UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Caracterização dos processos de revestimento de núcleos:
influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente

Valdomero Pereira de Melo Junior

Dissertação para obtenção do
grau de MESTRE

Orientadora: Profa. Dra. Nádya
Araci Bou Chacra

São Paulo
2009

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Melo Junior, Valdomero Pereira de
M528c Caracterização dos processos de revestimento de núcleos:
 influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente /
 Valdomero Pereira de Melo Junior. -- São Paulo, 2009.
 120p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Chacra, Nádia Araci Bou

1. Drágea : Farmacotécnica I. T. II. Chacra, Nádia Araci
Bou, orientador.

615.43 CDD

Valdomero Pereira de Melo Junior

Caracterização dos processos de revestimento de núcleos:
influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Nádia Araci Bou-Chacra
Orientadora/presidente

Prof. Dr. Osvaldo de Freitas
1º. examinador

Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti
2º. examinador

Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra (Suplente)
3º. examinador

Profa. Dra. Ana Dóris de Castro (Suplente)
4º. examinador

São Paulo, 23 de março de 2009

À minha esposa, Roberta do
Carmo, por todo o apoio recebido
durante a elaboração desse trabalho.

À minha filha, Laís do
Carmo Melo,
por ser minha fonte de
determinação.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra, por todo o apoio durante a elaboração deste trabalho.

Aos amigos da AMI, Automação e Manutenção Industrial Ltda., Alfeu Demarchi, Dieter Rudloff e Antônio Rodriguez, pelo imenso apoio técnico para a realização deste estudo.

À Daniela Borgonove Galter e à Fabiana Freitas Filenti, da Eurofarma Laboratórios Ltda., pela contribuição na realização dos testes.

Ao Sr. Dario Mandarino, da ISP do Brasil Ltda., pelo apoio durante todas as etapas da realização deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho, Leila Hirata, Ana Paula Pegorin, Sandra Soares, Keli Proença, Fábio Oliveira Silva e Marcos A. Viana dos Santos, pela paciência.

Ao Sr. Stuart Porter, da International Specialty Products (ISP), pela valiosa colaboração técnica.

Ao estagiário Victor Pontes, pela ajuda nos testes e na pesquisa.

Ao Jorge de Lima e à Elaine Midori Ychico, da secretaria de pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo apoio durante todas as etapas do curso.

Às professoras Cristina Helena dos Reis Serra e Maria Palmira Daflon Gremião, pelas sugestões e críticas apresentadas no exame de qualificação.

Ao sogro e amigo Sr. Antônio Afonso do Carmo, pela imensa ajuda com o ferramental técnico utilizado no estudo.

À toda minha família que me apoiou muito durante a elaboração deste trabalho.

RESUMO

Melo Jr., V.P. **Caracterização dos processos de revestimento de núcleos: influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente.** 2009. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Entre os tipos de equipamentos de maior relevância utilizados atualmente no processo de revestimento de comprimidos estão os de tambor parcial ou totalmente perfurados. Assim, a proposta desse trabalho foi avaliar as diferenças de desempenho entre esses equipamentos, empregando projeto fatorial. Essa abordagem estatística possibilitou o estudo simultâneo das variáveis do processo, permitindo verificar interações entre elas. O trabalho incluiu equipamento com tambor parcialmente perfurado e tambor totalmente perfurado, solventes aquoso e orgânico, assim como revestimento de liberação imediata. As variáveis dependentes ou respostas foram: tempo de processo, consumo de energia e rendimento do processo. Para os ensaios, foram produzidos núcleos de placebo, divididos em 8 lotes de dois quilogramas cada e revestidos em duplicata, tanto no equipamento com tambor parcialmente perfurado (com solvente aquoso ou orgânico) quanto no equipamento de tambor totalmente perfurado, obedecendo a matriz de ensaio previamente definida. Foram medidos: tempo de processo, consumo de energia do processo e peso médio dos comprimidos revestidos. Os resultados mostraram que existe diferença significativa entre o equipamento de tambor parcialmente perfurado e o totalmente perfurado, para tempo de processo e consumo de energia, inclusive existindo interação entre esses dois fatores. Já para o rendimento do processo, os dois equipamentos não apresentaram diferença significativa.

Lista de Figuras

Figura 1	- Fotografia das visões externa (a) e interna (b) de um tambor parcialmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.	38
Figura 2	- Fotografia das visões externa (a) e interna (b) de um tambor parcialmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.	38
Figura 3	- Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor totalmente perfurado, parado (a) e em funcionamento (b), indicando o fluxo de ar dentro do tambor e o leito de comprimidos.	38
Figura 4	- Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor parcialmente perfurado, parado (a) e em funcionamento (b), indicando o fluxo de ar dentro do tambor e o leito de comprimidos.	39
Figura 5	- Fluxograma das etapas relativas à determinação da estabilidade, normalidade e capacidade de processo.	41
Figura 6	- Misturador em V, Amard, com capacidade para 13 litros.	52
Figura 7	- Compressora Piccola, Riva, de 8 estações.	53
Figura 8	- Balança digital analítica Mettler-Toledo®, modelo AB204-S.	54
Figura 9	- Erweka®, modelo TBH-200.	55
Figura 10	- Friabilômetro Erweka®, modelo TA-10.	55
Figura 11	- Desintegrador Erweka®, modelo ZT-502.	56
Figura 12	- Misturador com hélice IKA®, modelo RW20.n.	60
Figura 13	- Dispersor Ultra-Turrax®, modelo T25.	61
Figura 14	- Equipamento para revestimento de comprimidos, Vector®, modelo LDCS-5.	62
Figura 15	- Transdutor digital Multi-K 120, Kron®.	72
Figura 16	- Equipamento Datacolor® 600.	74

Figura 17	- Gráficos de observações individuais e amplitude móvel (a), variabilidade (b), teste de probabilidade normal (c) e capacidade de processo (d) para peso individual dos núcleos.	79
Figura 18	- Gráficos de observações individuais e amplitude móvel (a), variabilidade (b), teste de probabilidade normal (c) e capacidade de processo (d) para dureza dos núcleos.	80
Figura 19	- Fotografia dos comprimidos revestidos, lotes 1-8.	83
Figura 20	- Gráfico dos efeitos principais (solvente e equipamento) para a resposta <i>tempo de processo</i> .	86
Figura 21	- Gráfico de consumo de energia, em Kw, em função do tempo, em minutos, para os lotes 1-8 durante a etapa de revestimento dos núcleos.	88
Figura 22	- Gráfico dos efeitos principais (solvente e equipamento) para a resposta <i>consumo de energia</i> .	90

Lista de Quadros

Quadro 1	- Fabricante, tipos de tambores e origem dos equipamentos para revestimento.	37
Quadro 2	- Fórmula unitária dos comprimidos.	49
Quadro 3	- Fórmula da suspensão para revestimento aquoso, para lote de 2.000 g de núcleos e 3% de ganho de peso.	49
Quadro 4	- Fórmula da suspensão para revestimento orgânico, para lote de 2.000 g de núcleos e 3% de ganho de peso.	50
Quadro 5	- Matriz de ensaios relativos ao projeto fatorial contemplando duas variáveis: princípio operacional de equipamento e tipo de solvente.	51
Quadro 6	- Parâmetros utilizados no equipamento Datacolor® 550 para leitura de cor dos comprimidos revestidos.	74

Lista de Tabelas

Tabela 1	- Velocidade de rotação (rpm), velocidade do alimentador (%) e altura do dosificador (mm) no processo de compactação empregando compressora rotativa Riva®, modelo Piccola® de 8 estações.	53
Tabela 2	- Especificações de peso médio (mg), dureza (Kp), friabilidade (%) e tempo de desintegração (min) dos núcleos.	53
Tabela 3	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 1.	63
Tabela 4	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 2.	64
Tabela 5	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 3.	65
Tabela 6	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 4.	66
Tabela 7	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 5.	67
Tabela 8	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 6.	68
Tabela 9	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 7.	69
Tabela 10	- Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote № 8.	70
Tabela 11	- Valores relativos ao peso individual (mg) dos núcleos para os lotes A e B.	79
Tabela 12	- Valores relativos à dureza (kP) dos núcleos para os lotes A e B.	80
Tabela 13	- Valores relativos ao tempo de desintegração (seg) dos núcleos para os lotes A e B.	81

Tabela 14	- Valores relativos ao índice de friabilidade (%) dos núcleos para os lotes A e B.	81
Tabela 15	- Valores de L, a, b no ensaio para a avaliação da uniformidade de cor na etapa de revestimento dos núcleos empregando equipamento perfurado ou semiperfurado, em função do tempo.	82
Tabela 16	- Valores de ΔE entre os oito lotes de comprimidos revestidos.	82
Tabela 17	- Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamentos perfurado ou semiperfurado para <i>tempo do processo</i> .	85
Tabela 18	- Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamento perfurado ou semiperfurado para <i>tempo do processo</i> .	86
Tabela 19	- Consumo de energia total, em Kw, para os lotes 1-8 durante a etapa de revestimento dos núcleos.	87
Tabela 20	- Comparativo de consumo de energia entre as diferentes combinações entre equipamento e solvente.	87
Tabela 21	- Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamento perfurado ou semiperfurado para <i>consumo de energia</i> .	89
Tabela 22	- Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamentos perfurado ou semiperfurado para <i>consumo de energia</i> .	90

Tabela 23	- Peso médio e desvio padrão para os lotes 1-8 de núcleos revestidos.	92
Tabela 24	- Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamento perfurado ou semiperfurado para <i>peso médio</i> .	93
Tabela 25	- Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamento perfurado ou semiperfurado para <i>peso médio</i> .	93
Tabela 26	- Peso médio real e teórico dos núcleos revestidos, em mg, e rendimento teórico, em %, dos lotes 1 a 8 na etapa de revestimento dos núcleos, levando-se em conta somente o peso teórico dos núcleos.	94
Tabela 27	- Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamento perfurado ou semiperfurado para <i>rendimento</i> .	95
Tabela 28	- Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico ou aquoso e equipamento perfurado ou semiperfurado para <i>rendimento</i> .	96

Abreviaturas e siglas

SP	Semiperfurado (ou parcialmente perfurado)
P	Totalmente perfurado
ANOVA	Análise de variância
C _p e C _{pk}	Índices de capacidade de processo
DC	<i>Drug and Cosmetic</i>
DPR	Desvio Padrão Relativo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
LIBS	<i>Laser-induced breakdown spectroscopic technique</i>
LCL=LIC	Limite Inferior de Controle
LIE=LSL	Limite Superior de Especificação
Min.	Minuto(s)
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
UCL=LSC	Limite Superior de Controle
FDC	<i>Food, Drug and Cosmetic</i>
PLC	Controlador Lógico Programável
PLC-PC	Controlador Lógico Programável-Microcomputador
SUPAC	<i>Scale-Up and Post-Approval Changes</i>
AS	Amostragem sistemática
AE	Amostragem estratificada
AC	Amostragem por conglomerados

Sumário

Resumo	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Abreviaturas e siglas	
1 Introdução	17
1.2 Objetivo geral	20
1.3 Objetivos específicos	20
2 Revisão da literatura	21
2.1 Evolução do processo de revestimento de formas sólidas	21
2.2 Técnica do revestimento: considerações gerais	27
2.3 Matérias-primas empregadas no revestimento de comprimidos	28
2.4 Características e aplicações dos polímeros empregados no revestimento de núcleos	29
2.5 Formulação da dispersão de revestimento: considerações gerais relativas aos componentes	32
2.6 Equipamentos utilizados em processos de revestimento de comprimidos na indústria farmacêutica	35
2.7 Estabilidade estatística de processos produtivos	39
3 Material e métodos	49
3.1 Material	49
3.1.1 Equipamentos	50
3.2 Métodos	51
3.2.1 Planejamento estatístico	51
3.2.2 Preparo dos comprimidos	52
3.2.2.1 Mistura de pós	52
3.2.2.2 Compressão	52

3.2.2.3	Amostragem na compressão	54
3.2.3	Ensaio físico-químico: avaliação dos núcleos	54
3.2.3.1	Determinação de peso médio e individual	54
3.2.3.2	Dureza	55
3.2.3.3	Friabilidade	55
3.2.3.4	Desintegração	56
3.2.3.5	Avaliação da estabilidade do processo de fabricação dos núcleos	56
3.2.3.6	Avaliação da distribuição de probabilidade normal dos dados	58
3.2.3.7	Determinação dos índices de capacidade do processo	59
3.2.4	Revestimento	60
3.2.5	Ensaio físico-químico: avaliação dos comprimidos revestidos	71
3.2.5.1	Determinação de peso médio e individual	71
3.2.5.2	Determinação do tempo de desintegração	71
3.2.6	Avaliação dos parâmetros críticos do processo	72
3.2.6.1	Avaliação do consumo de energia	72
3.2.6.2	Avaliação da uniformidade do revestimento	72
3.2.6.3	Avaliação do rendimento do processo	75
4	Resultados e discussão	76
4.1	Avaliação da estabilidade do processo de fabricação dos núcleos	76
4.2	Avaliação do processo de revestimento e dos comprimidos revestidos	81
4.2.1	Avaliação da uniformidade de cor do processo de revestimento	82
4.2.2	Avaliação de tempo, consumo de energia, peso médio e rendimento do processo na etapa de revestimento	83
4.2.2.1	Tempo de processo	83
4.2.2.2	Consumo de energia	87
4.2.2.3	Equipamento <i>versus</i> tempo de processo <i>versus</i> consumo de energia	91
4.2.2.4	Peso médio e desvio padrão dos comprimidos revestidos	92
4.2.2.5	Rendimento do processo de revestimento	94

5	Conclusões	97
5.1	Variabilidade das características físicas dos núcleos	97
5.2	Tempo de processo e consumo de energia	97
5.3	Rendimento do processo	97
6	Referências	98
	Anexo 1 – Bibliografia consultada, mas não citada no texto	117

1 Introdução

Nos últimos 60 anos, o processo de revestimento de formas farmacêuticas sólidas tem evoluído de maneira significativa. Porém, no decorrer da década de 1970 e no início da década seguinte, a substituição do revestimento convencional empregando açúcar por filme polimérico foi consolidada. Na década de 1960, diversos polímeros foram desenvolvidos visando diferentes aplicações. Além disso, nesse período, foi desafiada a crença de que o núcleo não deveria ser exposto às condições consideradas críticas, como excesso de calor e umidade. Tais condições são intrínsecas ao processo de revestimento utilizando filme polimérico. Em 1975, Shinetsu demonstrou a estabilidade da vitamina C e da vitamina B1, assim como do ácido acetil salicílico, após revestimento dos núcleos empregando hipromelose em dispersão aquosa.

