dos comprimidos revestidos e sem revestir. Como pode ser observado nas mesmas, em ambos os testes (lote não revestido e lote revestido), nenhum comprimido apresentou-se fora dos parâmetros de aceitabilidade quanto à determinação do peso. O peso médio dos comprimidos não revestidos ficou em 0,206g, e 0,215g para os comprimidos revestidos. Logo se obteve com o revestimento um ganho de peso de $\pm 4,0\%$. Tal ganho ultrapassa os valores de 2 - 3% atribuídos por Aulton

(2005), porém condizem com o ganho na faixa de 2 - 5% preconizado por Lachman et al., (2001).

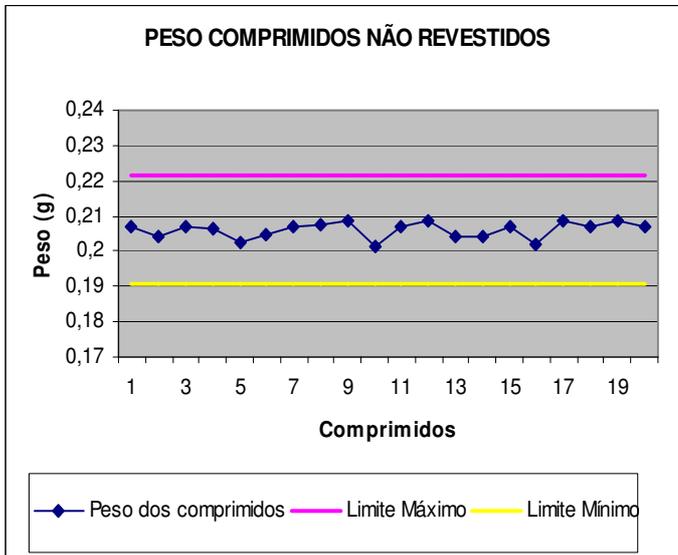


Figura V: Peso comprimidos não revestidos

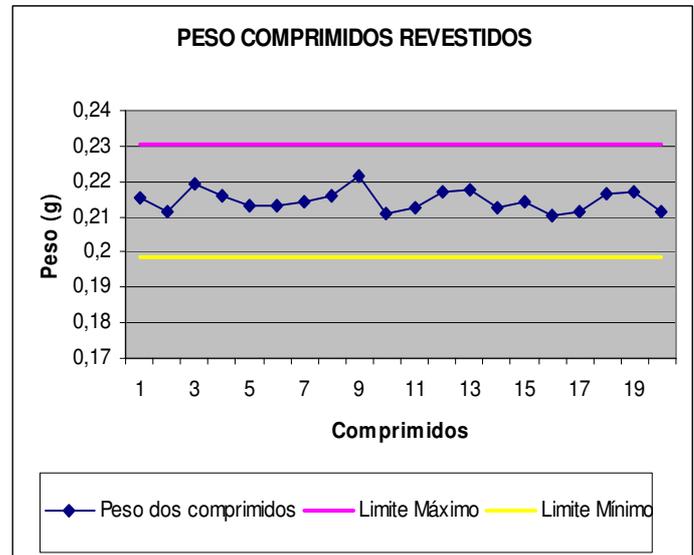


Figura VI: Peso comprimidos revestidos

Quanto à dureza, a figura VII demonstra os valores encontrados.

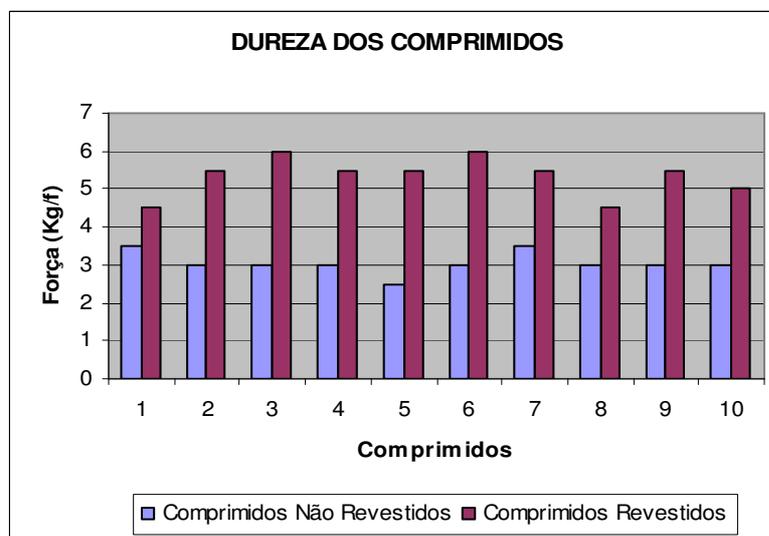


Figura VII: Dureza dos comprimidos testados

A dureza média dos comprimidos não revestidos foi de 3,05 Kg/f, enquanto a dureza média dos comprimidos após o revestimento foi de 5,35 Kg/f. O que equivale a aproximadamente 30 e 53N, respectivamente. Em estudo realizado por Buttow et al., (2012), usou-se como parâmetros de aceitabilidade, aqueles descritos pela Farmacopéia brasileira IV Ed. (1988), onde a dureza mínima para comprimidos deve ser de 3kg/f, o que equivale a

aproximadamente 30N. Se usarmos este compêndio oficial como ponto de análise, pode-se dizer que um dos comprimidos não revestidos fugiu dos parâmetros aceitáveis. No entanto a Farmacopéia brasileira V Ed. (2010a), sendo esta mais atualizada, classifica o teste de dureza como informativo. Não estabelecendo assim valores específicos para o teste.

Observando a figura VII, percebe-se que após o processo de revestimento, os comprimidos ganharam resistência ao esmagamento ou a ruptura sob pressão. Pois o revestimento foi capaz de aumentar a dureza devido a película formada pelo filme, o que também ocorreu em estudos realizados por Souza et al., (2005) e Borges & Lima (2005).

