

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS: COMPRIMIDOS E COMPRIMIDOS REVESTIDOS

Prof. Dr. Humberto G. Ferraz
FCF/USP

1. INTRODUÇÃO

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas que possuem formato bastante variável geralmente obtidas pela compressão, em equipamento específico, do(s) fármaco(s) e de adjuvantes (excipientes) adequados.

Os comprimidos apresentam inúmeras vantagens, não só para a indústria (boa estabilidade físico-química; simplicidade e economia na preparação; boa apresentação; etc), como também para o paciente (precisão na dosagem, fácil administração; fácil manuseio; etc). Por estes e outros motivos, os comprimidos são considerados, hoje, a mais popular forma farmacêutica.

2. ADJUVANTES UTILIZADOS EM COMPRIMIDOS

Adjuvantes são os ingredientes "inertes" dos comprimidos, pois não possuem atividade terapêutica. Porém, exercem influência marcante sobre a estabilidade, a biodisponibilidade, etc. Os principais adjuvantes utilizados em comprimidos são:

TIPO	FUNÇÃO	EXEMPLOS
Diluentes	Aumentar o volume de pós, permitindo a obtenção de uma forma farmacêutica de tamanho adequado; permitir a compressão direta*	Lactose, lactose spray-dried, manitol, amido, celulose microcristalina*, fosfato de cálcio dibásico diidratado*
Aglutinante (umectante)	Obter uma liga dos pós, permitindo a formação de grânulos	PVP, amido (goma), derivados da celulose, gelatina, amido pré-gelatinizado
Desagregante (desintegrante)	Promover ou acelerar a ruptura da forma farmacêutica, após contato com a água	Amido, celulose microcristalina, PVP modificado, amido pré-gelatinizado
Lubrificante	Facilitar a compressão, promover uma melhor ejeção do comprimido, diminuir a adesão do material às matrizes e punções e melhorar o escoamento de pós e granulados	Ácido esteárico, talco, estearato de magnésio
Promotores de reologia	Melhorar o escoamento dos pós e granulados	Derivados da sílica
Molhantes	Permitir um melhor contato da água com a forma farmacêutica, favorecendo a sua entrada para o interior e contato com o desintegrante	Lauril sulfato de sódio, polissorbatos

ÁCIDO ESTEÁRICO



É um sólido cristalino, de cor branca ou ligeiramente amarelada, de aspecto untuoso e odor de gordura.

Suas propriedades físico-químicas podem variar consideravelmente de fornecedor para fornecedor.

É utilizado como lubrificante, considerado uma alternativa ao estearato de magnésio.

AMIDO



O amido é um pó branco, fino, variando suas características de tamanho e formato das partículas de acordo com sua origem botânica: amido de milho, batata, arroz e trigo, dentre outros.

Possui baixas propriedades de fluxo, sendo, também, bastante higroscópico e pode conter até 15% de umidade. Deve-se ter atenção especial à contaminação por microrganismos.

O amido é relativamente estável, não sendo relatadas incompatibilidades com componentes normalmente utilizados em formas farmacêutica sólidas.

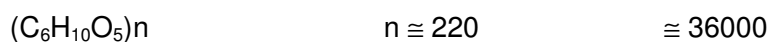
AMIDO PREGELATINIZADO

O amido pregelatinizado é obtido por tratamento químico e mecânico do amido, obtendo-se um produto no qual os grãos foram rompidos, melhorando, assim, suas propriedades de fluxo e tornando-o passível de uso em compressão direta.

É utilizado como aglutinante, diluente e/ou desintegrante em formas farmacêutica sólidas.

Denominações comerciais: Starch 1500[®] (Colorcom).

CELULOSE MICROCRISTALINA



É um pó cristalino, branco, insípido, inodoro, constituído de partículas porosas. É comercializado sob diferentes graus de tamanho de partícula, tendo estes, diferentes propriedades e aplicações.

Utilizado em formas farmacêuticas sólidas, como diluente e desintegrante, em granulação úmida ou compressão direta. É bastante estável e não são relatadas incompatibilidades com a celulose microcristalina em formas farmacêutica sólidas.

Denominações comerciais: Avicel[®] PH 101, 102, 200, etc, (FMC Corp.), Microcel[®] (Blanver), Vivapur[®] (JRS Pharma).

DIÓXIDO DE SÍLICA COLOIDAL

SiO₂ 60,08

Corresponde à sílica de tamanho de partícula submicroscópico, apresentando-se como um pó amorfo, extremamente leve.

Tem grande aplicação como lubrificante, sendo capaz de melhorar, consideravelmente, as propriedades de fluxo do material (reologia) ao qual é adicionado.

Embora bastante estável, é incompatível com dietilestilbestrol.