No que se refere aos equipamentos utilizados para o revestimento de núcleos, sua evolução acompanhou o desenvolvimento dos novos materiais poliméricos. Desse modo, os equipamentos com tambor convencional ou sem perfuração, utilizados no revestimento com açúcar, foram substituídos por tecnologia diferenciada utilizando tambor com perfuração parcial ou total. O objetivo dessa tecnologia inovadora era o de melhorar a eficiência do revestimento dos núcleos. Esses equipamentos evoluíram e apresentam, atualmente, diferentes graus de automação integrada. Essa automação permite monitorizar e controlar cada parâmetro do processo, assim como registrar continuamente tais parâmetros. Dessa maneira, é possível garantir o elevado grau de segurança e a consistência da etapa de revestimento, características essenciais de processos validados.

A aquisição de tecnologia requer amplo conhecimento técnico-científico do processo de revestimento. Além disso, requer a análise de toda a informação disponível relativa ao equipamento. Em geral, tais informações são obtidas por meio de literatura técnico-científica gerada pela comunidade científica, assim como pelo próprio fabricante do equipamento. Quando há modernização do parque produtivo, a substituição deve ser realizada considerando os aspectos regulatórios do setor. No caso de substituições por equipamentos com diferente princípio de funcionamento, a agência regulatória poderá exigir novos testes de estabilidade para o produto. Tal exigência abrange a suspensão da comercialização do mesmo no período de realização dos testes.

No SUPAC (*Scale up and post-approval changes guideline*), publicado pela FDA em 1999 para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata e modificada, os equipamentos de revestimento de núcleos empregando tambor são classificados em duas categorias: o sistema convencional, não-perfurado, e o sistema perfurado. Nesse último sistema estão incluídos aqueles totalmente perfurados e os parcialmente perfurados. Desse modo, para a FDA não há qualquer distinção entre esses sistemas e, portanto, pode-se deduzir que ambos os equipamentos apresentam o mesmo desempenho no processo de revestimento dos núcleos.

Com relação às informações disponíveis, os fabricantes, assim como a literatura técnico-científica especializada, não apresentaram, até o presente momento, estudos que permitam decisão relativa à aquisição de equipamento com tambor perfurado ou semiperfurado. Tais informações são de fundamental importância na solução de diferentes problemas na etapa de revestimento dos núcleos, na otimização desses processos e, ainda, nos casos de transferência de tecnologia.

Além disso, questões relativas ao consumo de energia dos processos produtivos são consideradas relevantes. Com a possibilidade de crise energética, a eficiência dos processos alcança preocupação global. Nesse sentido, organizações, como a *International Energy Initiative*, têm alertado para essa necessidade, além de promover a consciência para uso racional da energia (IEI, 2008). Assim, análises comparativas entre processos devem incluir, além das questões técnicas, avaliações do consumo de energia.

Nesse sentido, estudos que permitam verificar possíveis distinções entre os sistemas perfurados (total e parcialmente) poderão contribuir de forma significativa para decisões relativas à aquisição de equipamentos para o revestimento de núcleos.

1.2 Objetivo geral

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar o desempenho do processo de revestimento de núcleos em equipamentos contendo tambor parcial ou totalmente perfurado e solventes aquoso e orgânico.

1.3 Objetivos específicos

Os objetivos específicos do presente estudo foram:

- (1) determinar a variabilidade das características físicas dos núcleos: peso médio, peso individual, dureza e desintegração;
- (2) avaliar os efeitos dos solventes e do tipo de tambor nos seguintes parâmetros: eficiência do revestimento, consumo de energia, rendimento do processo e peso médio dos núcleos revestidos.

2. Revisão da literatura

2.1 Evolução do processo de revestimento de formas sólidas

Os primeiros comprimidos como os conhecidos atualmente apareceram na metade do século XIX, quando cientistas da Inglaterra e dos Estados Unidos patentearam as primeiras compressoras, tais como a Brockedon, em 1843, a McFerran, em 1874, e a Dunton, em 1876. Logo após o desenvolvimento das compressoras, o processo conhecido hoje como drageamento foi iniciado. Esse processo foi adaptado da indústria de alimentos (principalmente do segmento especializado em doces), na qual já era utilizado há algum tempo com relativo avanço tecnológico. Com a introdução desse tipo de processo nos EUA, em meados de 1850, os procedimentos artesanais foram gradualmente eliminados e a produção em escala foi adotada, utilizando equipamentos de revestimento sem perfuração. Esses equipamentos apresentavam movimento e velocidade controlados de modo automático, propiciando ao operador a possibilidade de criar ciclos de aplicação da dispersão de revestimento e de sua secagem. Como consequência, na finalização do processo eram obtidos comprimidos revestidos com adequada uniformidade. O material utilizado para construção desses equipamentos era constituído geralmente de cobre ou ferro galvanizado, com dimensões entre 8 e 60 polegadas de diâmetro. Eram movimentados no seu eixo horizontal, impulsionados por motor, e a dispersão, aplicada manualmente ou por meio de dispositivo atomizador. Quanto à secagem, o ar quente passava pela tubulação e era conduzido à parte frontal do equipamento, atingindo diretamente o leito de núcleos. Na exaustão empregava-se tubulação

posicionada também na parte frontal do equipamento (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; CAMPBELL; SACKETT, 1998; GENNARO, 2000; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O atual processo de revestimento, caracterizado pela deposição de uma fina película polimérica sobre os núcleos dos comprimidos, se originou em meados de 1950. Os polímeros de revestimento foram utilizados com solventes orgânicos em equipamentos de tambor convencional ou sem perfuração até meados de 1970. A partir de então, surgiram novos equipamentos providos de tambor perfurado ou parcialmente perfurado. Tais equipamentos possibilitaram o uso desses mesmos polímeros em meio aquoso (BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

A partir da década de 1960, novos polímeros surgiram, propiciando redução no tempo de processo e colaborando para a redução do uso do revestimento de açúcar. O revestimento de açúcar, apesar de conferir excelente aspecto ao produto, apresenta algumas desvantagens, tais como: longo tempo de processo, dependência total do operador e ganho de peso do comprimido elevado (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; USP 29, 2006). Além disso, as drágeas de açúcar apresentam residual de umidade alto e são muito calóricas devido à grande quantidade de sacarose presente na formulação. A presença de sacarose ainda inibe o uso desse tipo de apresentação farmacêutica por pacientes diabéticos e mesmo por aqueles que não são diabéticos, mas preferem medicamentos que não contenham açúcar em sua fórmula (OHMORI; OHNO; MAKINO; KASHIHARA, 2004).

Nos tempos atuais, os principais objetivos para o uso do revestimento de comprimidos têm sido: mascarar sabor e/ou odor desagradável do(s) princípio(s)-

ativo(s) presentes na formulação; prevenir irritação das mucosas do trato gastrointestinal; facilitar a ingestão; alterar o perfil de liberação do princípio ativo; melhorar a estabilidade do ingrediente ativo e melhorar o aspecto final do comprimido (PANDEY; TURTON, 2005; FDA, 1999; GENNARO, 2000; FELTON; MCGINITY, 2002; TORRES; RAMOS; MORRIS; GRANT, 2005; USP 29, 2006; KAUFFMAN; DELLIBOVI; CUNNINGHAM, 2007; NIAZI, 2004). O revestimento também pode conter um fármaco em sua composição. Essa técnica pode ser utilizada para incorporar uma dose de liberação imediata em fórmula de liberação modificada, composta de um ou mais fármacos, ou ainda para separar fármacos incompatíveis (REGE; GAWEL; KOU, 2002).

Os principais pré-requisitos para o revestimento são a adequada adesão da película ao núcleo e a ausência de qualquer defeito que possa afetar a integridade da película e seu desempenho (ROWE, 2006).

O processo de revestimento com açúcar, ou drageamento, evoluiu pouco e tem sido cada vez menos utilizado (NIAZI, 2004). Os equipamentos convencionais para drageamento, de cobre ou ferro galvanizado, têm sido substituídos por tambores de aço inoxidável, contendo pás que permitem melhor movimentação dos comprimidos durante o processo, resultando em melhor uniformidade. O processo de aplicação da dispersão de revestimento na superfície dos comprimidos evoluiu de forma significativa, por meio do uso de sistemas de atomização controlados por computador. No que se refere à secagem, o uso de tambor perfurado total ou parcialmente permitiu maior eficiência da transferência direta de calor do ar quente insuflado para os comprimidos (BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Com o surgimento de novos polímeros, novos métodos para a caracterização de revestimento, têm sido desenvolvidos, tanto para avaliação das propriedades da película formada, como para avaliação das variáveis do núcleo e das condições de processo (FELTON, 2007).

Alguns exemplos referentes à caracterização do revestimento são: avaliação da permeabilidade ao vapor de água, da permeabilidade ao oxigênio, da temperatura de transição vítrea, da temperatura mínima de formação de película, da resistência da película, da adesividade e da rugosidade da superfície, além de análise termogravimétrica (FELTON, 2007).

Com o advento da PAT (*Process Analytical Technology*), iniciativa da FDA (*Food and Drug Administration*) com o objetivo de melhor monitorizar, controlar e entender os processos farmacêuticos (FDA, 2005), além de melhorar a eficiência dos processos e a qualidade dos produtos, novas tecnologias têm surgido (PANDEY; KATAKDAUNDE; TURTON, 2006). Entre essas tecnologias, novos métodos de caracterização e de avaliação do processo de revestimento. Um desses novos métodos é o LIBS (*Laser-induced breakdown spectroscopic technique*), que permite tanto avaliar rapidamente, e de maneira não destrutiva, tanto a espessura da película formada, quanto prever se essa película será capaz ou não de proteger um ativo sensível à luz (MOWERY; SING; KIRSCH; RAZAGHI; BÉCHARD; REED, 2002; MADAMBA; MULLETT; DEBNATH; KWONG, 2007). Outra técnica utilizada para monitorizar, em tempo real, a espessura da película de revestimento, é a espectroscopia de infravermelho próximo. Trata-se de uma técnica de espectroscopia vibracional não-invasiva que utiliza fibra óptica (PÉREZ-RAMOS; FINDLAY; PECK; MORRIS, 2005). Os princípios da termodinâmica também têm sido aplicados aos

processos de revestimento com o objetivo de seu maior entendimento, na transferência de tecnologia entre equipamentos e no escalonamento de processos. Tal abordagem foi amplamente discutida em recentes trabalhos por Ende & Berchielli (2005) e Choi (2007).

A microscopia eletrônica exploratória tem sido usada para avaliação da eficiência do processo, espessura e uniformidade da película, e também migração de fármaco para a película (MISSAGHI; FASSIHI, 2004). A profilometria a *laser*, a energia dispersiva de raios-X, e a espectroscopia de infravermelho próxima têm sido empregadas na avaliação da rugosidade das películas de revestimento, permitindo melhor compreensão de problemas de dissolução, de permeabilidade e de brilho, entre outros (SEITAVUOPIO; RANTANEN; YLIRUUSI, 2005; SEITAVUOPIO; HEINAMAKI; RANTANEN; YLIRUUSI, 2006).

Outro parâmetro importante referente aos núcleos revestidos é a cor. Trata-se de uma avaliação comumente usada na indústria farmacêutica durante o processo de fabricação, empregando-se para essa tarefa um espectrofotômetro capaz de projetar luz numa intensidade conhecida e medir a luz refletida usando fotodetectores. A cor medida é expressa na escala $L^*a^*b^*$, recomendada pela CIE (*Commission Internationale de l'Éclairage*) em 1976. Cada cor nessa escala ocupa uma posição única definida por coordenadas cartesianas nos eixos L^* , a^* e b^* (McDONALD, 1997; CHAN; CHAN; HENG, 2001).

Outras ferramentas também estudadas nos últimos anos são a espectroscopia Raman, técnica fotônica de alta resolução utilizada para avaliar a espessura das películas de revestimento (KAUFFMAN; DELLIBOVI; CUNNINGHAM, 2006), e a espectroscopia fotoelétrica de raios X, técnica utilizada para análise de superfícies

sólidas. Essa técnica foi aplicada à tecnologia de revestimentos para avaliação quantitativa da espessura na interface núcleo e película (FELTON; PERRY, 2002). Existem ainda outras técnicas de imagem para visualização da superfície dos comprimidos revestidos, conforme estudaram Seitavuopio, Rantanen e Yliruusi (2003).

Assim sendo, segundo Campbell e Sackett (1998), a tendência dos processos de revestimento, considerando o avanço dos sistemas computacionais, evoluirá do sistema semi-automatizado utilizado atualmente para um sistema totalmente automatizado.

Um equipamento de revestimento totalmente automatizado, capaz de monitorizar o processo e manter as condições pré-estabelecidas de maneira confiável e constante constitui ferramenta de fundamental importância no controle do processo de revestimento. Além disso, garante a eficiência, a reprodutibilidade do processo e a qualidade do produto final (RUOTSALAINEN; HEINAMAKI; RANTANEN; YLIRUUSI, 2002).

Outro tipo de processo de revestimento que tem sido avaliado nos últimos anos é o revestimento sem o uso de solventes. Sua aplicação principal é para as partículas pequenas, como os péletes, por exemplo. Esse processo utiliza os mesmos polímeros e plastificantes empregados normalmente no revestimento convencional. Nele, o polímero é aplicado sobre o núcleo e, simultaneamente, o plastificante é agregado à mistura. Esse processo é interessante quando existe a intenção de se evitar o uso de solventes orgânicos, seja por questões de proteção ao meio-ambiente, seja por segurança. Também para fármacos sensíveis à água, ou quando existe risco de migração do fármaco para o revestimento durante o processo, ou ainda quando o próprio processo de revestimento com solvente poderia causar alteração do perfil de

liberação do fármaco durante o armazenamento do produto final (PEARNCLOB; BODMEIER, 2003; SAUER; ZHENG; COOTS; MCGINITY, 2007; BOSE; BOGNER, 2007; CEREIA; ZHENG; YOUNG, MCGINITY, 2004; KABLITZ; URBANETZ, 2007).

2.2 Técnica do revestimento: considerações gerais

De maneira simplificada, o processo de revestimento é a aplicação de polímero formador de filme sobre o núcleo. Trata-se da transformação, por meio de secagem, de dispersão viscosa em um sólido visco-elástico. O desafio desse processo é aplicar as gotas uniformemente e secá-las em uma taxa especificada (PETEREIT; WEISBROD, 1999; HEINAMAKI; LAITINEN; YLIRUUSI, 2003). Essas gotas devem conter quantidade adequada de solvente quando atingem a superfície do núcleo. No caso de excesso de solvente, pode ocorrer a sobremolhagem, termo normalmente designado para descrever esse desvio durante o processo de revestimento. Se, por outro lado, essas gotas apresentarem pouco solvente, pode não ocorrer o processo de coalescência, o que resultará em comprimido com superfície rugosa (CAMPBELL; SACKETT, 1998; RUOTSALAINEN; HEINAMAKI; LAITINEN; YLIRUUSI, 2003; PAGE; BAUMANN; KLEINEBUDDE, 2006; MUELLER; KLEINEBUDDE, 2007).