Em análise da dureza do comprimido sem o revestimento encontrada neste artigo (média de 3,05Kg/f ou $\pm 30N$), em comparação com a dureza do comprimido referência de hidroclorotiazida 50mg do estudo feito por Buttow et al., (2012), é possível perceber que no estudo, este autor, obteve valores maiores para o teste. Sendo este de 6,2 Kg/f, mesmo em análise de um comprimido não revestido. Assim, percebe-se que o revestimento apesar de ter aumentado expressivamente a dureza dos comprimidos, não foi suficiente para se igualar a dureza do comprimido referência. O que poderia ter sido obtido com uma camada maior de película.

Ainda quanto à dureza, pode-se perceber com a figura que a homogeneidade do revestimento para cada comprimido, foi diferenciada. Visto que o comprimido não revestido obteve um desvio padrão de 0,28Kg/f, enquanto o comprimido revestido obteve um desvio padrão superior, sendo de 0,53Kg/f. Esta falta de homogeneidade leva a análise de que alguns comprimidos receberam uma quantidade superior do líquido de revestimento do que outros.

O tempo de desintegração foi aumentado, em relação ao comprimido não revestido, como pode ser observado na figura VIII.

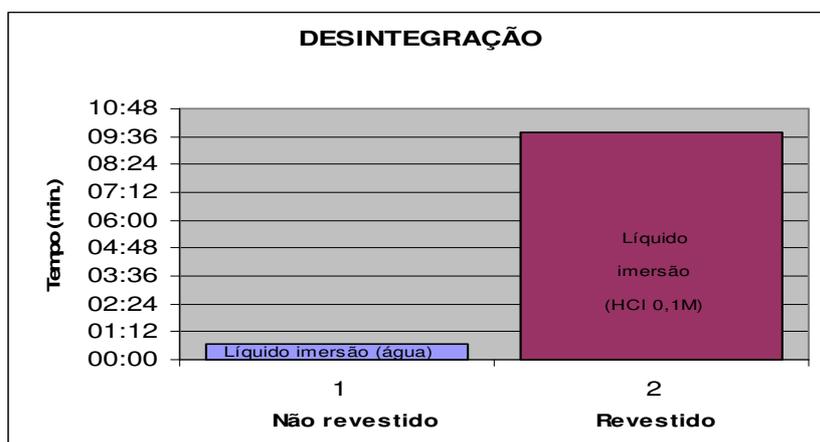


Figura VIII: Desintegração comprimidos revestidos e não revestidos.

A mesma, foi aumentada em aproximadamente 9 (nove) vezes, ou 9:07 minutos. No entanto os comprimidos revestidos não atenderam as especificações farmacopeicas, visto que não deveriam ter se desintegrado em um tempo inferior a 60 minutos no meio ácido. Esta falta de padrão pode ter sido gerada devido à ocorrência de um erro durante a realização do teste. Inicialmente em meio ácido, o teste deveria ter ocorrido sem a utilização dos discos em cada cesta, posteriormente em solução tampão, adicionar-se-ia os discos. Logo o comprimido não deveria se desintegrar no tempo estipulado no meio ácido, ocorrendo apenas à desintegração em meio tampão (FARMACOPÉIA, 2010a). Porém, com meio ácido, foram utilizados os discos em cada cesta. Tal erro pode ter afetado o processo, por aumentar o atrito sofrido pelo comprimido, e assim gerado um erro no resultado.

Seria necessário refazer o teste de desintegração, no entanto se comparados os valores encontrados, com estudo feito por Souza et al., (2005), pode-se perceber que neste estudo também não houve um aumento tão expressivo no tempo de desintegração, onde o resultado foi um aumento de apenas 3,6 minutos.

A friabilidade foi realizada apenas com os comprimidos não revestidos, por não ser um teste aplicável a comprimidos revestidos. Foram necessários realizar 3 testes, devido a perda superior a 1,5% encontrada no primeiro teste. A tabela a seguir (tabela XI), ilustra os valores encontrados, bem como a aceitabilidade do lote.

Tabela XI: Friabilidade comprimidos não revestidos

TESTE 1	Perda de 1,53%	Fora dos limites aceitáveis
TESTE 2	Perda de 0,42%	Dentro dos parâmetros
TESTE 3	Perda de 1,63%	Fora dos limites aceitáveis
MÉDIA	Perda de 1,20%	Dentro dos parâmetros

Apesar de 2 (dois) dos testes se apresentarem fora dos padrões especificados pela Farmacopéia brasileira (2010a), a média de friabilidade não ultrapassou os valores especificados, podendo o lote ser considerado para este teste, aceito. No entanto os valores encontrados são superiores aos descritos por outros autores. Para Buttow et al., (2012) a friabilidade do comprimido referência de Hidroclorotiazida, foi de 0,123 a 0,221%, e em

estudo feito por Lamolha & Serra (2007), a friabilidade encontrada foi de 0,14%. O que demonstra que os comprimidos aqui estudados, mostraram-se mais friáveis, do que comprimidos não revestidos, do medicamento referência.

No teste de doseamento dos comprimidos sem o revestimento, obtiveram-se valores de 108,7% de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, valores estes expressos na figura IX. Segundo a Farmacopéia brasileira (2010b), os valores encontrados devem estar dentro de uma faixa de 93,0% a 107,0%. Logo, os comprimidos declarados como Hidroclorotiazida 50mg, apresentavam concentrações de princípio ativo superiores as declaradas e fora dos parâmetros preconizados pela Farmacopéia brasileira, (2010b).