Denominações comerciais: Aerosil® (Evonik Degussa), Cab-O-Sil® (Cabot Corp.)

ESTEARATO DE MAGNÉSIO

C₃₆H₇₀MgO₄ 591,27

Pó fino, branco, impalpável.

É incompatível com ácidos, álcalis e sais de ferro.

Sendo um composto hidrofóbico, é capaz de retardar a dissolução de formas farmacêutica sólidas, devendo ser usado na menor concentração possível.

Sua eficácia de lubrificação pode ser afetada pelas suas características físicas, podendo, portanto, variar de fornecedor para fornecedor. O tempo de mistura do estearato de magnésio deve ser controlado.

FOSFATO DE CÁLCIO DIBÁSICO DIHIDRATADO

CaHPO₄.2H₂O 172,09

Pó branco, insípido, podendo apresentar-se, também, como um sólido cristalino, é bastante utilizado em compressão direta, como diluente, uma vez que possui boas propriedades de compressão. Entretanto, torna-se necessário que o material esteja bem lubrificado.

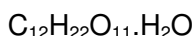
Não é higroscópico, sendo relativamente estável. Entretanto, testes de estabilidade a temperaturas mais elevadas não são recomendados, uma vez que o composto pode perder sua água de cristalização, levando a resultados falsos.

Denominações comerciais: Calstar® (FMC Corp.), Encompress® (JRS Pharma).

GELATINA

A gelatina é uma denominação genérica de uma mistura de frações protéicas purificadas, obtidas a partir da hidrólise parcial (ácida ou alcalina, respectivamente, tipos A ou B) do colágeno animal. Apresenta-se como um pó de cor âmbar claro. Utilizada como aglutinante em comprimidos.

Por tratar-se de uma proteína, e, portanto, anfotérica, é incompatível com ácidos e bases e outros compostos capazes de interagir com proteínas.

LACTOSE

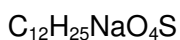
360,31

Pó branco a ligeiramente amarelado, a lactose utilizada em formas farmacêutica sólidas é, em geral, monohidratada. Apresenta baixa fluidez, entretanto, a lactose “spray-dried” foi especialmente desenvolvida para compressão direta, originando comprimidos com dureza superior àquela obtida com a lactose monohidratada.

A lactose pode apresentar grandes variações na distribuição do tamanho de partículas, bem como de suas propriedades de fluxo, de acordo com a origem do produto. Pode escurecer durante o armazenamento.

É incompatível com compostos que contenham grupo amino primário, originando produto de coloração castanha (reação de Maillard), sendo esta catalisada em meio alcalino (lubrificantes). Incompatível com aminoácidos, aminofilina e anfetaminas.

A lactose “spray-dried” é apresentada no mercado com as seguintes denominações comerciais: Flowlac[®] (Meggler), Tablettose[®] (Meggler), Cellactose[®] (Meggler).

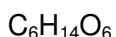
LAURIL SULFATO DE SÓDIO

288,38

É um pó branco ou ligeiramente amarelado, de odor gorduroso e irritante.

É estável e não higroscópico, sendo incompatível com catiônicos, alcalóides, cálcio e magnésio.

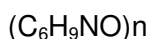
Em função de suas propriedades tensoativas, pode ser utilizado como agente molhante, além de lubrificante. Também conhecido como dodecil sulfato de sódio.

MANITOL

182,17

Manitol (D-manitol) é um pó branco, cristalino, de sabor doce, podendo apresentar-se, também, sob a forma de granulado, com boas propriedades de fluxo, comercialmente denominado Mannogem[®] (SPI Pharma).

Apresenta boa estabilidade, não sendo conhecida nenhuma incompatibilidade no estado sólido.

PVP

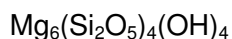
2500 – 3000000

É resultado da polimerização da 1-vinil-2pirrolidona, sendo, portanto, de origem sintética, podendo apresentar-se, de acordo com o grau de polimerização, sob diversos graus de viscosidade, designados como K-30, K-60, K-90, etc.

Apresenta-se como um pó branco ou ligeiramente amarelado, sendo bastante higroscópico. É incompatível com sulfatiazol, fenobarbital, podendo formar complexos com outros compostos.

Denominações comerciais: Povidone, Plasdone® (ISP), Kollidon® (BASF).

TALCO



Quimicamente, trata-se do silicato de magnésio hidratado, contendo quantidades variáveis de silicato de alumínio e de ferro. É um pó branco ou ligeiramente acinzentado, muito fino, inodoro e untuoso. É bastante estável, entretanto, incompatível com sais de amônio quaternário. Pode apresentar-se contaminado com microrganismos e/ou asbestos. Não deve ser inalado. Para uso farmacêutico (talco farmacêutico) deve atender aos seguintes requisitos: livre de substâncias fibrosas, qualidade microbiológica adequada, granulometria adequada e cor branca.

3. OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS

A produção de comprimidos pode ser executada por tres processos diferentes: granulação úmida, granulação a seco ou compressão direta, como se descreve a seguir.

Granulação úmida

Este processo é ainda muito utilizado na indústria farmacêutica e baseia-se na obtenção de granulado a partir da adição de um agente aglutinante. Este processo permite a produção de comprimidos com dureza e friabilidade, em geral, mais adequados e permite, ainda, a compressão de fármacos com elevadas concentrações na formulação, sendo esta a sua principal vantagem. Por outro lado, suas principais limitações estão relacionadas com fármacos hidrolisáveis, termolábeis e o tempo requerido pelo processo.

Granulação a seco

O processo de produção de comprimidos por via seca é utilizado como alternativa à granulação por via úmida e baseia-se na produção de granulado por intermédio da compactação dos pós.

Suas vantagens são o não emprego do aglutinante, o que viabiliza a produção de comprimidos que contenham fármacos hidrolisáveis, a eliminação da etapa de secagem e o menor tempo de processo. Como desvantagens, o aspecto dos comprimidos, com friabilidade alta e dureza baixa, é inferior àqueles obtidos pelos outros processos, além da necessidade de equipamento específico para compactação.

Compressão direta

É o processo mais moderno e uma tendência na Indústria Farmacêutica, pois se baseia na utilização de adjuvantes que permitem uma compressão direta de uma simples mistura de pós (eliminação da etapa de granulação). Assim, suas vantagens são a eliminação do aglutinante (fármacos hidrolisáveis), eliminação da etapa de secagem, o menor número de etapas no processo, menor tempo de processo, obtenção de

comprimidos com bom aspecto, bons resultados de dissolução do fármaco, além de não requerer equipamentos específicos.

3.1. Etapas da produção de comprimidos

3.1.1. Mistura dos componentes

Uma mistura adequada dos pós irá garantir uma uniformidade na sua distribuição, evitando problemas de variação de teor dos comprimidos.

É feito, previamente, uma tamização dos pós.

Os equipamentos mais usados para a mistura dos componentes são: misturador de pós (masseira); misturador planetário; misturador em "V"; misturador cúbico; etc.

3.1.2. Granulação

A granulação pode ser à seco ou úmida.

3.1.2.1. Granulação à seco (via seca, dupla compressão)

Na granulação à seco temos duas etapas distintas: a pré-compressão e a calibração.

Na **pré-compressão** é promovida a compactação dos pós e o objetivo é apenas a agregação dos pós, para possibilitar uma posterior granulação. São usados compactadores específicos para esta operação. Nesta fase pode ser adicionado parte do lubrificante, para facilitar o escoamento do pó.

A **calibração** visa a obtenção de grânulos de tamanho uniforme, para que, na compressão final, os comprimidos possuam homogeneidade de peso. Utiliza-se para isto um granulador oscilante. Na fase de calibração é que, normalmente, se adiciona o lubrificante, utilizando-se um misturador.

3.1.2.2. Granulação úmida

As etapas da granulação à úmido são: preparo da "solução" do aglutinante, umectação dos pós, granulação da massa, secagem, calibração.

Sendo o aglutinante um composto sólido, normalmente é necessário preparar uma "solução". É o caso da dissolução do PVP em água ou álcool, do preparo da goma de amido, etc. Estando o aglutinante devidamente preparado, procede-se à uma umectação dos pós, que é efetuada com o equipamento, normalmente uma masseira, em movimento, espalhando-se de maneira uniforme a solução de umectante sobre os pós. O ponto ideal é aquele em que ocorre a "quebra de massa".

A granulação da massa é feita em seguida, fazendo-se esta passar por um tamis, em um granulador oscilante. O granulado obtido é coletado em tabuleiros e uniformemente espalhado e levado à estufa.

Na secagem, o tempo e a temperatura utilizados irão variar de acordo com a constituição do produto. Normalmente utilizam-se estufas com circulação forçada do ar ou equipamentos de leito fluidizado, considerados mais modernos. Deverá ser deixada uma umidade residual (2 ou 3%), que é fundamental para a etapa de compressão.

Após a secagem, procede-se a calibração do granulado, pois este apresenta-se muito irregular.

3.1.3. Compressão

O produto, convenientemente preparado, é submetido à uma pressão, exercida entre duas punções no interior de uma câmara, denominada matriz. O peso dos comprimidos é determinado pelo volume de granulado que fica dentro da matriz, daí, a importância das características físicas do granulado.

O peso e a dureza dos comprimidos são características reguláveis. Não é raro ocorrerem durante esta etapa muitos problemas. Os mais comuns são: variação do peso e da dureza dos comprimidos, defeitos, tais como comprimidos lascados, descabeçados (capping), exfoliados e o excesso ou falta de umidade, dentre outros.

4. ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS DOS COMPRIMIDOS

Os comprimidos devem satisfazer a algumas especificações, tais como:

4.1. Dureza

O comprimido deve ter uma dureza adequada para que este possa resistir às operações de transporte e armazenamento. Para que se possa avaliar a dureza dos comprimidos utiliza-se um aparelho chamado durômetro.

4.2. Friabilidade

É a resistência de um comprimido ao choque e ao atrito. Também é importante para verificar a resistência do comprimido às operações de transporte e armazenamento. Para realização deste teste utiliza-se um equipamento chamado friabilômetro.

4.3. Desagregação

Os comprimidos devem "desfazer-se", pois esta é condição "sine qua non" para a liberação do P.A. O tempo de desagregação varia de acordo com a classe do medicamento.

4.4. Dissolução

Os comprimidos podem, em determinados casos, desagregar-se, mas o P.A. pode não se apresentar dissolvido. Por isso, é necessário a realização do teste de dissolução, que irá "medir" a capacidade do comprimido em ceder ou não o P.A., na quantidade e tempo necessários.

4.5. Outros ensaios

Doseamento do fármaco; umidade; uniformidade de peso; etc.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS E DRÁGEAS

1. INTRODUÇÃO

O revestimento é uma operação que consiste no recobrimento da forma farmacêutica (em geral comprimido), a partir da utilização de açúcar (drágeas) ou polímeros (comprimidos revestidos).

As principais finalidades do revestimento são a proteção do fármaco contra ação da umidade, da luz e do oxigênio, além da finalidade estética e para encobrir eventuais odores e sabores desagradáveis.

O revestimento também pode ser utilizado para controlar a liberação do fármaco, porém, neste caso específico, o polímero empregado é especialmente designado para atuar como agente capaz de regular a dissolução do fármaco.

2. FATORES A SEREM CONSIDERADOS NO REVESTIMENTO

2.1. Propriedades dos comprimidos (núcleos)

Os comprimidos que se destinam ao revestimento devem possuir características físicas especiais, uma vez que o processo submete os comprimidos à rolagem e promove intenso atrito entre comprimidos e entre estes e as paredes do equipamento. Portanto, os comprimidos devem apresentar resistência mecânica adequada (dureza e friabilidade), além de tamanho e formato também adequados.

2.2. Tipo de revestimento

2.2.1. Revestimento com açúcar

Baseia-se na aplicação de sucessivas camadas de açúcar, na forma de xarope, à superfície dos comprimidos.

É considerado um processo tecnologicamente ultrapassado, em função dos seguintes aspectos:

- Bastante demorado;
- Dependente do operador (experiência);
- Processo de difícil validação;
- Resulta em comprimidos de peso e tamanho bastante alterados;
- Dificulta a dissolução;
- Variação intra lote e inter lotes;
- Não permite o aproveitamento de gravações dos comprimidos;
- A película formada é mais frágil, etc.

Diante deste quadro, o que se verifica é que as drágeas estão, gradativamente, sendo substituídas pelos comprimidos revestidos.

2.2.2. Revestimento com polímeros (película)

Baseia-se na aplicação de uma fina camada de polímero, especialmente formulado, sobre a superfície dos comprimidos, por aspersão, através de um sistema especialmente desenvolvido para a operação (pistola). Neste caso, o processo pode ser automatizado, transcorrendo sem grandes intervenções do operador.

Assim, suas principais vantagens são a rapidez do processo, a possibilidade de validação, não produzir grandes alterações à superfície dos comprimidos e o peso e tamanho dos comprimidos ao final do processo, que são mantidos praticamente inalterados.

O revestimento pode ser aquoso (utiliza polímeros dispersíveis em água), que é considerado mais moderno. Porém, existem polímeros que são dispersos apenas em solventes orgânicos, o que facilita a operação, em função da volatilidade do solvente, porém, este processo está em desuso.

3. POLÍMEROS EMPREGADOS NO REVESTIMENTO

3.1. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

- Polímero derivado da celulose
- Utilizado com água ou solventes orgânicos
- É considerado um excelente material para revestimento
- Comercialmente: Opadry®

3.2. Polímeros do ácido acrílico

- Constituem uma série de compostos específicos para revestimento de comprimidos
- Comercialmente são denominados Eudragit®
- Exemplos: Eudragit E; Eudragit RL e RS (gastroresistentes)

3.3. Alcool polivinílico

- Utilizado em combinação com o polietilenoglicol
- Aplicado na forma de dispersões aquosas
- Produto comercial: Kollicoat®

3.4. Acetofalato de celulose

- Utilizado para revestimento gastro-resistente
- Produto comercial: Aquateric® (aquoso)