Dois fatores de fundamental importância para garantir os resultados especificados no processo de revestimento são o tamanho e a velocidade da gota formada pelo dispositivo de aspersão do líquido (pistola) que atinge a superfície dos núcleos. O tamanho de gota é consequência da taxa de aplicação e da pressão de atomização da pistola, enquanto que a velocidade é dependente da distância entre a pistola e o leito de comprimidos (MUELLER; KLEINEBUDDE, 2007).

2.3 Matérias-primas empregadas no revestimento de comprimidos

O polímero é formador de película e por isso é o principal componente da formulação da dispersão de revestimento. São utilizados para esse processo tanto os solúveis quanto os insolúveis em água. Esses polímeros devem possuir alguns atributos, tais como: capacidade de formação de película contínua; compatibilidade com o comprimido; baixa viscosidade; solubilidade no solvente escolhido para a preparação; solubilidade necessária para o uso pretendido, ou seja, solubilidade completa em água ou baixa solubilidade em água; solubilidade dependente de pH ou não; capacidade de fornecer um filme com bom aspecto e estabilidade. Além disso, deve ser incolor, insípido e inodoro; não tóxico; sem atividade farmacológica; de fácil aplicação. Deve, também, apresentar resistência à fratura; constituir barreira à umidade, à luz e a odor e não provocar oclusão de sulcos de partição e de logotipos presentes no comprimido (BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Uma das características mais importantes que os polímeros utilizados no processo de revestimento devem apresentar é a formação de dispersões de baixa viscosidade. Essa característica melhora a uniformidade do tamanho de gota (MUELLER; KLEINEBUDDE, 2007).

Combinações de polímeros também podem ser utilizadas, visando principalmente o ajuste na liberação do fármaco (FAN; WEI; YAN; CHEN; LI, 2001; SIEPMANN; HOFFMANN; LECLERCQ, 2007; MENJOGE; KULKARNI, 2006; CARLIN; SIEPMANN, 2007). Além disso, tais combinações apresentam as seguintes aplicações: melhora das propriedades mecânicas e formação da película,

possibilidade de desenvolvimento de novas fórmulas para liberação dos fármacos em sítios específicos, como, por exemplo, no cólon (SIEPMANN; SIEPMANN; WALTHER; MACRAE; BODMEIER, 2008), e também a melhora na estabilidade do fármaco (SIEPMANN; MUSCHERT; LECLERCQ; CARLIN; SIEPMANN, 2007). A associação de pectina e etilcelulose constitui exemplo de combinação de polímeros para liberação de fármaco no cólon (AHMED, 2005).

Combinações de polímeros devem ser utilizadas com bastante critério. Um dos fatores que devem ser considerados na seleção dos polímeros é o seu tamanho de cadeia. Essa propriedade pode afetar a resistência e a permeabilidade da película formada e, conseqüentemente, os mecanismos de liberação do fármaco (SIEPMANN; SIEPMANN; WALTHER; MACRAE; BODMEIER, 2005).

Além do polímero, outros materiais podem fazer parte da composição de uma fórmula de revestimento: o plastificante, o agente tensoativo, o opacificante, o corante ou o pigmento, o flavorizante, o edulcorante, o aroma, o agente de brilho e o solvente (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; KHAN; FELL; MACLEOD, 2001; FELTON; MCGINITY, 2002; KHAN; FELL; MACLEOD, 2005; SAKATA; SHIRAISHI; OTSUKA, 2006).

2.4 Características e aplicações dos polímeros empregados no revestimento de núcleos

Polímeros não-funcionais são geralmente utilizados para melhorar a aparência do produto ou mascarar o sabor e o odor. Podem, também, conferir proteção do núcleo à luz, ao ar, à umidade e ao estresse físico (CAMPBELL; SACKETT, 1998,

USP 29, 2006). Alguns deles podem, ainda, como a hipromelose (alguns tipos especiais somente), também ser utilizados em formulações para liberação em sítio específico, como o cólon (SANGALLI; MARONI; FOPPOLI; ZEMA; GIORDANO; GAZZANIGA, 2004). A copovidona, por exemplo, é um copolímero de vinil pirrolidona e vinil acetato que pode ser utilizado como pré-revestimento com o objetivo de proteger os núcleos da umidade, melhorando sua estabilidade (CASTELLANOS; IRAIZOZ COLARTE; LARA SAMPEDRO; BATAILLE, 2008).

Alguns exemplos de polímeros não-funcionais são: hipromelose, hiprolose, etilcelulose, álcool polivinílico, acetato de celulose (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; WHEATLEY, 2007). Derivados de amido têm sido estudados como alternativa aos polímeros já existentes, devido a fatores como segurança (possibilidade de processo aquoso), custo e, também, por ser material renovável (KROGARS; ANTIKAINEN; HEINAMAKI; LAITINEN; YLIRUUSI, 2002).

Polímeros funcionais geralmente são classificados como de liberação modificada ou de liberação entérica (USP 29, 2006). Alguns exemplos desses tipos de polímeros são: acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hipromelose, Eudragit L (copolímero de ácido metacrílico, tipos A e C), Eudragit S[®] (copolímero de ácido metacrílico, tipo B) e copolímeros de poliestireno (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; BANDO; MCGINITY, 2006; LAI; SUN; TIAN; ZHAO; GAO, 2007). Novos polímeros também têm surgido recentemente, tais como a rosina, que apresenta características

que permitem sua aplicação em sistemas de liberação modificada. Além disso, é biodegradável *in vivo* (FULZELE; SATTURWAR; DORLE, 2002).

O motivo pelo qual alguns comprimidos são revestidos com esses polímeros é o de modificar o perfil de liberação do princípio-ativo. Assim, podem atender a algumas das especificações de liberação *in vivo*. Os comprimidos podem ser revestidos para que a concentração ótima do fármaco no plasma seja prolongada, para que o início da liberação do fármaco seja atrasado ou, ainda, para que a cinética de liberação inicial do fármaco seja dependente do pH (CHEN; LEE, 2001; HO; MULLER; GORDON; KLEINEBUDDE; PEPPER; RADES; SHEN; TADAY; ZEITLER, 2008).

Polímeros como o Eudragit RL30D[®] (poli-etilacrilato-metilmetacrilato-trimetilamônioetil-metacrilato) têm sido estudados em formulações de liberação modificada, especialmente para fármacos que são absorvidos na porção mais alta do intestino. Esses fármacos podem não ser completamente absorvidos devido ao fato do esvaziamento gástrico variar muito entre indivíduos e, em alguns casos, ser muito rápido (GOOLE; DELEUZE; VANDERBIST; AMIGHI, 2007). Outro exemplo de aplicação de polímero funcional é o uso de Eudragit S[®] (poli-ácido metacrílico-metil metacrilato) com diferentes plastificantes para obtenção de liberação do fármaco na região do íleo e cólon (FADDA; HERNANDEZ; MARGETSON; MCALLISTER; BASIT; BROCHINNI; SUÁREZ, 2007).

Outra aplicação dos revestimentos funcionais, recentemente investigada, refere-se aos comprimidos de desintegração rápida, aqueles que se desintegram na mucosa oral em poucos segundos, não necessitando água ou outro líquido para a deglutição. Esse tipo de formulação tem sido cada vez mais utilizado devido às suas vantagens de administração, principalmente para crianças e pacientes com dificuldades para engolir.

Porém, apenas recentemente foi possível aliar essas vantagens com a tecnologia de liberação modificada. Estudos recentes, utilizando partículas de fármaco ionizado complexado com resina de troca iônica e revestido com Kollicoat® SR30D (dispersão aquosa de acetato de polivinila), demonstraram essa possibilidade (JEONG; PARK, 2007). Outro estudo demonstrou que o uso de técnicas convencionais de fabricação e a combinação adequada dos adjuvantes possibilitam a produção de comprimidos de desintegração oral de ibuprofeno com ação de liberação modificada (FINI; BERGAMANTE; CESCHEL; RONCHI; MORAES, 2008). Comprimidos chamados de liberação pulsátil também têm sido desenvolvidos utilizando-se polímeros funcionais com o objetivo de liberar o fármaco no local e/ou tempo desejado. Esse tipo de comprimido poderia ser utilizado para tratamento de doenças que apresentam ritmos circadianos, tais como hipertensão, asma e artrite reumatóide (FAN; WEI; YAN; CHEN; LI, 2001).

2.5 Formulação da dispersão de revestimento: considerações gerais relativas aos componentes

O plastificante é um componente essencial empregado na melhoria das características do filme formado quanto à resistência, elasticidade e flexibilidade, tornando-o menos “quebradiço” (HEINAMAKI; LEHTOLA; NIKUPAAVO; YLIRUUSI, 1994; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; FELTON; MCGINITY, 2002; KWOK; SUNDERLAND; HENG, 2004; LECOMTE; SIEPMANN; WALTHER; MACRAE; BODMEIER, 2004; WHEATLEY, 2007). Para garantir que esses resultados sejam alcançados, o plastificante deve apresentar alto grau de compatibilidade com o

polímero, permanecendo fixo à película (HEINAMAKI; LEHTOLA; NIKUPAAVO; YLIRUUSI, 1994). Especial atenção deve ser dada na seleção do plastificante em formulações nas quais existem dois ou mais polímeros. O plastificante pode apresentar afinidade maior por um deles e resultar em película não-homogênea (LECOMTE; SIEPMANN; WALTHER; MACRAE; BODMEIER, 2004). Outro cuidado a ser tomado é a concentração de plastificante na formulação; em excesso, pode aumentar a permeabilidade da película, diminuindo a proteção que ela exerceria sobre o núcleo. Em condições de umidade alta, esse problema se agrava (KWOK; SUNDERLAND; HENG, 2004).

O tipo, assim como a concentração do plastificante numa formulação de revestimento, pode afetar também o tempo necessário para obtenção de uma película fisicamente estável ou o tempo de cura do polímero (WURSTER; BHATTACHARJYA; FLANAGAN, 2007).

Os principais plastificantes utilizados nos processos de revestimento de comprimidos são: propilenoglicol, glicerol, macrogol, triacetina, citrato de trietil, acetil trietil citrato, acetil tributil citrato, dietilftalato, monoglicerídeos acetilados, óleo mineral e óleo de rícino (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998).

Com relação aos corantes e pigmentos, a principal diferença desses compostos reside em sua solubilidade. Os corantes são solúveis em água enquanto que os pigmentos ou lacas são insolúveis. Os pigmentos conferem maior estabilidade e menor tendência de migração de cor (ocasionada pela migração do corante na película de revestimento), comparados aos corantes naturais e solúveis, respectivamente. Além disso, os pigmentos são os que apresentam maior poder

opacificante (CAMPBELL; SACKETT, 1998; FELTON; MCGINITY, 2002). Em relação às lacas, essas são formadas pela precipitação e adsorção de corante solúvel em substrato insolúvel, como o hidróxido de alumínio, em concentrações variadas (NYAMWEYA; MEHTA; HOAG, 2001). São utilizadas para melhorar a aparência, facilitar a identificação e proteger os componentes ativos sensíveis à luz (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; FELTON; MCGINITY, 2002). Alguns exemplos de pigmentos e opacificantes são: dióxido de titânio, óxidos férricos, lacas de alumínio FD&C ou D&C (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1995; FELTON; MCGINITY, 2002). O dióxido de titânio está presente em praticamente todas as formulações. Seu poder opacificante protege o núcleo da degradação causada pela luz (SAKATA; SHIRAISHI; OTSUKA, 2006; KAUFFMAN; DELLIBOVI; CUNNINGHAM, 2006).

O uso de água como solvente em fórmulas de revestimento é cada vez mais comum. Esse fato deve-se à modernização dos equipamentos de revestimento a partir da década de 1970, aliado às preocupações com o meio ambiente, redução de custos de processo e proteção dos operadores envolvidos (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998; TARVAINEN; PELTONEN; MIKKONEN; ELOVAARA; TUUNAINEN; PARONEN; KETOLAINEN; SUTINEN, 2004). Além disso, o uso de água como solvente no processo de revestimento permite maior concentração de sólidos na dispersão (BANDO; MCGINITY, 2006; SIEPMANN; WAHLE; LECLERCQ; CARLIN; SIEPMANN, 2008).

Entretanto, os solventes orgânicos ainda mantêm seu espaço: em aplicações nas quais o polímero não é solúvel em água; quando o princípio-ativo é sensível à água; ou ainda quando o comprimido se desintegra rapidamente (ANSEL; POPOVICH;

ALLEN, 1995; CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998).

A escolha do solvente para o processo de revestimento é de fundamental importância. O solvente pode influenciar as propriedades da película formada, incluindo sua permeabilidade à água, resistência mecânica e comportamento de dissolução do produto (LECOMTE; SIEPMANN; WALTHER; MACRAE; BODMEIER, 2004; BANDO; MCGINITY, 2006; PANDEY; TURTON; JOSHI; HAMMERMAN; ERGUN, 2006; SIEPMANN; WAHLE; LECLERCQ; CARLIN; SIEPMANN, 2007).

2.6 Equipamentos utilizados em processos de revestimento de comprimidos na indústria farmacêutica

Os equipamentos para revestimento podem ser classificados em dois grupos: os de sistema contínuo e os de sistema por lote. Os equipamentos de sistema contínuo são amplamente empregados na indústria alimentícia e também no revestimento de sementes (PORTER, 2007). Desse modo, tais equipamentos não serão abordados nesse projeto.

Os equipamentos de sistema por lote são aqueles empregados na indústria farmacêutica (FDA, 1999). Eles possibilitam o revestimento de diversas formas farmacêuticas, desde grânulos e péletes até comprimidos (FLISYUK, 2004).

O sistema por lote apresenta tambor no qual o produto que será revestido permanece sob aquecimento. Na maioria dos modelos, o tambor tem formato cilíndrico e apresenta movimentação rotacional em torno de seu eixo horizontal. A dispersão de revestimento é aplicada utilizando pistola de atomização (CAMPBELL; SACKETT,

1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998). O princípio do processo consiste em aplicar a dispersão de modo que as gotas atinjam a superfície dos comprimidos com taxas de secagem adequadas (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998; PETEREIT; WEISBROD, 1999). Tal processo permite que apenas os sólidos presentes na dispersão, que vão formar a película ou filme de revestimento, permaneçam depositados na superfície dos comprimidos. Para o revestimento homogêneo é necessário que cada comprimido tenha a mesma probabilidade de exposição na zona de aplicação (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998).

Os tambores utilizados em processos de revestimento podem ser não-perfurados, parcialmente perfurados ou totalmente perfurados. Os equipamentos de tambor não-perfurado estão tornando-se obsoletos, com uso cada vez mais restrito ao processo de revestimento de núcleos com açúcar para a obtenção de drágeas (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998; NIGRIS, 2007).