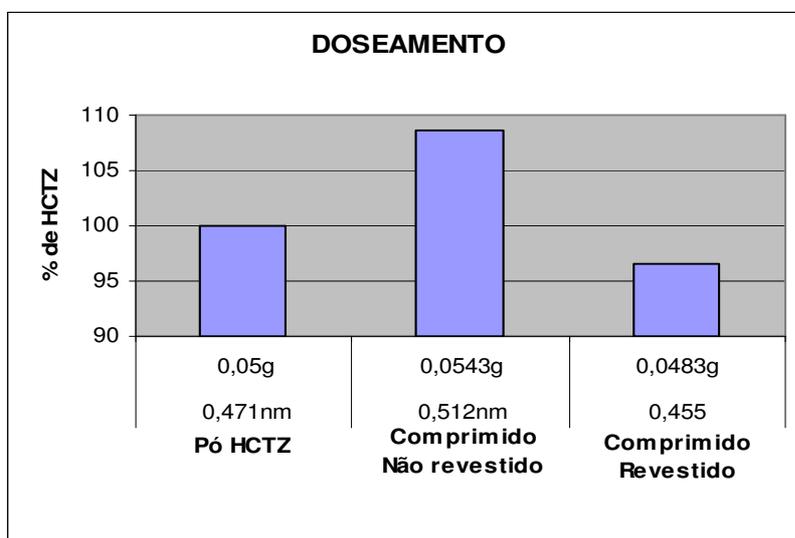


Figura IX: Doseamento

Já o resultado do doseamento para o comprimido revestido foi de 96,6%, apresentando assim valores aceitáveis, segundo Farmacopéia brasileira, (2010b). No entanto como pode ser visto no doseamento do comprimido não revestido e também na dissolução (apresentada a seguir), haviam quantidades superiores às declaradas de princípio ativo no fármaco. Logo, levanta-se a hipótese de que possivelmente à técnica utilizada para o doseamento da forma farmacêutica revestida pode não ter sido adequada. Isso ocorreu devido à falta de monografia para comprimidos revestidos de hidroclorotiazida, levando a utilização da técnica preconizada na monografia para a forma não revestida.

Durante o teste de dissolução dos comprimidos não revestidos, também se percebeu uma quantidade de princípio ativo superior à declarada. A Farmacopéia brasileira, (2010b)

preconiza que não menos que 60% da quantidade declarada devem dissolver em 30 minutos. No teste as porcentagens de dissolução encontradas foram todas superiores aos 60%. No entanto observou-se que havia comprimidos com até 160% da quantidade declarada do fármaco.



Figura X: Dissolução

O teste de dissolução dos comprimidos revestidos seguiu o preconizado pela Farmacopéia brasileira, (2010a) para dissolução de formas farmacêuticas com liberação retardada. Passando o comprimido por dois estágios, um em meio ácido, e outro em meio tampão. Os resultados de cada estágio estão ilustrados na figura XI.

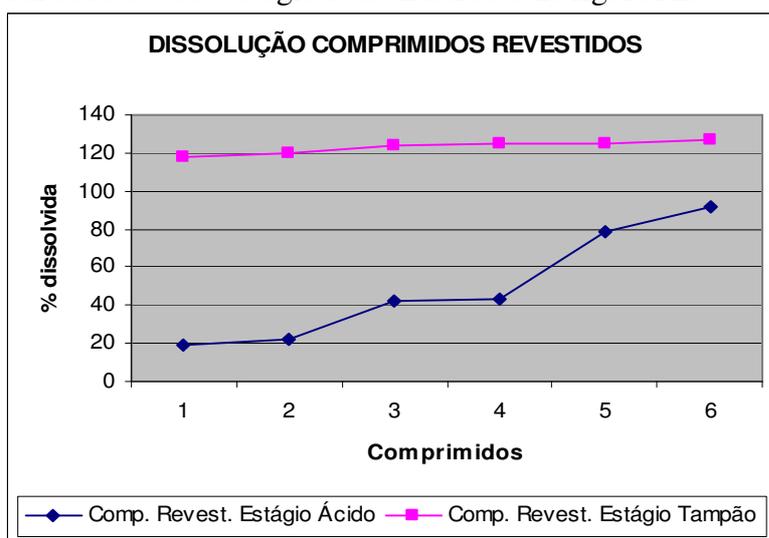


Figura XI: Dissolução comprimidos revestidos

Com o ilustrado, pode-se perceber que possivelmente os comprimidos 5 e 6 (conforme figura XI), receberam uma camada polimérica inferior aos demais, o que ocasionou sua

liberação em valores superiores, ainda em pH ácido. O comprimido revestido não foi capaz de cumprir as especificações da Farmacopéia brasileira, (2010a) para formas farmacêuticas de liberação retardada. Isso, pois em estágio ácido nenhuma unidade poderia apresentar valores superiores a 10% da quantidade declarada. O comprimido formulado apresentou valores individuais superiores, e média de 49,64%, também superior.

Para analisar então a qualidade do revestimento, resolveu-se fazer a média da dissolução para cada teste realizado (teste com comprimidos não revestidos, teste com comprimidos revestido – estágio ácido e estágio tampão). Os resultados são apresentados na figura XII.



Figura XII: Média do teste de dissolução

Esta última figura de dissolução mostra que apesar dos comprimidos revestidos, não estarem dentro dos limites aceitáveis pela Farmacopéia brasileira, (2010a), o revestimento foi capaz de retardar, pelo menos até certo ponto, a liberação do fármaco. As figuras XI e XII mostram que a quantidade liberada em estágio tampão foi superior àquela liberada em estágio ácido, apesar de não ter sido constante para todos os comprimidos (figura XI). A não homogeneidade do revestimento pode ter sido responsável por essa falta de padrão, bem como poderia ser utilizado um volume maior de solução de revestimento, caso os equipamentos permitissem.

Segundo estudo feito por Borges & Lima (2005), quanto maior a quantidade de polímero utilizada, mais lentamente o fármaco será liberado. Fato que foi comprovado pelo autor quando submeteu comprimidos a uma ganho de peso de 2,5, 5 e 10% respectivamente, com o polímero hidroxipropil metilcelulose. E com o aumento da quantidade de polímero,

mais lentamente o fármaco foi liberado. Em estudo realizado ainda por Mendonça (2007), várias variáveis direcionadas a drageadeira e a pistola trouxeram pontos críticos ao processo, que foram corrigidos no decorrer do estudo. Contudo ao final, o comprimido que proporcionou as características de dissolução pretendidas para um comprimido de liberação entérica, foi aquele com ganho de peso de 10%. Em estudo realizado por Murakami et al., (2008), conseguiu-se obter comprimidos gastro-resistentes utilizando ganho de peso de 8,144% e 14,204%. Logo se reforça o fato da utilização de equipamentos adequados, para assim aumentar a quantidade de solução polimérica no processo e aumentar assim a camada de revestimento no comprimido.