Os tambores totalmente perfurados (Figuras 1 e 3) não possuem dutos na parte externa, enquanto os parcialmente perfurados (Figuras 2 e 4) apresentam esses dutos (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998).

Em ambos os equipamentos, os comprimidos produzidos se movimentam devido à rotação do tambor, porém o lote permanece sempre na mesma posição, próximo à base do tambor. Nos equipamentos de tambor parcialmente perfurado (Figuras 2 e 4), o ar quente entra pela parte da frente ou de trás do tambor e sai pelos dutos. As perfurações estão localizadas sobre esses dutos. Esse sistema força o ar a

passar através do leito de comprimidos. Devido a esse sistema de dutos e dos comprimidos, há considerável queda de pressão na região da passagem de ar (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998).

Já nos tambores totalmente perfurados (Figuras 1 e 3), o duto de exaustão está localizado abaixo do leito de comprimidos, enquanto o de entrada está localizado acima, praticamente encostado na superfície externa do tambor. Esse sistema proporciona menor queda de pressão, porém permite que parte do ar atravesse o tambor sem atravessar o leito de comprimidos (CAMPBELL; SACKETT, 1998; BAUER; LEHMANN; OSTERWALD; ROTHGANG, 1998).

O Quadro 1 apresenta os principais tipos e fabricantes de equipamentos para revestimento.

Quadro 1 - Fabricante, tipos de tambores e origem dos equipamentos para revestimento (Adaptado de CAMPBELL & SACKETT, 1998).

Fabricante	Tipo de tambor	Origem
Driam	Parcialmente perfurado	Alemanha
Freund Industrial Co.,Ltd.	Parcialmente perfurado	Japão
Glatt Air Techniques	Totalmente perfurado	Alemanha
O'Hara Technologies Inc.	Totalmente perfurado	Canadá
Thomas Engineering Inc.	Totalmente perfurado	EUA
Vector Corporation	Parcialmente perfurado	EUA
Vector Corporation	Totalmente perfurado	EUA
L. B. Bohle	Totalmente perfurado	Alemanha

Figura 1 – Fotografia da visão externa (a) e interna (b) de um tambor totalmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.

Figura 2 – Fotografia da visão externa (a) e interna (b) de um tambor parcialmente perfurado de 6 litros Vector, utilizado no equipamento Hi-Coater LDCS-5, do mesmo fabricante.

As Figuras 3 e 4 ilustram o princípio de funcionamento dos equipamentos com sistema perfurado e semiperfurado, respectivamente.

Figura 3 - Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor totalmente perfurado, parado (a) e em funcionamento (b), indicando o fluxo de ar dentro do tambor e leito de comprimidos. (adaptado de www.vectorcorporation.com)

Figura 4 - Equipamento para revestimento de comprimidos, com tambor parcialmente perfurado, parado (a) e em funcionamento (b), indicando o fluxo de ar dentro do tambor e leito de comprimidos. (adaptado de www.vectorcorporation.com)

2.7 Estabilidade estatística de processos produtivos

A consistência e a segurança de determinado processo farmacêutico podem ser evidenciadas empregando ferramenta estatística adequada. Han (2006), Pal (2004) e Pearn, Lin, Chang e Wu (2006) relatam que os índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) são amplamente empregados nas indústrias de manufatura. Além disso, são considerados indicadores de qualidade capazes de medir se um processo específico permite produzir itens que atendam às especificações pré-determinadas. Os autores descrevem tais indicadores como determinantes do nível de qualidade da indústria fabricante do produto. Ramirez e Runger (2006) associaram os C_p e C_{pk} ao termo “desempenho”, bem como ao conceito moderno do controle estatístico do processo. Heuvel e Ion (2003) apresentam interessante perspectiva para os C_p e C_{pk} : podem ser usados para avaliar a proporção de produtos não-conformes por meio de cálculo direto. Nesse contexto, Kotz e Johnson (2002) esclarecem, em seu artigo de revisão, que 85% das publicações relacionadas a esse tema ocorreram entre 1993-2000. Tal

fato confirma a atualidade e a modernidade do tópico, além de justificar a relevância da abordagem também em processos farmacêuticos.

A capacidade pode ser genericamente definida como a qualidade que uma pessoa ou coisa tem para um determinado fim; ou a habilidade, ou a aptidão (FERREIRA, 2004). No âmbito da estatística, porém, a capacidade mede, para o processo sob controle (estável), a relação entre a faixa de tolerância especificada para uma dada característica do produto e a variabilidade natural do processo produtivo.

Portanto, a utilização de abordagem estatística tem por finalidade a construção de base racional e científica na avaliação de processos produtivos. Tal abordagem inicia-se com a obtenção de amostra de produtos fabricados em condições produtivas regulares, a fim de avaliar a estabilidade estatística do processo. Nesse contexto, o prévio estabelecimento do plano de amostragem consiste etapa de fundamental importância, seguido da verificação da normalidade dos dados e, finalmente, do estudo de capacidade do processo, realizado por meio do cálculo dos índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}), conforme apresentado em esquema abaixo (Figura 5):

Figura 5. Fluxograma das etapas relativas à determinação da estabilidade, normalidade e capacidade de processo.

Segundo descrito por Villela (2004), a amostragem permite efetuar inferências sobre uma população de interesse baseadas nas informações obtidas a partir de uma parte dessa população. Montgomery (2004) destaca que além de se especificar o tamanho da amostra é importante se definir a frequência da amostragem. Tais parâmetros são necessários para a elaboração do plano de amostragem, que consiste

em etapa de fundamental importância na validação de processo. Além disso, tal plano define o tipo de procedimento de amostragem que será utilizado. Portanto, esse plano visa garantir que os resultados obtidos sejam consistentes.

De modo geral, amostras maiores são capazes de evidenciar mais facilmente pequenas mudanças e menor variabilidade no processo. No entanto, a estimativa de amostras pequenas é mais comumente aplicada na prática. Nesse caso, os índices de capacidade do processo, C_p e C_{pk} , podem apresentar variação muito grande, além disso, a análise da estabilidade estatística pode ficar comprometida. Em contrapartida, as estimativas de amostras grandes podem inviabilizar a validação devido ao elevado custo desse tipo de plano de amostragem.

Segundo Levy e Lemeshow (1999), existem duas abordagens para a amostragem: probabilística e não-probabilística. A primeira, objeto do presente trabalho, refere-se ao tipo de amostragem na qual todos os itens da população têm determinada probabilidade de serem incluídos na amostra e gerar distribuição utilizada na inferência estatística. A amostragem não-probabilística, geralmente, está associada a pesquisas de mercado e de opinião pública. Portanto, nesses casos, os itens da população têm um comportamento oposto à abordagem probabilística. As técnicas aplicadas à amostragem do tipo probabilística podem ser: aleatórias simples, sistemática, estratificada e por conglomerados.

Na amostragem do tipo aleatória a coleta de unidades de um lote selecionado para inspeção ocorre ao acaso e essas devem ser representativas de todos os itens do lote (MONTGOMERY, 2004).

A amostragem simples de n elementos de uma população de N é aquela em que cada elemento tem a mesma probabilidade de ser selecionado ($1/\binom{N}{n}$) e na qual não há reposição. Tal tipo constitui o mais simplificado procedimento de amostragem que pode ser empregado.

Em contrapartida, a amostragem sistemática (AS) é mais amplamente empregada na prática. Tal fato está associado à facilidade de aplicação do procedimento e de entendimento por parte dos envolvidos sem que haja necessidade de profundo treinamento dos mesmos. Nesse tipo de amostragem é empregado o conceito de intervalo de amostragem (k) que deve ser determinado previamente. Em seguida, é efetuada a escolha de número aleatório (j) que representa qualquer número entre 1 e k . Por conseguinte, é realizada a escolha dos elementos nomeados de j , $j + k$, $j + 2k$, $j + 3k$, etc. (LEVY, LEMESHOW, 1999). Bolton e Bon (2004) relatam que a AS é freqüentemente usada pelo controle de qualidade das indústrias farmacêuticas. Os autores exemplificam sua aplicação durante a compressão de formas farmacêuticas sólidas. Tal etapa é caracterizada por ser de longa duração, podendo atingir cerca de vinte e quatro horas. Nesse caso, o objetivo da AS consiste em avaliar o desempenho do lote ao longo desse tempo em intervalos pré-estabelecidos.

A amostragem estratificada (AE) é caracterizada pela divisão da população N em L subgrupos ou subdomínios ou *stratum*. Nesse caso, a amostragem ocorre de maneira separada e independente em cada extrato. Portanto, é como se determinado lote fosse estratificado, dividido em camadas e subdividido em cubos. Desse modo, o cubo representa a menor unidade do lote no qual se efetuará a amostragem (MONTGOMERY, 2004). Segundo Bolton e Bon (2004), por meio da AE é possível

obter melhor precisão do resultado da estimativa média da população do lote avaliado. Os autores descrevem sua aplicação nos procedimentos de inspeção do controle de qualidade das indústrias.

Levy e Lemeshow (1999) relatam que a amostragem por conglomerados (cluster) (AC) é amplamente empregada em pesquisas demográficas e de grande área geográfica. Em geral, nesses casos não é possível enumerar e listar toda a população. Portanto, o conglomerado é usado como metodologia de pesquisa. A população é dividida em grupos compostos por subunidades. Tal plano de amostragem está associado a listas unitárias constituídas pelo elemento unitário definido a ser investigado. Além disso, a AC pode ser efetuada em um único ou mais estágios.

Portanto, do ponto de vista estatístico, em qualquer plano de amostragem pré-estabelecido, a maior relevância consiste em garantir a obtenção de amostras representativas do lote e que sejam capazes de revelar resultados consistentes e compatíveis com os objetivos da análise (BOLTON e BON, 2004). Estudo recente revelou que a precisão na determinação do C_{pk} é maior quando utilizado maior tamanho de amostra (LIN e SHEEN, 2005).

Além disso, Montgomery (2005) descreve dois sistemas de planos de amostragem padrão: os militares (*Military standard 105E e 414*, respectivamente, WASHINGTON, 1989; WASHINGTON, 1957) e os Dodge-Romig. Ambos apresentam focos distintos: os militares são baseados no nível de qualidade aceitável (NQA) e o Dodge-Romig é orientado ao percentual ou fração aceitável de defeituosos no lote. Tal amostragem é considerada de aceitação, ou seja, se aceita ou rejeita o lote. Portanto, não devem ser utilizadas para controle do processo ou estimativas da qualidade do mesmo.

Segundo Ramirez e Runger (2006), um processo estável é definido como àquele que opera apenas com causas de variações comuns e aleatórias em torno da média. Tais variações são inerentes e naturais ao processo. Nesse caso, os resultados obtidos apresentam-se, de forma geral, entre os limites inferior e superior de especificação (LIE e LSE, respectivamente). Além disso, os autores relatam que a estabilidade do processo consiste em pré-requisito na avaliação da capacidade do processo. Montgomery (2004) descreve que um processo estável corresponde àquele na qual a variabilidade é reduzida. Desse modo, encontra-se associado ao melhor desempenho produtivo e à maior capacidade competitiva da empresa no agressivo mercado globalizado.

Em contrapartida, o estado de fora de controle ou instável é caracterizado pela ocorrência de causas atribuíveis ou especiais (MONTGOMERY, 2004). As falhas, de maneira geral, podem ser associadas a erros ou à excessiva variabilidade do processo. No entanto, os procedimentos adotados devem garantir a ausência de erros ou, no mínimo, a possibilidade de sua detecção. Montgomery (2004) destaca três principais fontes de variabilidade na produção: ajuste ou controle inadequado das máquinas, erro operacional e utilização de matéria-prima não-qualificada ou com desvio. O autor apresenta o gráfico de controle como ferramenta capaz de identificar a variabilidade e estabilidade de determinado processo.

Entretanto, Ramirez e Runger (2006) desenvolveram medidas alternativas visando quantificar a estabilidade do processo: por meio do teste *SR*, empregando a ANOVA (análise de variância) e por meio da determinação da razão de instabilidade (*Instability ratio* - I_{NSR}). Os autores apresentam em seu artigo exemplos de cada um dos métodos, porém concluem que os mesmos não substituem a análise gráfica

tradicional. Portanto devem ser considerados de maneira complementar. De modo geral, o teste SR é derivado de dois ou três métodos usuais empregados na estimativa do desvio padrão de uma população. A estabilidade do processo é observada com valores de SR próximos a um. A ANOVA, por sua vez, permite comparar diferentes níveis de um único fator ou subgrupo. Nesse caso, o valor de p , determinante da estabilidade do processo, deve ser $0,05$. A razão de instabilidade (I_{NSR}) corresponde à razão, em percentual, do número de subgrupos que apresentaram uma ou mais violações às regras da *Western Electric* em relação ao total de subgrupos avaliados. As referidas regras de violações utilizadas pelos autores foram: um ponto fora dos limites 3, oito pontos no mesmo lado da linha central, dois de três pontos nos limites 2 no mesmo lado da linha central, quatro dos cinco pontos nos limites 1 no mesmo lado da linha central.

Segundo Heuvel e Ion (2003), a maior frequência de não-conformidades é decorrente de excessiva variabilidade do processo e do distanciamento dos dados em relação ao alvo. Para reduzir a variabilidade e atingir o alvo apropriado é necessária, portanto, a adoção de planos de controle que permitam identificar os parâmetros críticos do processo.

Montgomery (2004) descreve que as avaliações dos índices de capacidade do processo se baseiam, freqüentemente, em distribuição normal dos dados que representam a saída do processo. O autor adverte que podem ocorrer falhas na interpretação da capacidade do processo na situação em que a distribuição dos dados não é normal. Semelhantes pareceres foram apresentados por Ramos (1999), Lin e

Sheen (2005) e Han (2006). Tal efeito foi estudado pela primeira vez por Bancroft em 1944.

Segundo Ramos (1999), os testes de aderência (testes não-paramétricos) são empregados na verificação da distribuição normal. Existem diferentes tipos de testes de aderência que podem ser efetuados: análise gráfica detalhada por meio do uso do papel de probabilidade normal, teste de Shapiro-Wilk, considerado um bom teste por Han (2006), e suas extensões, juntamente com o teste de Anderson-Darling e os testes de Kolmogorov-Smirnov e do Qui-Quadrado. Os últimos testes citados são considerados pouco eficazes na averiguação da distribuição normal. Além disso, o autor destaca que a distribuição normal dos dados constitui apenas modelo matemático teórico. No entanto, na prática, não há processo com distribuição exatamente normal, visto que qualquer modelo é sempre a representação aproximada da realidade.

Desse modo, Montgomery (2004) relata situações nas quais é possível transformar os dados, visando, por meio de métrica transformada, obter valores que tenham aparência de distribuição normal. Nesse caso, Ramos (1999) sugere que se encontre um modelo matemático capaz de promover o ajuste adequado da curva. Pal (2004) considera que esse é o método mais simples de normalização de dados. Ele apresenta a distribuição lambda (λ) generalizada como método empregado. Han (2006) exemplificou, com o estudo de caso efetuado em operação de envase de processo farmacêutico, que é possível calcular os índices de capacidade em caso de distribuição não-normal de dados. No entanto, tais cálculos referem-se aos índices específicos para distribuição não-normal dos dados que foram propostos (C^* e C^{**}).

Eles representam os diversos índices simétricos que aparecem em situações nas quais há deslocamento da média em relação ao alvo (média teórica).

Com relação aos índices de capacidade, Montgomery (2004) define o índice C_p como a capacidade potencial do processo e o C_{pk} como a capacidade efetiva do mesmo. Tal diferença deve-se ao fato do C_p se limitar à análise da dispersão dos resultados em relação aos LIE e LSE, sem levar em consideração, no cálculo da sua fórmula, a média do processo. Todavia, o C_{pk} permite concluir se o processo encontra-se centrado em relação ao ponto médio das especificações.

Em suma, os estudos de capacidade têm por objetivo a avaliação de processos visando determinar se os produtos obtidos atendem às especificações pré-estabelecidas. Conseqüentemente, permitem a comparação de diferentes processos quanto ao seu desempenho e à obtenção de informações relativas ao processo, como, por exemplo, a proporção de produtos não-conformes e proximidade em relação ao alvo teórico. Eles permitem ainda conclusões relativas à necessidade de melhoria do processo.

No caso de processos novos, as tarefas relacionadas ao desenvolvimento e à otimização podem conduzir à validação do processo, ou seja, os métodos empregados para tais tarefas permitem averiguar sua capacidade e sua estabilidade, fatores associados à consistência e à segurança do processo. Desse modo, estudos para o desenvolvimento e para a validação do processo podem ser coincidentes e, portanto, não claramente distintos.

Com referência aos processos existentes e bem estabelecidos, os métodos e as ferramentas estatísticas empregados podem conduzir a melhorias do processo produtivo.

3 Material e métodos

3.1 Material

O material utilizado no presente trabalho foi constituído de núcleos de placebos com peso médio de 250 mg, produzidos pelo processo de compressão direta, em duas etapas (lotes A e B). Foram produzidos aproximadamente 30 kg. Os núcleos foram revestidos com película de revestimento de liberação imediata, em lotes de 2.000 gramas cada, empregando solvente aquoso ou orgânico, em equipamentos de tambor parcial ou totalmente perfurado.

Quadro 2 – Fórmula unitária dos comprimidos.

Fórmula dos comprimidos		
Nome químico	Nome comercial / Fabricante	mg / cp
Celulose microcristalina	Comprecel M102 / Mingtai	50, 00 mg
Lactose	Pharmatose DCL11 / DMV	180,00 mg
Copolividona	Plasdone S-630 / ISP	12,50 mg
Crospovidona	Polyplasdone XL / ISP	5,00 mg
Dióxido de silício	Aerosil 200 / Degussa	1,25 mg
Ácido esteárico	Hystrene 9718 NF EXT PWD / Crompton	1,25 mg

Quadro 3 – Fórmula da dispersão para revestimento aquoso, para lote de 2.000 g de núcleos e 3% de ganho de peso.

Fórmula da dispersão para revestimento aquoso		
Nome químico	Nome comercial / Fabricante	mg / cp
Hipromelose 6 cps	Pharmacoat 606 / Shinetsu	37,5 g
Macrogol 400	Polyethylene Glycol 400 / Clariant	7,5 g
Dióxido de titânio	Titanium dioxide / Sensient	9,0 g
FDC* Azul nº1 laca de alumínio	FDC Blue #1 AL / Sensient	3,0 g
FDC* Amarelo nº10 laca de alumínio	FDC Yellow #10 AL / Sensient	3,0 g
Água		440,0 g

FDC = Food, Drug and Cosmetic

Quadro 4 – Fórmula da dispersão para revestimento orgânico, para lote de 2.000 g de núcleos e 3% de ganho de peso.

Fórmula da dispersão para revestimento orgânico		
Nome químico	Nome comercial / Fabricante	mg / cp
Hipromelose 6 cps	Pharmacoat 606 / Shinetsu	37,5 g
Macrogol 400	Polyethylene Glycol 400 / Clariant	7,5 g
Dióxido de titânio	Titanium dioxide / Sensient	9,0 g
FDC* Azul nº1 Laca de alumínio	FDC Blue #1 AL / Sensient	3,0 g
FDC* Amarelo nº10 Laca de alumínio	FDC Yellow #10 AL / Sensient	3,0 g
Álcool etílico 90% p/p		940,0 g

* FDC = *Food, Drug and Cosmetic*

3.1.1 Equipamentos

Balança digital analítica Mettler-Toledo®, modelo AB204-S

Misturador em V Amard®, 13 litros

Compressora Riva®, modelo Piccola®, 8 estações

Misturador com hélice IKA RW20.n

Dispensor Ultra-Turrax T25

Equipamento Hi-Coater LDCS-5 Vector®, com tambor totalmente perfurado de 6 litros, ou com tambor semiperfurado de 6 litros (1).

Espectrofotômetro Datacolor® 600

Transdutor digital Kron, modelo Multi-K 120

(1) o equipamento utilizado em todos os testes foi o mesmo. Foram trocados somente os tambores, já que esse modelo é compatível com os dois tipos empregados no estudo.

3.2 Métodos

3.2.1 Planejamento estatístico

O estudo para avaliar a influência das variáveis categóricas (tipo de solvente e tipo de equipamento) no revestimento dos núcleos foi conduzido empregando planejamento fatorial 2^2 . Foram consideradas réplicas de cada experimento, gerando, desse modo, o total de oito lotes de produto, obtidos de acordo com as condições experimentais apresentadas no Quadro 5. Foi empregado nessa tarefa o programa Minitab®.

Quadro 5 - Matriz de ensaios relativos ao projeto fatorial contemplando duas variáveis: equipamento e tipo de solvente.

Lotes	Equipamentos	Solvente
1	semiperfurado	orgânico
2	semiperfurado	orgânico
3	semiperfurado	aquoso
4	perfurado	orgânico
5	perfurado	orgânico
6	semiperfurado	aquoso
7	perfurado	aquoso
8	perfurado	aquoso

3.2.2 Preparo dos comprimidos

3.2.2.1 Mistura de pós

Inicialmente, todos os adjuvantes, com exceção do ácido esteárico, foram transferidos para o misturador em “V” com capacidade para 13 litros. Efetuou-se a mistura por período de 20 minutos, empregando velocidade de 20 rpm. Após esse período, adicionou-se o estearato de magnésio e efetuou-se a mistura por mais 5 minutos. A Figura 6 apresenta o misturador em “V” utilizado.

Figura 6 – Misturador em “V” Amard, com capacidade para 13 litros.

3.2.2.2 Compressão

Após a mistura de pós, efetuou-se a compressão empregando compressora rotativa Riva[®], modelo Piccola[®], de 8 estações (Figura 7). Foram utilizados punções bicôncavos com diâmetro de 9 mm, sob os parâmetros indicados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Velocidade de rotação (rpm), velocidade do alimentador (%) e altura do dosificador (mm) utilizados como parâmetros no processo de compactação empregando compressora rotativa Riva[®], modelo Piccola[®], de 8 estações.

Parâmetros da compressora	
Velocidade de rotação (rpm)	35
Velocidade do alimentador (%)	50
Dosificador (mm)	115

Tabela 2 - Especificações de peso médio (mg), dureza (Kp), friabilidade (%) e tempo de desintegração (min) dos núcleos.

Parâmetros para os comprimidos	
Peso médio (mg)	240-260 mg
Dureza (Kp)	8-14
Friabilidade (%)	< 0,2
Desintegração (segundos)	< 300

A Figura 7 apresenta a compressora utilizada para a produção dos núcleos de placebo.

Figura 7 – Compressora Riva[®], modelo Piccola[®], de 8 estações.

3.2.2.3 Amostragem na compressão

A quantidade de comprimidos amostrados na etapa de compressão, para os testes de peso, friabilidade e tempo de desintegração, foi determinada conforme a Farmacopéia Brasileira IV edição. A frequência de amostragem escolhida foi de intervalos de 15 minutos.

3.2.3 Ensaios físico-químicos: avaliação dos núcleos

3.2.3.1 Determinação de peso médio e individual

As determinações de peso médio e individual e o estabelecimento dos limites de aceitação foram efetuados nos núcleos conforme a Farmacopéia Brasileira IV edição, empregando balança digital analítica, Mettler-Toledo®, modelo AB204-S (Figura 8).

Figura 8 – Balança digital analítica, Mettler-Toledo®, modelo AB204-S.

3.2.3.2 Dureza

A determinação de dureza dos núcleos foi efetuada empregando equipamento Erweka[®], modelo TBH-200 (Figura 9), segundo metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV edição.

Figura 9 – Erweka[®], modelo TBH-200.

3.2.3.3 Friabilidade

A friabilidade foi determinada no núcleo, utilizando um friabilômetro Erweka[®], modelo TA-10, segundo metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV edição. O equipamento utilizado nesse teste é apresentado na Figura 10.

Figura 10 – Friabilômetro Erweka[®], modelo TA-10.

3.2.3.4 Desintegração

A determinação do tempo de desintegração foi efetuada nos núcleos, utilizando equipamento Erweka[®], modelo ZT-502, meio de desintegração água a 37°C, empregando metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV edição. O aparelho utilizado está apresentado na Figura 11.

Figura 11 – Desintegrador Erweka[®], modelo ZT-502.

3.2.3.5 Avaliação da estabilidade do processo de fabricação dos núcleos

A avaliação da estabilidade do processo de fabricação dos núcleos foi empregada com o objetivo de verificar se o processo de compressão seria suficientemente estável para produzir núcleos com variação aceitável, que não comprometessem os resultados do revestimento.

Os limites de controle relativos aos gráficos das observações individuais ($\bar{x}$) foram baseados no estudo de Vissotto, Casais, Stefani, Martinello, Santos Junior, Sampaio e Bou-Chacra (2007) e calculados empregando-se as seguintes fórmulas:

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2 \cdot \bar{R}$$

$$Linha_central = \bar{\bar{x}} \quad (1)$$

$$LIC = \bar{\bar{x}} - A_2 \cdot \bar{R}$$

Sendo:

A_2 = constante que se encontra tabulada em função do tamanho de amostra (Montgomery, 2004)

$\bar{\bar{x}}$ = média geral do processo, ou seja, média dos lotes avaliados

$\bar{R}$ = amplitude média dos lotes avaliados

Além do gráfico $\bar{\bar{x}}$, a variabilidade do processo foi avaliada por meio dos valores das amplitudes amostrais R representadas em um gráfico de controle das amplitudes móveis (R), cuja fórmula dos limites de controle está apresentada a seguir:

$$LSC = D_4 \cdot \bar{R}$$

$$Linha_central = \bar{R} \quad (2)$$

$$LIC = D_3 \cdot \bar{R}$$

Sendo:

D_3 e D_4 = constantes que se encontram tabuladas em função do tamanho de amostra (Montgomery, 2004)

3.2.3.6 Avaliação da distribuição de probabilidade normal dos dados

Os testes de normalidade e aderência foram baseados no estudo de Vissotto et al (2007). O teste de normalidade Anderson-Darling foi efetuado para verificar a probabilidade normal dos dados. O teste de aderência (Ramos, 1999) foi baseado no cálculo da estatística A, definida como:

$$A = A^2 \times \left[1 + \frac{0,75}{n} + \frac{2,25}{n^2} \right] \quad (3)$$

Onde:

$$A^2 = - \sum_{i=1}^n \left[(2i-1) \times \frac{\ln \Phi_{(xi)} + \ln(1 - \Phi_{(xn+1-i)})}{n} \right] - n \quad (4)$$

Sendo:

Φ = função de distribuição normal acumulada. Se A exceder o valor crítico de 0,752 no nível de significância de 5%, rejeita-se que a distribuição seja normal

n = tamanho da amostra

Para os dados primários que não apresentaram distribuição normal, quando submetidos ao teste de normalidade Anderson-Darling, foi efetuada a transformação dos mesmos empregando-se a abordagem gráfica e analítica do Box-Cox (Montgomery, 2004). A métrica de transformação selecionada foi definida como:

$$T(Y) = (Y^\lambda - 1) / \lambda \quad (5)$$

Sendo:

$T(Y)$ = dado transformado

Y = resposta da variável

λ = parâmetro transformado

($\lambda = 0$) = logaritmo dos dados

3.2.3.7 Determinação dos índices de capacidade do processo

Os índices de capacidade em curto prazo (C_p e C_{pk}) (Pearn *et al.*, 2004) foram determinados para avaliação do processo de fabricação dos núcleos empregando as seguintes fórmulas:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma_{cp}} \quad (6)$$

$$C_{pk} = \min \left\{ \frac{LSE - \mu}{3\sigma_{cp}}, \frac{\mu - LIE}{3\sigma_{cp}} \right\} \quad (7)$$

Sendo:

LSE = limite superior de especificação

LIE = limite inferior de especificação

μ = média do processo

σ_{cp} = desvio padrão de curto prazo

3.2.4 Revestimento

A dispersão de revestimento foi preparada adicionando-se a hipromelose e o macrogol 400 à uma parte do solvente utilizado, água ou álcool, de acordo com o teste, empregando-se o misturador com hélice IKA RW20.n. Os pigmentos dióxido de titânio, FDC azul nº1 laca de alumínio e FDC amarelo nº10 laca de alumínio foram dispersos em Ultra-Turrax T25, durante cinco minutos, utilizando-se parte do solvente, água ou álcool, dependendo do teste. Essa dispersão de pigmentos foi depois transferida para a dispersão contendo a hipromelose e o macrogol 400 e mantida sob agitação por período adicional de 30 minutos.

As Figuras 12 e 13 apresentam o misturador com hélice IKA RW20.n e o dispersor Ultra-Turrax T25, respectivamente. Ambos foram utilizados no preparo da dispersão de revestimento.

Figura 12 – Misturador com hélice IKA[®], modelo RW20.n.

Figura 13 – Dispersor Ultra-Turrax[®], modelo T25.

Os comprimidos foram revestidos com a dispersão de revestimento preparada anteriormente, em equipamento Vector[®] LDCS-5, com tambor de 6 litros, utilizando uma pistola com asas, orifício de saída de 0,7 mm, distância entre o leito de núcleos e a pistola igual a 12 centímetros, para revestimento aquoso, e 10 centímetros, para revestimento orgânico. O equipamento utilizado para todos os testes foi o mesmo, variando-se somente os tambores, em parcial ou totalmente perfurados.