CONCLUSÕES

Devido aos vários interferentes (relacionado aos equipamentos) durante o decorrer deste estudo. O revestimento neste trabalho produzido retardou a liberação do fármaco, porém não ao nível esperado, não podendo assim ser considerado um comprimido de liberação retardada.

No entanto propõem-se a realização de mais testes, com comprimidos com maior aceitabilidade frente aos testes farmacopeicos, para assim, obtenção de resultados mais fidedignos. Estes deveriam ser realizados com utilização de pistola própria da drageadeira a fim de possibilitar, através do jato, uma homogeneidade no revestimento e uma camada maior de polímero. Poderia-se, ao menos, dobrar o ganho de peso para novos testes, passando no mínimo dos 4,0% aqui conseguidos para 8,0%. Isso com as soluções 5, 7 e 8, e ainda poder-se-ia adicionar um agente de polimento como o polietilenoglicol 6000, a fim de tornar os comprimidos ainda mais apresentáveis.

Quanto à análise da qualidade de comprimidos revestidos a metodologia preconizada pela Farmacopéia brasileira, mostrou-se adequada para caracterização da aceitabilidade dos comprimidos, podendo ser reproduzida para outros testes. Propõem-se, porém, no teste de desintegração, utilizar metodologia proposta por Cunningham & Fegely (2001), calculando-se a porcentagem de permeabilidade ácida.

Tem-se assim, um ponto de partida para novos testes, onde se espera que haja a reprodução de um comprimido de liberação retardada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, Júlye Franceli Do; AGNES, Eduardo João. Estudo Do Perfil De Dissolução De Cápsulas De Liberação Entérica Em Comparação Com Cápsulas De Liberação Convencional. 2004. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade do Extremo Sul Catarinense

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JÚNIOR, Loyd V. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo; Premier, 2000. 568 p.

AULTON, Michael E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed Porto Alegre: ARTMED, 2005. 677 p.

BORGES-DE-OLIVEIRA, Rodinelli 1,; LIMA, Eliana Martins. Avaliação do perfil de liberação do Enalapril em comprimidos revestidos com HPMC. Revista Eletrônica de Farmácia Suplemento Vol 2 (2), 37- 40, 2005.

BRASIL. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da saúde. Bulário eletrônico, AAS® protect. 2008. Disponível em:
<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em: 31/10/2012

BUTTOW, Analu de Avila; PRIMO, Fabian Teixeira; ROCHA, Andréa da Silva Ramos; HERTZOG, Gabriel Ianzer; FERREIRA, Mauricio; NOGUEIRA, Bruna Brisolara. Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida. Rev. Ciênc. Farmacêuticas Básica Aplicada, 33(4):555-560, 2012.

CUNNINGHAM, Charles R. FEGELY, Kurt A. One-Step Aqueous Enteric Coating Systems: Scale-Up Evaluation. Pharmaceutical Technology. November, 2001.

EVONIK Industries AG. Eudragit E 100, 2013a.
Disponível em: <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/protective-formulations/e-100/Pages/default.aspx> Acesso em: 20 de março de 2013

EVONIK Industries AG. Eudragit L 100, 2013b.
Disponível em: <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products services/eudragit-products/enteric-formulations/l-100/pages/default.aspx> Acesso em: 20 de março de 2013

EVONIK Industries AG. Technical information- Quick start, Eudragit® E100. Vol. 3.0. Dezembro 2011c.
Disponível em: <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/Documents/evonik-quickstart-eudragit-e-100-organic-protective-coating.pdf> Acesso em: 20 de março de 2013

EVONIK Industries AG. Technical information- Quick start, Eudragit® L100. Vol. 3.0. Dezembro 2011d.
Disponível em: <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/Documents/evonik-quickstart-eudragit-l-100-redispersion-gi-targeting-with-talc-as-anti-tacking-agent.pdf> Acesso em: 20 de março de 2013

FARMACOPÉIA Brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte 1. 526p.

FARMACOPÉIA Brasileira, 5. Ed., Brasília. ANVISA, vol. 1. 545p. 2010a

FARMACOPÉIA Brasileira, 5. Ed., Brasília. ANVISA, vol. 2. 899p. 2010b

FERREIRA, Anderson de Oliveira. Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica. Rio de Janeiro. Abril de 2006. 187p. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

MURAKAMI, Fabio S; MENDES, Cassiana; BERNARDI, Larissa S; PEREIRA, Rafael N; VALENTE, Bruno R; CRUZ, Ariane P; FRANCHI, Silvio M; SILVA Marcos A. S. Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol. Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense). 27 (4): 519-27, 2008

LACHMAN L.; LIEBERMAN H.A.; KANIG J.L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. vol.2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 1527 p.

LAMOLHA, Marco Aurélio; SERRA, Cristina Helena dos Reis. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 43, n. 3, jul./set., 2007.

MELO JÚNIOR, Valdomero P.; Caracterização dos processos de revestimento de núcleos: influencia dos sistemas perfurados e do tipo de solvente. 2009. 121 p. Dissertação de Mestrado. Programa de pós-graduação em fármacos e medicamentos. Universidade de São Paulo, Faculdade de ciências farmacêuticas.

MENDONÇA, Elisângela A.M; MEDEIROS, Flávia P. M; SILVA, Rosali M.F; ROLIM NETO, Pedro J. Desenvolvimento de Comprimidos Revestidos Gastro-Resistentes de Bisacodil 5 mg. Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense). 26 (1): 82-8, 2007.

OLIVEIRA, R. B; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. 3 (2), 29-35, 2006.

OLIVEIRA, Tiago Machado de. Comprimidos revestidos com polímeros químicos. 2007. 73 p. TCC de graduação. Curso do curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - uni FMU. São Paulo.

REMYNGTON, Joseph P. Remington: a ciência e a prática da farmácia. 20. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208 p.

ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul J.; OWEN, Siân C. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed London: PhP, 2009. 917 p.

SOUZA, Tatiane Pereira de; SPANIOL, Bárbara; PETROVICK, Pedro Ros. Avaliação de Comprimidos Revestidos por Película contendo Alta Concentração de Produto Seco por Aspersão de Phyllanthus nirur. Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense). Vol. 24 n° 1, 2005.

TECNOAVANCE Sistemas para pintura. Download do catalogo. Disponível em:
http://www.tecnoavance.com.br/sistema/aplicativo/upload/catalogo_pintura_tecnoavance.pdf.
Acesso em 22 de maio de 2013

**PROJETO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO ELABORADO
ANTERIORMENTE OU NA DISCIPLINA DE TCC I**

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNESC**

CURSO DE FARMÁCIA

KATIÚLI BORBA BITENCOURT

**REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS POR PELÍCULA, UTILIZANDO COMO
POLÍMEROS ETILCELULOSE E EUDRAGIT® E100, EM DRAGEADEIRA
CONVENCIONAL.**

**CRICIÚMA
2012**

KATIÚLI BORBA BITENCOURT

**REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS POR PELÍCULA, UTILIZANDO COMO
POLÍMEROS ETILCELULOSE E EUDRAGIT® E100, EM DRAGEADEIRA
CONVENCIONAL.**

Projeto apresentado como parte da
avaliação da disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso I, do curso de
Farmácia da Universidade do Extremo
Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. Me. Eduardo João
Agnes

CRICIÚMA

2012

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

As primeiras referências encontradas sobre revestimento de formas farmacêuticas sólidas estão na literatura Islâmica, onde Rhazes (850 – 923) menciona o revestimento de pílulas (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Devido à patente das máquinas compressoras surgem na metade do século XIX os primeiros comprimidos, sendo estes produzidos na Inglaterra e nos Estados Unidos. Logo após surgiu o processo de revestimento de comprimidos a nível industrial conhecido como drageamento, uma adaptação do processo utilizado na indústria de alimentos. (MELO JUNIOR, 2009).

O revestimento é uma operação que consiste na aplicação de materiais inertes na superfície externa dos comprimidos com o objetivo de conferir ao mesmo, propriedades gastro-solúveis, gastro-resistentes ou entero-solúveis. (AULTON, 2005). No drageamento, primeiro processo desenvolvido, ocorre à utilização de açúcar como agente principal de revestimento, dando origem assim as formas farmacêuticas conhecidas como drágeas (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O processo de revestimento ocorre por inúmeros motivos, dentre eles encontra-se a proteção do princípio ativo contra a exposição destrutiva ao ar e/ou umidade; para mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos quando estes são deglutidos; para proporcionar características especiais de liberação do fármaco (como liberação entérica); para melhorar a estética e proporcionar peculiaridades distintas ao produto, dentre outros... (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000).

Com o passar dos anos, novos processos de revestimento foram surgindo em contrapartida ao processo de revestimento com açúcar. Resultando nas quatro técnicas principais de revestimento de formas farmacêuticas sólidas, existentes hoje. Estas são representadas por: convencional revestimento com açúcar, revestimento com película, microencapsulamento e revestimento por compressão (REMINGTON, 2004).

Na década de 1970 e na seguinte, consolidou-se a substituição do revestimento tradicional com açúcar, pelo revestimento por filme polimérico. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000; TROVÃO; GACHINEIRO;

FILENTI, 1998 apud OLIVEIRA 2007). Hoje este tipo de revestimento é o mais empregado na indústria farmacêutica (AULTON, 2005). Este avanço ocorreu devido às desvantagens encontradas no processo de revestimento com açúcar, sendo algumas destas: o longo tempo do processo, e a experiência exigida ao trabalho. Além disso, os comprimidos podem apresentar o dobro de tamanho e peso em relação a comprimidos sem o revestimento (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000).

1. 2. Revestimento peliculado

O revestimento pelicular se diferencia do revestimento convencional (drágeas) por três fatores principais: tipo de agente de revestimento e excipientes utilizados, espessura da camada de revestimento e processo de revestimento (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Este processo caracteriza-se pela deposição de uma fina camada de película polimérica sobre os comprimidos. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000).

Os principais componentes a qualquer formulação de revestimento por película constituem em polímeros, plastificantes, corantes e solventes (AULTON, 2005; OLIVEIRA, 2007; REMINGTON, 2004). Os polímeros, e também todos os outros excipientes são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

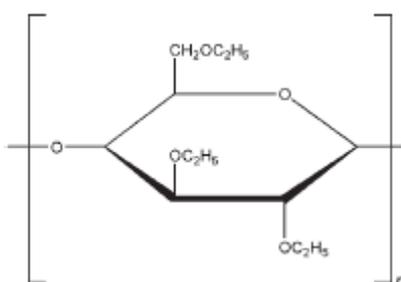
1.2.1. Características dos componentes

1.2.1.1. Polímeros

São utilizados para revestir comprimidos, formando um filme ao redor do mesmo. Existem alguns parâmetros que devem ser analisados em relação à escolha do polímero. São eles: solubilidade, viscosidade, permeabilidade e propriedades mecânicas. Para revestimentos peliculado convencionais, o polímero deverá ter boa solubilidade em fluidos aquosos, facilitando a dissolução das substâncias no produto final. A viscosidade deveser boa, permitindo uma aspersão fácil e livre de problemas durante o processo. O polímero deve ainda possuir uma elevada resistência ao impacto e a abrasão, evitando assim imperfeições ou rachaduras. Sendo que o peso molecular do

polímero poderá influenciar diretamente nesses parâmetros (AULTON, 2005; REMINGTON, 2004).