A Figura 14 apresenta o equipamento para revestimento de comprimidos, Vector[®], modelo LDCS-5, utilizado em todos os testes realizados neste estudo.

Figura 14 – Equipamento para revestimento de comprimidos, Vector[®], modelo LDCS-5.

As Tabelas 3 a 10 apresentam as condições utilizadas na etapa de revestimento do núcleo. Essas condições foram estabelecidas, para cada lote, tendo em vista a obtenção de núcleo revestido com bom aspecto final, ou seja, sem defeitos como rugosidade, manchas etc. Além disso, apresentando cor uniforme sobre toda a superfície e também entre os comprimidos do lote. Esses critérios foram atendidos utilizando-se um processo que possibilitasse a aplicação no menor tempo possível. Os valores adotados foram selecionados a partir de histórico relativo ao uso do equipamento e às respostas de temperatura do produto durante o revestimento de cada lote.

Tabela 3 – Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 1 (semiperfurado/orgânico)

LOTE Nº1							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)	T (°C)		
24	48			7	53		
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	53,0	36,4	40,0	8,0	1.550,0	10,0	73,0
5	52,7	36,1	37,2	8,0	1.553,0	10,0	71,0
10	55,8	36,8	38,0	9,0	1.554,0	10,0	71,0
15	54,9	37,0	38,2	10,0	1.554,0	10,0	73,0
20	54,7	36,7	38,0	10,0	1.554,0	10,0	73,0
25	55,0	36,9	38,2	10,0	1.551,0	10,0	73,0
30	54,9	37,0	38,2	11,0	1.552,0	10,0	74,0
35	55,6	36,7	37,6	11,0	1.554,0	10,0	73,0
40	54,7	36,7	38,0	11,0	1.553,0	10,0	73,0
50	54,7	36,9	38,2	11,0	1.552,0	10,0	73,0
60	54,7	37,1	37,8	11,0	1.555,0	10,0	73,0
70	54,7	37,1	38,4	11,0	1.555,0	10,0	74,0
75	55,4	37,0	38,0	11,0	1.553,0	10,0	73,0
80	54,8	37,2	38,2	11,0	1.553,0	10,0	73,0
83	55,0	38,0	38,5	11,0	1.553,0	10,0	73,0
Média	54,7	36,9	38,2	10,3	1.553,1	10,0	72,9
Máxima	55,8	38,0	40,0	11,0	1.555,0	10,0	74,0
Mínima	52,7	36,1	37,2	8,0	1.550,0	10,0	71,0
Tempo de aplicação (min)				83			
Total de solução aplicada (g)				1.000			
Taxa de aplicação média (g/min)				12			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 4 – Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 2 (semiperfurado/orgânico)

LOTE Nº2							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)	T (°C)		
24	45			5,5	55		
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	55,4	37,2	40,0	9,0	1.550,0	10,0	74,0
5	56,0	37,1	38,0	9,0	1.555,0	10,0	71,0
10	56,1	36,9	38,0	10,0	1.553,0	10,0	73,0
15	55,5	36,9	37,6	10,0	1.557,0	10,0	76,0
20	55,3	36,9	37,4	11,0	1.554,0	10,0	73,0
25	55,9	36,7	37,0	11,0	1.555,0	10,0	73,0
30	55,5	36,5	37,8	11,0	1.555,0	10,0	74,0
35	55,0	36,7	37,8	11,0	1.553,0	10,0	73,0
40	54,9	36,9	37,2	11,0	1.555,0	10,0	73,0
50	55,6	36,7	37,2	11,0	1.551,0	10,0	71,0
60	54,8	36,3	37,0	11,0	1.557,0	10,0	73,0
70	55,8	37,1	37,8	11,0	1.553,0	10,0	74,0
75	55,2	37,2	38,2	11,0	1.553,0	10,0	74,0
80	54,7	37,5	39,0	11,0	1.553,0	10,0	74,0
Média	55,4	36,9	37,9	10,6	1.553,9	10,0	73,3
Máxima	56,1	37,5	40,0	11,0	1.557,0	10,0	76,0
Mínima	54,7	36,3	37,0	9,0	1.550,0	10,0	71,0
Tempo de aplicação (min)				80			
Total de solução aplicada (g)				1.000			
Taxa de aplicação média (g/min)				13			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 5 - Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 3 (semiperfurado/aquoso)

LOTE Nº3							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)	T (°C)		
23,8	46			5,5	63		
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	63,0	40,2	43,0	6,0	1.554,0	12,0	81,0
5	63,2	40,9	43,0	7,0	1.556,0	12,0	78,0
10	63,5	39,9	42,4	7,0	1.555,0	12,0	81,0
15	63,8	40,3	42,0	8,0	1.557,0	12,0	81,0
20	62,7	39,6	41,2	8,0	1.555,0	12,0	80,0
25	64,2	39,4	40,6	8,0	1.558,0	12,0	83,0
30	63,9	39,6	40,8	8,0	1.554,0	12,0	81,0
40	63,3	38,7	39,8	8,0	1.561,0	12,0	83,0
50	62,5	39,7	41,6	8,0	1.545,0	12,0	80,0
60	64,7	39,2	42,6	8,0	1.551,0	12,0	81,0
Média	63,5	39,8	41,7	7,6	1.554,6	12,0	80,9
Máxima	64,7	40,9	43,0	8,0	1.561,0	12,0	83,0
Mínima	62,5	38,7	39,8	6,0	1.545,0	12,0	78,0
Tempo de aplicação (min)				60			
Total de solução aplicada (g)				500			
Taxa de aplicação média (g/min)				8			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 6 - Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 4 (perfurado/orgânico)

LOTE Nº4							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)	T (°C)		
24	65			8	53		
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	53,0	34,5	39,4	8,0	1.555,0	10,0	76,0
5	55,0	34,0	37,0	8,0	1.560,0	10,0	74,0
10	55,0	35,4	37,6	8,0	1.560,0	10,0	74,0
15	55,0	36,2	38,0	8,0	1.555,0	10,0	74,0
20	55,4	36,5	38,2	8,0	1.557,0	10,0	74,0
25	54,6	37,1	38,8	8,0	1.557,0	10,0	74,0
30	54,5	37,2	38,6	9,0	1.559,0	10,0	74,0
40	54,9	37,0	37,4	9,0	1.556,0	10,0	73,0
50	55,0	37,5	38,0	9,0	1.556,0	10,0	73,0
60	54,7	37,5	36,2	9,0	1.553,0	10,0	74,0
70	55,4	37,9	38,4	9,0	1.550,0	10,0	73,0
80	54,9	37,9	38,2	9,0	1.547,0	10,0	73,0
90	55,3	38,5	38,8	9,0	1.549,0	10,0	73,0
95	55,0	38,5	38,8	9,0	1.549,0	10,0	73,0
Média	54,8	36,8	38,1	8,6	1.554,5	10,0	73,7
Máxima	55,4	38,5	39,4	9,0	1.560,0	10,0	76,0
Mínima	53,0	34,0	36,2	8,0	1.547,0	10,0	73,0
Tempo de aplicação (min)				95			
Total de solução aplicada (g)				1.000			
Taxa de aplicação média (g/min)				11			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 7 - Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 5 (perfurado/orgânico)

LOTE Nº5							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)	T (°C)		
24,5	59			6	55		
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	55,0	35,6	40,0	8,0	1.550,0	10,0	73,0
5	55,0	35,4	37,8	8,0	1.557,0	10,0	73,0
10	55,9	36,4	38,6	8,0	1.554,0	10,0	73,0
15	55,5	37,1	39,2	8,0	1.553,0	10,0	73,0
20	55,0	37,7	39,8	8,0	1.551,0	10,0	74,0
25	54,4	37,7	39,4	8,0	1.549,0	10,0	74,0
30	54,7	37,6	38,4	9,0	1.551,0	10,0	74,0
40	54,4	38,2	38,6	9,0	1.547,0	10,0	74,0
50	54,2	38,5	39,2	9,0	1.548,0	10,0	74,0
60	53,2	38,3	38,8	9,0	1.547,0	10,0	74,0
70	53,1	38,1	37,6	9,0	1.553,0	10,0	74,0
80	53,2	38,3	38,2	9,0	1.551,0	10,0	76,0
90	53,0	38,4	38,4	9,0	1.551,0	10,0	74,0
95	53,0	38,0	37,8	9,0	1.550,0	10,0	74,0
100	54,0	38,5	37,8	9,0	1.550,0	10,0	74,0
Média	54,2	37,6	38,6	8,6	1.550,8	10,0	73,9
Máxima	55,9	38,5	40,0	9,0	1.557,0	10,0	76,0
Mínima	53,0	35,4	37,6	8,0	1.547,0	10,0	73,0
Tempo de aplicação (min)				100			
Total de solução aplicada (g)				1.000			
Taxa de aplicação média (g/min)				10			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 8 - Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 6 (semiperfurado/aquoso)

LOTE Nº6							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)		T (°C)	
20	57			7		63	
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	63,0	36,6	43,0	7,0	1.550,0	12,0	73,0
5	64,5	35,8	40,8	7,0	1.551,0	12,0	61,0
10	64,1	36,0	40,6	7,0	1.555,0	12,0	76,0
15	64,7	36,4	40,4	7,0	1.553,0	12,0	78,0
20	64,9	37,0	41,0	8,0	1.557,0	12,0	85,0
25	64,7	36,4	39,2	8,0	1.550,0	12,0	81,0
30	64,5	36,7	40,2	8,0	1.550,0	12,0	85,0
40	64,8	37,2	39,4	8,0	1.548,0	12,0	81,0
50	64,5	37,5	42,0	8,0	1.550,0	12,0	85,0
Média	64,4	36,6	40,7	7,6	1.551,6	12,0	78,3
Máxima	64,9	37,5	43,0	8,0	1.557,0	12,0	85,0
Mínima	63,0	35,8	39,2	7,0	1.548,0	12,0	61,0
Tempo de aplicação (min)				50			
Total de solução aplicada (g)				500			
Taxa de aplicação média (g/min)				10			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 9 - Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 7 (perfurado/aquoso)

LOTE Nº7							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)	T (°C)		
23,8	64			6	63		
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	63,0	38,5	43,0	6,0	1.550,0	12,0	85,0
5	63,0	40,0	41,8	6,0	1.557,0	12,0	83,0
10	63,4	41,0	43,2	6,0	1.558,0	12,0	83,0
15	63,0	42,0	43,2	6,0	1.556,0	12,0	85,0
20	63,2	42,5	43,8	6,0	1.555,0	12,0	87,0
25	63,9	43,2	44,0	7,0	1.557,0	12,0	87,0
30	62,3	42,1	42,8	7,0	1.559,0	12,0	87,0
40	62,4	41,5	42,0	7,0	1.557,0	12,0	85,0
50	62,1	42,5	42,8	7,0	1.553,0	12,0	87,0
60	61,8	42,2	42,2	7,0	1.555,0	12,0	85,0
65	62,0	42,0	42,0	7,0	1.555,0	12,0	85,0
Média	62,7	41,6	42,8	6,5	1.555,6	12,0	85,4
Máxima	63,9	43,2	44,0	7,0	1.559,0	12,0	87,0
Mínima	61,8	38,5	41,8	6,0	1.550,0	12,0	83,0
Tempo de aplicação (min)				65			
Total de solução aplicada (g)				500			
Taxa de aplicação média (g/min)				8			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

Tabela 10 - Condições utilizadas na etapa de revestimento dos núcleos referentes ao lote Nº 8 (perfurado/aquoso)

LOTE Nº8							
Condições da sala de produção				aquecimento dos núcleos			
T (°C)	Umidade (%UR)			t (min)		T (°C)	
23,2	42			6		63	
Parâmetros do processo							
t (min)	Temperatura			Vel. Bomba (rpm)	Pressão de atomização (mbar)	Velocidade do tambor (rpm)	Fluxo de ar (m³/h)
	entrada (°C)	saída (°C)	produto (°C)				
0	63,0	42,0	43,0	6,0	1.555,0	12,0	83,0
5	63,1	41,5	42,4	6,0	1.557,0	12,0	83,0
10	62,8	41,4	41,6	6,0	1.556,0	12,0	81,0
15	63,8	42,0	42,8	6,0	1.555,0	12,0	83,0
20	63,7	42,4	43,2	6,0	1.555,0	12,0	83,0
25	63,8	42,4	43,4	7,0	1.555,0	12,0	81,0
30	62,4	41,4	40,8	7,0	1.555,0	12,0	83,0
40	62,8	41,8	42,0	7,0	1.555,0	12,0	83,0
50	62,1	42,1	41,2	7,0	1.555,0	12,0	83,0
60	61,9	42,6	43,0	7,0	1.553,0	12,0	81,0
65	61,8	42,3	42,2	7,0	1.554,0	12,0	83,0
68	62,4	42,4	43,0	7,0	1.555,0	12,0	83,0
Média	62,8	42,0	42,4	6,6	1.555,0	12,0	82,5
Máxima	63,8	42,6	43,4	7,0	1.557,0	12,0	83,0
Mínima	61,8	41,4	40,8	6,0	1.553,0	12,0	81,0
Tempo de aplicação (min)				68			
Total de solução aplicada (g)				500			
Taxa de aplicação média (g/min)				7			

Legenda:

T (°C) = temperatura em graus Celsius

Umidade (%UR) = umidade relativa do ar da sala de produção em %

t (min) = tempo em minutos

Vel. Bomba (rpm) = velocidade da bomba peristáltica em rotações por minuto

Pressão de atomização (mbar) = pressão de atomização da pistola em milibar

Velocidade do tambor (rpm) = velocidade do tambor em rotações por minuto

Fluxo de ar (m³/h) = fluxo de ar de secagem em metros cúbicos por hora

3.2.5 Ensaios físico-químicos: avaliação dos comprimidos revestidos

3.2.5.1 Determinação de peso médio e individual

As determinações de peso médio e individual foram efetuadas nos comprimidos revestidos, conforme Farmacopéia Brasileira IV edição, empregando balança digital analítica Mettler-Toledo[®], modelo AB204-S, apresentada na Figura 8.

As determinações foram efetuadas empregando-se 100 unidades de cada um dos oito lotes de comprimidos revestidos. Mesmo número de amostras utilizada no estudo realizado por Pérez-Ramos et al, 2005.

3.2.5.2 Determinação do tempo de desintegração

A determinação do tempo de desintegração foi efetuada nos comprimidos revestidos, utilizando equipamento Erweka[®], modelo ZT-502 (Figura 11), meio de desintegração água a 37°C, empregando metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV edição.

3.2.6 Avaliação dos parâmetros críticos do processo

3.2.6.1 Avaliação do consumo de energia

O consumo de energia foi determinado em todos os testes empregando-se transdutor digital Multi-K 120 Kron[®] acoplado ao equipamento de revestimento LDGS-5 Vector e ao computador Acer modelo Aspire 5100. Esses valores foram coletados em intervalos de, no máximo, 10 minutos durante todo o processo.