Hoje há disponível no mercado, variados tipos de polímeros. Como exemplo, temos os éteres de celulose, representados por: propilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, dentre outros (REMINGTON, 2004). Dentre esses, temos polímeros solúveis em água e polímeros insolúveis, como é o caso da etilcelulose (AULTON, 2005). A mesma é utilizada em diferentes concentrações dependendo do mecanismo pretendido. Como exemplo, concentrações de 3,0% a 20% são utilizadas para revestimento de liberação modificada (HANDBOOK, 2009). A fórmula estrutural da etilcelulose é a seguinte:



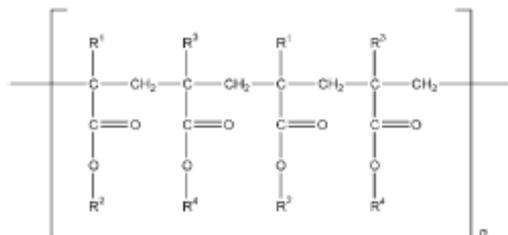
E sua temperatura de transição vítrea é de 129 -133°C. A mesma é praticamente insolúvel em glicerina e propilenoglicol, sendo solúvel em outros plastificantes como ftalato de dibutilo. (HANDBOOK, 2009).

Alternativas aos éteres de celulose são certos acrílicos, como os copolímeros de ésteres de amino-metácrílico (REMINGTON, 2004). Sendo estes, insolúveis em água (pH inferior a 4,0). Em meio neutro ou alcalino, o filme permite a solubilidade do fármaco, podendo a desintegração do revestimento ser otimizada pela utilização de substância solúveis em água e também amidos.

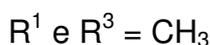
Polímeros específicos derivados do copolímero de ácido metácrílico, denominados comercialmente de Eudragit®, têm sido desenvolvidos para obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada, apresentando grande estabilidade química (KHAN & REDDY, 1997 apud FERREIRA, 2006). Existem vários tipos de Eudragit®, com base nas suas propriedades físico-químicas, no objetivo farmacotécnico a ser alcançado e na técnica a ser empregada no processo produtivo, diferentes tipos de Eudragit® podem ser escolhidos (FERREIRA, 2006). Um exemplo deste polímero derivado é o

Eudragit® E100, solúvel em solvente orgânico e solúvel nos fluidos gástricos em pH 5,0, sendo utilizado com finalidade protetora (HANDBOOK, 2009).

A formula da estrutura geral dos polímeros derivados do copolímero de acido metácrílico esta descrita abaixo através da figura. (HANDBOOK, 2009).



No caso de Eudragit® E 100, ocorrem as seguintes substituições que caracterizam o polímero:



(HANDBOOK, 2009).

A concentração do polímero utilizado na formulação irá influenciar diretamente nas propriedades do fármaco. Assim dependendo do mecanismo pretendido deve-se adequar a formulação para que a mesma possa obter determinada espessura da camada de revestimento, a fim de atender as características pretendidas (FERREIRA, 2006).

1.2.1.2. Plastificantes

Tornam o polímero mais flexível, diminuindo a fragilidade do filme. Isso ocorre, pois o mesmo proporciona uma interposição de suas moléculas entre as cadeias do polímero, diminuindo assim a transição vítrea do polímero. Sua solubilidade depende do tipo de solvente utilizado (AULTON, 2005). Exemplos de plastificantes são: politienoglicol, ftalato de dibutilo, glicerina, trietilcitrate (OLIVEIRA, 2007).

1.2.1.3. Corantes

Usados para conferir coloração ao revestimento. Todos os permitidos são insolúveis em água e assim considerados pigmentos. Em relação aos corantes, os pigmentos são mais estáveis frente à luz, proporcionam melhor opacidade e recobertura de pós, e impermeabilizam a película ao vapor da água. Exemplos

são: óxido férrico, corante laca azul (laca de alumínio), dióxido de titânio (AULTON, 2005; OLIVEIRA, 2007).

1.2.1.4. Solventes

Agente usado para dissolver e permitir que os outros componentes se espalhem sobre o comprimido, enquanto possibilita a rápida evaporação. É o que caracteriza o líquido de revestimento em aquoso ou não aquoso. Tendo a água como solvente aquoso, e os solventes orgânicos como não aquosos (AULTON, 2005). O solvente utilizado deve proporcionar boa interação com o polímero, para que sejam alcançadas as propriedades ideais da película quando a solução de revestimento secar (REMINGTON, 2004).

A utilização de solvente aquoso em polímeros insolúveis em água é realizada a fim de promover um mecanismo de liberação modificada do fármaco. Visto ainda as inúmeras vantagens apresentadas por esse solvente em relação aos solventes orgânicos (AULTON, 2005), o mesmo é hoje o mais empregado em processos de revestimento. Dentre suas vantagens podemos citar: diminuição de custos, seus vapores diferente dos vapores orgânicos não poluem o meio ambiente e ainda são mais seguros, visto que os solventes orgânicos são inflamáveis e tóxicos (AULTON, 2005). Assim o processo utilizando revestimentos aquosos se torna mais simples e rápido, com menor risco da presença de impurezas residuais (VIANA et al, 2006). Exemplos de solventes: água, isopropanol, álcool etílico, acetona (OLIVEIRA, 2007).

1.2.1.5. Outros

Há ainda alguns outros componentes que podemos incluir em uma formulação de revestimento. São eles:

Agente de brilho: Usado para dar um brilho atraente aos comprimidos revestidos sem a necessidade de polimento. Exemplos: cera branca, cera de carnaúba (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000; OLIVEIRA, 2007).

Agente opacificante: Usado para proporcionar revestimento opaco aos comprimidos, ou ainda, pode ser usado em associação com corantes a fim de proporcionar um “fundo branco” ao pigmento. Exemplo: dióxido de titânio (OLIVEIRA, 2007).

Antiespumante: Usado para evitar a formação de espuma em uma solução de revestimento. Exemplo: simeticone (OLIVEIRA, 2007). Este é encontrado nos excipientes de algumas formulações de comprimidos revestidos (ANVISA, 2008). Segundo o Handbook (2009), o mesmo poderá ser utilizado em concentrações de 0,5 a 5,0%.

Edulcorantes, flavorizantes e aromas. Usado para ampliar a aceitação do comprimido pelo paciente, sendo um artifício de marketing. Exemplos: sacarina, aroma de baunilha (OLIVEIRA, 2007).

1.2.2. Equipamentos

Os equipamentos existentes hoje, para revestimento peliculado, são de três tipos, representados por: (1) bacia de revestimento convencional (2) bacia de revestimento perfurada total ou parcialmente, e (3) equipamento de leito fluido (suspensão em ar) (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A secagem é uma variável muito importante no processo de revestimento que esta relacionada ao solvente e ao equipamento para revestimento. Em condições ideais deve possibilitar um depósito fino ao redor do núcleo do comprimido, conferindo assim qualidade ao mesmo (AULTON, 2005). O equipamento convencional utilizado para revestimento, conhecido como drageadeira (ou bacia) não perfurada ou convencional, passou por processos evolutivos que propiciaram uma melhora na eficácia do revestimento do núcleo dos comprimidos. Sendo este processo caracterizado pelo desenvolvimento das bacias de revestimento perfuradas total ou parcialmente, citadas anteriormente (MELO JUNIOR, 2009). Junto ao avanço do equipamento, o solvente tradicionalmente usado, não aquoso, com base em solventes orgânicos, foi substituído por solventes aquosos, devido às vantagens e diminuição de riscos, que este último agrega ao processo. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000). Alguns autores afirmam que seria necessário um sistema de bacia perfurada para a realização de revestimento peliculado com solvente aquoso, no entanto em estudo realizado por Viana et al. (2006) foi empregado processo de revestimento peliculado com solvente aquoso em drageadeira convencional.

A seleção do equipamento depende da disponibilidade e das características da solução. Sendo que as características inerentes à bacia iram

influenciar diretamente no processo. A velocidade de rotação é um exemplo de parâmetro que deve ser controlado, visando à eficácia do processo. Sua rotação irá influenciar nas condições de secagem. Para tanto se deve aplicar velocidade de 10 a 15 rpm para revestimentos peliculado não aquosos e 3 a 10 rpm para revestimento peliculado aquoso (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

1.2.3. Propriedades inerentes aos comprimidos e essenciais ao processo

Torna-se necessário que os comprimidos a serem revestidos tenham características físicas adequadas. Dentre elas podemos citar: a resistência à abrasão, pois os comprimidos não podem ser quebradiços, não devem amolecer na presença do calor, ou serem afetados pelos componentes do revestimento. Quanto à forma dos comprimidos, a ideal é a esférica, podendo os mesmos, rolar livremente na bacia com um mínimo contato entre eles. Os comprimidos devem ter ainda boa molhabilidade, visto que superfícies de comprimidos hidrofóbicas serão difíceis de revestir com substâncias hidrossolúveis que não molhem essa superfície. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

1.2.4. Fatores que afetam o processo

Os principais fatores que podem gerar influências ao processo de revestimento podem ser categorizados como: polímero e demais componentes da solução de revestimento (formulação), equipamento utilizado no processo, características do núcleo a ser revestido e o mecanismo/parâmetros empregados durante o processo (processo) (TROVÃO; GACHINEIRO; FILENTI, 1998 apud OLIVEIRA 2007).

Assim os defeitos decorrentes podem ser resultantes do processo, ou da formulação. Quanto ao processo, a secagem é uma etapa crítica, visto que se realizada em condições não ideais, os comprimidos podem aderir uns aos outros. Já se ocorrer rachaduras no comprimido produzido, pode-se ressaltar que este ocorreu devido à formulação. Devendo então, serem avaliadas as propriedades mecânicas do filme (AULTON, 2005).

1.2.5. Formula típica de revestimento

Para Aulton (2005), o revestimento pelificado atribui um ganho de peso aos comprimidos de 2 - 3% .

Em uma formulação típica de revestimento, teremos na formula 5 - 20% (porcentagem de peso em peso) de sólidos de revestimento no veículo adequado, sendo que para soluções aquosas, as altas concentrações são preferidas (REMINGTON, 2004). Segundo ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR (2000), as quantidades utilizadas em uma composição de revestimento serão: 7- 18% de polímero, 0,5 a 2,0% de plastificantes, 2,5 a 8,0% de corante e opacificante e solvente suficiente para 100%. Assim sendo, para este último teríamos uma porcentagem de sólidos um pouco superiores, de 10 - 28 % dissolvidas no veículo adequado.

Tais porcentagens para formulações típicas devem ser corrigidas, a fim de adequá-las conforme os componentes escolhidos para a formulação. Principalmente observando às características de alguns polímeros, como é o caso de Eudragit® E100 que dispensa a utilização de plastificante, visto que o mesmo já é suficientemente elástico (HANDBOOK, 2009).

1.2.6. Critérios para comprimidos revestidos

O comportamento de uma forma farmacêutica revestida é influenciado igualmente pelas propriedades físico-químicas do substrato e do revestimento. (FERREIRA, 2006). Segundo a Farmacopéia (2010), os testes que devem ser realizados para comprimidos revestidos com filme são: uniformidade de peso, desintegração e dissolução.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Proporcionar o desenvolvimento de comprimidos revestidos.
- Avaliar o desempenho de comprimidos revestidos com Etilcelulose e Eudragit® E100, segundo as exigências preconizadas pela Farmacopéia para comprimidos revestidos.

2.2. Objetivos Específicos

- Desenvolver comprimidos com filme polimérico contínuo e uniformidade de cor.
- Analisar testes seguindo parâmetros da farmacopéia, antes e após o revestimento, para comparação dos resultados.
- Comparar os resultados fornecidos pelos diferentes lotes para avaliar qual polímero e qual formulação foi mais eficaz.

3. METODOLOGIA

Para o presente trabalho serão utilizados comprimidos de hidroclorotiazida produzidos pelos alunos de farmácia durante a disciplina de tecnologia farmacêutica. Caso necessário, em virtude de alguma variável que impossibilite o uso destes, os comprimidos serão adquiridos em comércio local, a fim de prosseguir com o experimento. A quantidade inicialmente proposta será de 400 comprimidos.