A Figura 15 apresenta o transdutor digital Multi-K 120 da marca Kron[®] empregado para a realização das leituras de consumo de energia.

Figura 15 – Transdutor digital Multi-K 120 da marca Kron[®].

3.2.6.2 Avaliação da uniformidade do revestimento

A avaliação da uniformidade do revestimento foi fundamentada nos métodos propostos por Alcorn, Closs, Timko, Rosenberg, Hall e Shatwell (1988) e Smith, Macleod e Fell (2003). Os valores de DL, Da, Db foram utilizados para a avaliação da uniformidade de cor dos núcleos revestidos entre os diferentes lotes. Foram

amostrados 10 comprimidos de cada lote e com eles foi realizada a leitura de cor. Os valores médios de $L^*a^*b^*$ foram utilizados para calcular o ΔE entre os lotes.

A fórmula CIEL^{*}a^{*}b^{*} (CIELAB) foi uma das recomendadas pela CIE (*Commission Internationale de l'Éclairage*) em 1976. Foi também recomendada pelo *Colour Measurement Committee of the Society of Dyers and Colourists* no mesmo ano. A escala $L^*a^*b^*$ é obtida utilizando-se três eixos perpendiculares, nos quais $L^*a^*b^*$ são definidos como:

$$L^* = 116(Y/Y_n)^{1/3} - 16$$

$$a^* = 500[X/X_n]^{1/3} - (Y/Y_n)^{1/3}$$

$$b^* = 200[(Y/Y_n)^{1/3} - (Z/Z_n)^{1/3}] \quad (\text{McDONALD, 1997})$$

Os valores X_n , Y_n e Z_n são os valores de *tristimulus*, para uma fonte de luz e observador padrão, para uma amostra que reflete 100% da luz em todos os comprimentos de onda. A luminosidade da amostra é representada por L^* numa escala de zero, para preto, até 100, para branco (McDONALD, 1997).

O valor de a^* representa a escala que vai do vermelho para o verde e b^* do amarelo para o azul (CHAN; CHAN; HENG, 2001).

Diferenças de cor, representadas por ΔE , podem ser quantificadas pela seguinte equação:

$$\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

As tolerâncias para ΔE na indústria, para efeito de controle de qualidade, costumam variar entre uma e duas unidades de ΔE (McDONALD, 1997). Isso porque o olho humano é capaz de detectar variações de cor correspondentes ao $\Delta E > 1,5$ (CHAN; CHAN; HENG, 2001).

Foram avaliadas amostras de cada lote ao final do processo de revestimento, empregando-se espectrofotômetro Datacolor® 600, segundo os parâmetros descritos no Quadro 6.

Quadro 6 – Parâmetros utilizados no espectrofotômetro Datacolor® 600 para leitura de cor dos núcleos revestidos.

Condições do teste	
Especular	Brilho
Abertura	6,3 mm
Disparos	3
Porcentual de luz ultravioleta	0,0
Fonte de luz	D65 10 Deg *

* simulação da luz natural do dia, conforme MacDonald, 1997

A Figura 16 apresenta o espectrofotômetro Datacolor® 600 utilizado para a realização das medidas de cor.

Figura 16 – Espectrofotômetro Datacolor® 600.

3.2.6.3 Avaliação do rendimento do processo

O rendimento do processo foi calculado empregando a fórmula abaixo:

$$\text{Rendimento teórico} = \frac{\text{Peso médio real final} \times 100}{\text{Peso médio teórico final}}$$

A comparação entre a previsão de ganho de peso e o ganho realmente obtido foi calculada empregando a fórmula acima (ANDERSSON; JOSEFSON; LANGKILDE; WAHLUND, 1999; HO; MULLER; GORDON; KLEINEBUDDE; PEPPER; RADES; SHEN; TADAY; ZEITLER, 2008).

4 Resultados e discussão

4.1 Avaliação da estabilidade do processo de fabricação dos núcleos

A Tabela 11 apresenta os valores obtidos para o peso individual de cada lote de núcleo produzido. Esses valores foram utilizados na determinação da capacidade do processo em escala laboratorial. Tal abordagem permite avaliar a variabilidade dos núcleos produzidos. Considerando que esses núcleos foram submetidos a diferentes processos de revestimento, a reduzida variabilidade de características, tais como peso individual, friabilidade e dureza, deve ser garantida. A FDA (1987) recomenda que os estudos de validação sejam iniciados na etapa de desenvolvimento de produtos e continuem na sua fase comercial. Desse modo, é possível produzir, com elevado nível de segurança, medicamento que atenda às especificações pré-estabelecidas. Nesse sentido, a recomendação da FDA (1987) tem por objetivo identificar e controlar as fontes de variabilidade do processo que possam alterar a qualidade, a segurança e a eficácia do produto.

No presente estudo, a avaliação da variabilidade do processo de produção dos núcleos, no que se refere ao seu peso individual, foi efetuada por meio da determinação do índice de capacidade do processo. A Figura 17 (a), (b), (c) e (d) apresenta, respectivamente, o gráfico de controle, o gráfico de amplitude móvel, o teste de normalidade e o índice de capacidade do processo em estudo. Os resultados indicaram que, para o peso individual e sua amplitude móvel, os lotes dos produtos podem ser considerados sob controle estatístico. Esse resultado indica ausência de causas especiais atuando no processo. Além disso, os dados para o peso individual

apresentaram distribuição normal, de acordo com o teste de Anderson-Darling. No que se refere ao índice de capacidade, o valor de 1,75 estima a probabilidade de ausência de peso individual abaixo do limite de especificação em um milhão de núcleos e a probabilidade de oito núcleos acima do peso individual especificado em cem milhões de núcleos. Tais probabilidades indicam a consistência do processo e, portanto, sua capacidade de produzir núcleos que atendam às especificações pré-estabelecidas. Com relação aos valores normalmente adotados, índices superiores a 1,0 indicam processo capaz. Quanto maior o índice menor a probabilidade de falha do processo (KOTZ; JOHNSON, 2002).

As Tabelas 12, 13 e 14 apresentam os valores obtidos para a dureza, desintegração e friabilidade dos núcleos, respectivamente. O índice de capacidade foi determinado apenas para as características de peso individual e dureza. Os ensaios de friabilidade foram comparados com os valores descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (*United States Pharmacopoeia - USP 31*), que estabelece o valor máximo de 1% para índice de friabilidade como aceitável para a maioria dos produtos. No caso dos ensaios de desintegração, os critérios especificados constam na monografia oficial, para cada produto. No presente trabalho foram utilizados apenas placebos. Dessa maneira, os valores não foram comparados a qualquer critério.

A Figura 18 (a), (b), (c) e (d) apresenta, respectivamente, o gráfico de controle, o gráfico de amplitude móvel, o teste de normalidade e o índice de capacidade do processo em estudo. Os resultados indicaram que, para a dureza e sua amplitude móvel, os lotes dos produtos podem ser considerados sob controle estatístico. Esse resultado, assim como aqueles obtidos para o peso individual, indica ausência de causas especiais atuando no processo. Além disso, os dados para a

dureza apresentaram distribuição normal, de acordo com o teste Anderson-Darling. No que se refere ao índice de capacidade, o valor de 1,29 estima probabilidade de dureza abaixo do limite de especificação de trinta e quatro em um milhão de núcleos e probabilidade de oitenta e dois núcleos com dureza acima do especificado. Tais probabilidades indicam a consistência do processo e, portanto, sua capacidade de produzir núcleos que atendam às especificações pré-estabelecidas. Com relação aos valores normalmente adotados, índices superiores a 1,0 indicam processo capaz. Quanto maior o índice menor a probabilidade de falha do processo (KOTZ; JOHNSON, 2002).

A avaliação do processo no que se refere ao peso individual e à dureza permitiu concluir que o processo é capaz de produzir núcleos que atendam às especificações pré-estabelecidas (índices de capacidade de 1,75 e 1,29, respectivamente, para o peso individual e para a dureza). Dessa forma, os núcleos produzidos nessa etapa podem ser considerados adequados para o revestimento e, portanto, com variabilidade aceitável.

Tabela 11 – Valores relativos ao peso individual (mg) dos núcleos para os lotes A e B.

Lote A												Lote B				
TA0	TA15	TA30	TA45	TA60	TA75	TA90	TA105	TA120	TA135	TA150	TA165	TB0	TB15	TB30	TB45	TB60
254,4	252,8	254,4	249,9	249,1	252,4	252,3	247,1	253,2	248,8	250,3	252,1	251,5	253,7	248,9	252,9	252,1
254,0	254,4	250,7	254,2	249,4	248,0	250,6	251,3	251,6	251,7	253,7	250,0	253,8	254,0	253,5	250,0	250,8
254,8	251,7	251,4	249,0	249,7	249,7	249,0	251,7	251,6	249,2	253,8	252,0	251,3	251,2	251,6	250,1	253,0
256,8	249,0	249,8	252,7	249,2	250,0	249,2	252,5	250,0	247,7	250,9	254,4	253,6	248,4	249,3	252,5	250,0
254,5	253,4	252,4	251,4	253,0	252,4	249,6	248,1	249,6	246,8	249,1	249,0	249,2	252,4	254,0	251,1	249,4
256,1	252,2	254,2	251,9	250,2	249,9	248,8	247,8	252,6	251,8	249,3	253,0	250,8	249,0	253,6	249,3	253,1
254,0	250,9	252,2	253,2	250,5	249,7	250,0	247,6	250,6	247,4	249,0	253,5	253,6	249,0	253,2	249,4	254,1
254,3	254,4	249,7	251,2	249,3	250,8	249,1	248,1	250,6	251,6	250,7	250,5	249,7	253,7	249,7	251,0	250,0
253,3	254,5	252,0	251,3	250,6	249,7	247,7	251,2	250,1	249,2	250,2	252,0	250,5	252,8	250,6	252,3	254,5
255,6	251,8	252,3	247,7	251,4	249,5	251,3	250,3	250,3	253,0	250,6	251,2	249,2	253,6	248,3	249,5	253,6
253,2	251,8	252,5	251,8	250,8	250,0	249,4	247,1	250,0	251,1	253,1	251,0	250,0	250,2	249,9	253,4	249,1
254,3	253,3	250,9	250,6	252,9	252,4	249,8	250,5	253,8	250,9	250,3	253,6	253,7	250,2	252,8	249,5	248,5
253,4	249,0	252,2	249,7	250,1	253,7	249,7	248,0	250,3	248,9	248,0	251,3	250,8	253,5	250,7	251,4	251,5
253,8	253,0	252,0	252,5	250,1	253,8	251,1	248,4	252,6	250,3	251,1	250,8	250,7	250,8	248,8	252,0	254,0
251,3	252,4	247,7	250,6	252,4	253,2	249,1	247,1	250,0	248,9	251,9	251,6	254,3	249,3	251,0	253,0	252,8
253,8	251,2	252,3	250,7	252,2	253,0	251,8	248,0	252,8	251,3	250,8	253,3	249,3	253,2	253,6	247,5	253,3
255,0	254,5	252,6	248,7	253,6	250,6	249,5	247,6	252,2	252,0	250,3	251,0	254,2	252,3	249,6	252,9	253,6
254,2	251,9	251,3	253,7	253,4	250,0	250,0	248,2	249,5	248,8	249,5	250,3	251,3	252,8	251,4	252,4	250,0
255,4	253,3	252,1	251,1	249,1	250,4	250,8	248,4	251,0	248,3	248,1	252,0	250,5	250,6	253,6	249,5	248,5
254,4	253,1	250,1	248,5	250,2	251,8	250,0	250,1	250,2	252,5	250,5	252,6	254,3	251,8	253,8	250,2	253,2

Legenda:

Exemplo: TA15, onde T = tempo; A = lote A e 15 = 15 minutos

a)

b)

c)

d)

Figura 17 - Gráficos de observações individuais e amplitude móvel (a), variabilidade (b), teste de probabilidade normal (c) e capacidade de processo (d) para peso individual dos núcleos. LSL = LIE: limite inferior de especificação; USL = LSE: limite superior de especificação.

Tabela 12 - Valores relativos à dureza (kP) dos núcleos para os lotes A e B.

Lote A												Lote B				
TA0	TA15	TA30	TA45	TA60	TA75	TA90	TA105	TA120	TA135	TA150	TA165	TB0	TB15	TB30	TB45	TB60
11,19	10,44	12,07	11,94	11,19	12,45	12,26	11,88	12,07	10,51	11,19	12,51	10,01	10,26	10,82	8,82	9,57
11,57	12,57	12,76	11,69	11,94	12,38	12,26	11,38	12,07	9,63	11,19	10,26	10,01	10,19	10,76	8,44	10,44
12,51	11,76	12,94	10,94	12,13	13,01	11,13	11,94	10,76	10,26	12,76	10,69	10,76	10,32	9,94	11,13	8,44
10,88	10,63	11,01	11,51	12,19	12,07	11,07	12,13	11,19	10,76	9,38	11,01	9,51	10,94	8,19	9,32	9,38
12,63	9,94	12,32	13,45	12,51	11,69	11,69	11,07	11,51	11,57	10,26	11,26	9,19	9,07	9,26	9,38	11,01
11,32	11,19	13,32	12,94	13,01	11,69	11,88	11,44	10,94	10,57	10,32	12,13	11,07	9,76	9,82	7,75	9,82
11,82	9,94	12,32	12,45	12,01	12,7	12,32	10,51	12,07	9,32	9,94	10,94	9,01	11,57	10,57	10,82	11,32
11,07	10,13	11,07	13,13	11,82	10,26	10,94	11,44	9,51	9,07	10,44	11,19	10,38	10,94	9,82	9,57	9,19
10,88	12,45	13,01	11,76	12,26	11,69	12,82	11,01	10,13	10,69	10,88	10,82	10,82	9,38	10,26	11,07	10,63
10,94	11,19	12,94	11,82	11,57	12,82	10,19	11,19	10,69	10,94	10,69	10,94	8,19	9,76	11,38	10,38	9,19

Legenda:

Exemplo: TA15, onde T = tempo; A = lote A e 15 = 15 minutos

Figura 18 - Gráficos de observações individuais e amplitude móvel (a), variabilidade (b), teste de probabilidade normal (c) e capacidade de processo (d) para dureza dos núcleos. LSL = LIE: limite inferior de especificação; USL = LSE: limite superior de especificação.

A Tabela 13 apresenta os resultados de tempo de desintegração obtidos nos lotes A e B. O tempo máximo de desintegração foi de 280 segundos.

Tabela 13 - Valores relativos ao tempo de desintegração (seg) dos núcleos para os lotes A e B.