Em um primeiro momento será realizado o controle de qualidade do fármaco não revestido. Para tanto, será seguido monografia do mesmo contida na farmacopéia 2010. Os resultados serão digitalizados e arquivados em gráficos em software Excel, resultando na aprovação ou não do lote.

No seguimento se dará início a preparação das soluções de revestimento. Serão propostos dois agentes de revestimento: Eudragit® E100 e etilcelulose. Para o primeiro serão feitas duas formulações, enquanto para o segundo será realizada apenas uma formulação. As formulações de Eudragit® E100 serão nomeadas como lote 1E e lote 2E. A formulação de etilcelulose será nomeada como lote EC. Cada lote corresponderá a quantidade de 100 comprimidos. Cada formulação possuirá componentes e concentrações diferentes, como descrito nas tabelas a seguir:

Tabela 1: EUDRAGIT® E100

	Lote 1E	Lote 2E
EUDRAGIT® E100	18 %	18 %
Óxido de ferro amarelo	3,5 %	3,5 %
Simeticona	3,0 %	-
Solvente qsp 200 ml	(álcool isopropílico; acetona 1:1)	

Tabela 2: ETILCELULOSE

	Lote 1C
ETILCELULOSE	18%
Glicerina	7 %
Óxido de ferro amarelo	3,5 %
Solvente qsp 200 ml	(álcool isopropílico; acetona 1:1)

Após ocorrer então o processo de revestimento. O mesmo ocorrerá em drageadeira convencional, ou não perfurada, da marca Lemaq, para bancada.

Após o revestimento os comprimidos serão avaliados segundo o ganho de peso, e ainda, serão realizados todos os testes para comprimidos revestidos segundo as especificações farmacopeicas.

4. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Cronograma	Agost 2012	Set 2012	Out 2012	Nov 2012	Dez 2012	Fev 2013	Març 2013	Abril 2013	Mai 2013	Junh 2013
Escolha do tema	X									
Levantamento de dados	X	X								
Elaboração do projeto			X	X						
Apresentação do projeto				X						
Entrega do projeto final					X					
Aquisição dos materiais						X	X			
Revestimento dos comprimidos							X	X		
Avaliação dos resultados								X		
Elaboração do TCC II								X	X	
Apresentação do TCC II										X

5. PREVISÃO ORÇAMENTÁRIA

Quantidade Solicitada	Descrição: Equipamentos, Materiais e Reagentes	Valor (R\$)
500 mg	Eudragit E100	Matéria prima doada
500 mg	Etilcelulose	Matéria prima doada
70 mg	Corante óxido de ferro cor amarelo	9,00
12 ml	Simeticona	14,00
200 ml	Glicerina	6,00
1000 ml	Álcool etílico 96 ° GL	16,00
1000 ml	Acetona	38,00
2000 ml	Acido clorídrico	14,00
400	Comprimidos de hidroclorotiazida	Já adquiridos
1	Balança analítica	
1	Cronômetro	
1	espectrofotômetro	
1	Desintegrador	
1	Durômetro	
1	Paquímetro	
1	Friabilômetro	
1	Drageadeira convencional	
5	Becker	
2	Proveta	
2	Pipeta	
3	Bastão de vidro	
1	Espátula	

As matérias-primas e reagentes utilizados neste projeto resultarão em um custo de R\$ 97,00. Duas matérias primas que serão utilizadas foram adquiridas

através de doação e, portanto, não implicarão custos adicionais. Serão utilizados ainda comprimidos de hidroclorotiazida produzidos pelos alunos na disciplina de tecnologia farmacêutica, estes também não irão gerar custos ao projeto.

Equipamentos e materiais (aqueles que não contêm valor estimado) não gerarão custo, uma vez que já fazem parte da estrutura presente no laboratório de Controle de Qualidade do curso de Farmácia desta Universidade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JÚNIOR, Loyd V.
Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.
6. ed. São Paulo; Premier, 2000. 568 p.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed Porto Alegre: ARTMED, 2005. 677 p.

BRASIL. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira.** vol. 2. Brasília, 2010. 904p.

BRASIL. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da saúde. **Bulário eletrônico.** 2008. Disponível em:
<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em: 31/10/2012

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica.** Rio de Janeiro. Abril de 2006. 187p. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

LACHMAN L.; LIEBERMAN H.A.; KANIG J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** vol.2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 1527 p.

MELO JÚNIOR, Valdomero P.; **Caracterização dos processos de revestimento de núcleos:** influencia dos sistemas perfurados e do tipo de solvente. 2009. 121 p. Dissertação de Mestrado. Programa de pós-graduação em fármacos e medicamentos. Universidade de São Paulo, Faculdade de ciências farmacêuticas.

OLIVEIRA, R. B; LIMA, E. M. **Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos.** Revista Eletrônica de Farmácia Vol. 3 (2), 29-35, 2006.

OLIVEIRA, Tiago Machado de. **Comprimidos revestidos com polímeros químicos.** 2007. 73 p. TCC de graduação. Curso do curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - uni FMU. São Paulo.

REMYNCTON, Joseph P. **Remington: a ciência e a prática da farmácia.** 20. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208 p.

ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul J.; OWEN, Siân C. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 6.Ed London: PhP, 2009. 917 p.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The united states pharmacopéia** - USP 25 - NF 20 - the national formulary. Rockville: United States Pharmacopieial Convention, 2001. 2675 p.

VIANA, Osnir de Sá; JÚNIOR, José Benigno; SILVA, Rosali Maria Ferreira; MEDEIROS, Flávia Patrícia Morais de; JÚNIOR, Severino Grangeiro; ALBUQUERQUE, Miracy Muniz de; ROLIM NETO, Pedro José.

Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 42, n. 4, out./dez., 2006

NORMAS DE ENVIO DE ARTIGOS DA REVISTA SELECIONADA

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicas na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site www.cff.org.br, menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multi-particulado fluante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

• Artigos de periódicos

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Index Medicus*, *Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmtech*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

• Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema Integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

• Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm.

www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

• Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

• Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encaixadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.