Lote A												Lote B				
TA0	TA15	TA30	TA45	TA60	TA75	TA90	TA105	TA120	TA135	TA150	TA165	TB0	TB15	TB30	TB45	TB60
235	190	280	210	190	280	265	205	205	225	185	235	145	145	170	160	220

Legenda:

Exemplo: TA15, onde T = tempo; A = lote A e 15 = 15 minutos

A Tabela 14 apresenta os resultados de índice de friabilidade obtidos para os lotes A e B. Os núcleos de ambos os lotes apresentaram resultado de índice de friabilidade menor do que 0,2% (p/p). A Farmacopéia dos Estados Unidos (USP 31) estabelece o valor de máximo de 1% como aceitável para a maioria dos produtos.

Tabela 14 - Valores relativos ao índice de friabilidade (%) dos núcleos para os lotes A e B.

Lote A												Lote B				
TA0	TA15	TA30	TA45	TA60	TA75	TA90	TA105	TA120	TA135	TA150	TA165	TB0	TB15	TB30	TB45	TB60
0,1363	0,1680	0,1237	0,1452	0,1315	0,1373	0,1384	0,1421	0,1493	0,1439	0,1450	0,1557	0,1840	0,1701	0,1443	0,1900	0,1836

Legenda:

Exemplo: TA15, onde T = tempo; A = lote A e 15 = 15 minutos

4.2 Avaliação do processo de revestimento e dos comprimidos revestidos

Nessa etapa do estudo, foram avaliados parâmetros do processo de revestimento, tais como a uniformidade de cor entre os lotes, o tempo de processo e o consumo de energia. Os núcleos revestidos também foram avaliados com relação ao peso médio final e, conseqüentemente, ao rendimento do processo.

4.2.1 Avaliação da uniformidade de cor do processo de revestimento

A Tabela 15 apresenta os valores de L, a e b para a amostra final de cada lote de comprimidos revestidos.

Tabela 15 - Valores de L, a, b no ensaio para a avaliação da uniformidade de cor na etapa de revestimento dos núcleos, empregando equipamento perfurado e semiperfurado, ao final de cada ensaio.

Ensaio		L	a	b
1	amostra final	58,66	-46,39	10,89
2	amostra final	58,91	-46,41	10,87
3	amostra final	59,89	-47,58	10,59
4	amostra final	59,78	-48,38	12,02
5	amostra final	58,74	-47,17	11,39
6	amostra final	60,09	-48,54	10,53
7	amostra final	59,02	-47,87	10,62
8	amostra final	60,13	-48,05	11,37

$$L = 116(Y/Y_n)^{1/3} - 16$$

$$a = 500[(X/X_n)^{1/3} - (Y/Y_n)^{1/3}]$$

$$b = 200[(Y/Y_n)^{1/3} - (Z/Z_n)^{1/3}] \quad (\text{McDONALD, 1997})$$

A Tabela 16 apresenta os valores de ΔE entre todos os lotes de comprimidos revestidos (lotes 1 a 8). Os valores obtidos foram próximos a 2, indicando reduzida variação de cor entre os lotes. Entretanto, essa variação de cor detectada pelo equipamento não pôde ser verificada visualmente, como ilustra a Figura 19.

Tabela 16 – Valores de ΔE entre os oito lotes de comprimidos revestidos produzidos.

		LOTES							
		1	2	3	4	5	6	7	8
LOTES	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	0,3	-	-	-	-	-	-	-
	3	1,7	1,6	-	-	-	-	-	-
	4	2,5	2,4	1,6	-	-	-	-	-
	5	0,9	0,9	1,5	1,7	-	-	-	-
	6	2,6	2,5	1,0	1,5	2,1	-	-	-
	7	1,5	1,5	0,9	1,7	1,1	1,3	-	-
	8	2,3	2,1	0,9	0,8	1,6	1,0	1,4	-

Figura 19 – Fotografia dos comprimidos revestidos, lotes 1-8, obtida em resolução de 7,2 megapixels e qualidade de impressão de 600 dpi.

4.2.2 Avaliação do tempo, do consumo de energia, do peso médio e do rendimento do processo na etapa de revestimento

4.2.2.1 Tempo de Processo

A Tabela 17 apresenta o teste de significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste, referentes ao modelo selecionado no ensaio, para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para a seguinte variável dependente ou resposta: *tempo do processo*.

Houve significância estatística (valor $p=0,001$) para o tipo de solvente utilizado (aquoso ou orgânico). Esse valor indicou que o tempo de processo é significativamente influenciado pelo tipo de solvente. Da mesma forma, o tipo de equipamento (perfurado e semiperfurado) influenciou de forma significativa ($p=0,010$) o

tempo de processo (Tabela 17). Porém, a interação dos fatores (solvente e equipamento) não foi estatisticamente significativa ($p=0,494$).

De forma semelhante, Nutan et al (2005) avaliaram a caracterização e a otimização do processo de revestimento de material multiparticulado. Nesse estudo, os autores trabalharam com um desenho de experimento do tipo Box-Behnken, em três níveis e três fatores, avaliando o ganho de peso, a concentração de plastificante e a temperatura de cura como variáveis independentes. Estudo semelhante também foi efetuado por Vaithiyalingam e Khan (2002) para investigar efeitos de processo, formulação, ganho de peso, tempo de cura e liberação do fármaco em péletes inertes revestidos com Verapamil HCl.

Outros estudos, como o realizado por Hamed et al (2001), também utilizaram ferramentas estatísticas, como a metodologia de superfície de resposta e otimização de resposta múltipla, para prever a formulação que resultará em determinado perfil de dissolução.

Tabela 17 - Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *tempo do processo*.

Termos	Efeito	Coef	SE Coef	T	P
Constantes		75,125	1,495	50,26	0,000
Solvente	28,750	14,375	1,495	9,62	0,001
Equipamento	-13,750	-6,875	1,495	-4,60	0,010
Solvente x equipamento	-2,250	-1,125	1,495	-0,75	0,494

S = 4,22788 PRESS = 286

R-Sq = 96,62% R-Sq(pred) = 86,46% R-Sq(adj) = 94,08%

Coef.: coeficientes; SE Coef.: desvio padrão dos coeficientes; p: nível de significância; T: estatística T (teste T) - Coef./SE Coef.

Índices de ajuste do modelo: R-Sq (coeficiente de determinação), R-Sq(adj) (coeficiente de determinação ajustado); R-Sq (pred) (coeficiente de determinação de previsão do modelo ajustado); S: desvio padrão; PRESS: previsão do quadrado da soma dos erros.

A Tabela 18 apresenta a análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *tempo do processo*.

De maneira semelhante, Souza et al (2002) utilizaram ANOVA para analisar a influência da composição de péletes no perfil de dissolução dos fármacos. Nesse caso, ANOVA foi aplicada para identificação dos fatores que afetam as respostas, assim como as relações entre elas.

O resultado $p > 0,05$ para *interações*, por sua vez, mostra que não há interação entre as variáveis solvente e equipamento.

Tabela 18 - Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *tempo do processo*.

Fonte	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Efeito principal	2	2.031,25	2.031,25	1.015,62	56,82	0,001
Interações	1	10,12	10,12	10,12	0,57	0,494
Erro residual	4	71,50	71,50	17,87		
Erro puro	4	71,50	71,50	17,88		
Total	7	2.112,87				

DF: grau de liberdade; Seq SS: soma dos quadrados; Adj SS: soma dos quadrados ajustados; F: estatística F (teste F); Adj. MS: média quadrática ajustada; P: nível de significância.

A Figura 20 apresenta os efeitos principais (solvente e equipamento) para a resposta *tempo de processo*. Nessa figura pode-se observar que a combinação que apresentou o menor tempo de processo foi solvente aquoso com equipamento semiperfurado, enquanto que a combinação solvente orgânico com equipamento perfurado apresentou maior tempo de processo.

Figura 20 - Gráfico dos efeitos principais (solvente e equipamento) para a resposta *tempo de processo*.

4.2.2.2 Consumo de energia

A Tabela 19 apresenta os valores totais de consumo de energia, medidos em Kw, durante a etapa de revestimento dos núcleos.

Tabela 19 – Consumo de energia total, em Kw, para os lotes 1-8 durante a etapa de revestimento dos núcleos.

	Lotes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Consumo de energia total</i>	3,213	3,135	2,756	3,824	3,869	2,760	3,163	3,300
Lote 1 - semiperfurado/orgânico	Lote 5 - perfurado/orgânico							
Lote 2 - semiperfurado/orgânico	Lote 6 - semiperfurado/aquoso							
Lote 3 - semiperfurado/aquoso	Lote 7 - perfurado/aquoso							
Lote 4 - perfurado/orgânico	Lote 8 - perfurado/aquoso							

Quando calculados os consumos de energia médios para cada tipo de combinação equipamento/solvente, se obtém os valores apresentados na Tabela 20. Se for considerado o maior deles como 100%, e divididos os valores dos demais por esse, será possível calcular a redução de consumo de energia proveniente do uso das outras combinações.

Tabela 20 – Comparativo de consumo de energia médio, em KW, das diferentes combinações de equipamento e solvente

Tipo de equipamento / solvente	Consumo de energia médio (kw)	%	Redução de consumo, em %
Totalmente perfurado/orgânico	3,8465	100,0	
Totalmente perfurado/aquoso	3,2315	84,0	16,0
Semiperfurado/orgânico	3,1740	82,5	17,5
Semiperfurado/aquoso	2,7580	71,7	28,3

A Figura 21 apresenta o gráfico referente ao consumo de energia durante a etapa de revestimento dos núcleos. Verifica-se que o consumo de energia varia de maneira similar entre todos os lotes. Mas o que acaba por determinar as diferenças entre cada lote é o tempo de processo. Quanto maior o tempo de processo, maior o consumo de energia.

Figura 21 – Gráfico de consumo de energia, em Kw, em função do tempo, em minutos, para os lotes 1-8 durante a etapa de revestimento dos núcleos.

A Tabela 21 apresenta o teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste, referentes ao modelo selecionado no ensaio, para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *consumo de energia*.

Os resultados, valores de $p < 0,05$ para solvente e equipamento, mostram que as variáveis solvente, aquoso ou orgânico, e tipo de equipamento, perfurado e

semiperfurado, provocam diferenças significativas no consumo de energia. Isso significa que o consumo de energia depende de equipamento semiperfurado ou totalmente perfurado e de solvente aquoso ou orgânico.

Tabela 21 - Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *consumo de energia*.

Termos	Efeito	Coef	SE Coef	T	P
Constantes		3,2525	0,02050	158,66	0,000
Solvente	0,5155	0,2578	0,02050	12,57	0,000
Equipamento	-0,5730	-0,2865	0,02050	-13,98	0,000
Solvente x equipamento	-0,0995	-0,0498	0,02050	-2,43	0,072
S = 0,0579806 PRESS = 0,053788					

R-Sq = 98,90% R-Sq(pred) = 95,60% R-Sq(adj) = 98,07%

Coef.: coeficientes; SE Coef.: desvio padrão dos coeficientes; p: nível de significância; T: estatística T (teste T)-Coef./SE Coef.

Índices de ajuste do modelo: R-Sq (coeficiente de determinação), R-Sq(adj) (coeficiente de determinação ajustado); R-Sq (pred) (coeficiente de determinação de previsão do modelo ajustado); S: desvio padrão; PRESS: previsão do quadrado da soma dos erros.

A Tabela 22 apresenta a análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão dos dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solvente orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *consumo de energia*.

O resultado $p > 0,05$ para *interações*, por sua vez, mostra que não há interação entre as variáveis solvente e equipamento.

Tabela 22 - Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *consumo de energia*.

Fonte	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Efeito principal	2	1,18814	1,18814	0,594069	176,71	0,000
Interações	1	0,01980	0,01980	0,019801	5,89	0,072
Erro Residual	4	0,01345	0,01345	0,003362		
Erro puro	4	0,01345	0,01345	0,003362		
Total	7	1,22139				

DF: grau de liberdade; Seq SS: soma dos quadrados; Adj SS: soma dos quadrados ajustados; F: estatística F (teste F); Adj. MS: média quadrática ajustada; P: nível de significância.

A Figura 22 apresenta os efeitos principais (solvente e equipamento) para a resposta *consumo de energia*. Nessa figura pode-se observar que a combinação que apresentou o menor consumo de energia foi solvente aquoso com equipamento semiperfurado, enquanto que a combinação solvente orgânico com equipamento perfurado apresentou maior consumo de energia.

Figura 22 - Gráfico dos efeitos principais (solvente e equipamento) para a resposta *consumo de energia*.

Esses resultados evidenciam a relação entre tempo de processo e consumo de energia discutida anteriormente.

4.2.2.3 Equipamento *versus* tempo de processo *versus* consumo de energia

A diferença de conceito de cada um dos equipamentos poderia explicar os resultados referentes ao tempo de processo e, conseqüentemente, do consumo de energia observados. O fluxo de ar no equipamento semiperfurado, conforme mostra a Figura 4, mantém-se, durante todo o tempo de processo, direcionado somente ao leito de comprimidos, o que garante melhor aproveitamento do ar de entrada, com menor perda de calor. Com isso, quando se comparam os parâmetros utilizados nos testes, Tabelas 3-10, é possível observar que a taxa de aplicação média utilizada no equipamento semiperfurado é sempre maior que àquela utilizada no equipamento totalmente perfurado, para o mesmo solvente. Isso está fundamentado no fato de que o equipamento semiperfurado apresenta melhor aproveitamento do calor. Desse modo, é possível manter a temperatura dos núcleos empregando taxa de aplicação mais alta, fluxo de ar mais baixo e temperatura de ar de entrada igual à usada no equipamento totalmente perfurado.

Assim, comparando os tempos de processo em lotes produzidos com o mesmo solvente, nos dois tipos de equipamento, observa-se tempo menor de processo no equipamento semiperfurado. Conseqüentemente, o consumo de energia utilizando equipamento semiperfurado é menor, para quaisquer dos solventes estudados.

4.2.2.4 Peso médio e desvio padrão dos comprimidos revestidos

A Tabela 23 apresenta os valores de peso médio e desvio padrão para os lotes 1-8 de comprimidos revestidos.

Diversos autores utilizam a variação de peso dos comprimidos revestidos como indicador da uniformidade do processo (TOBISKA; KLEINEBUDDE, 2001). Os resultados de desvio padrão indicam adequada uniformidade de revestimento para cada um dos lotes produzidos.

Tabela 23 – Peso médio (mg) e desvio padrão para os lotes 1-8 de núcleos revestidos.

	Lotes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Peso médio (mg)</i>	256,4	257,0	257,3	258,2	256,2	256,5	256,1	256,2
<i>Desvio padrão</i>	2,0	1,9	1,7	2,1	2,2	2,2	1,9	1,9

A Tabela 24 apresenta o teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste, referentes ao modelo selecionado no ensaio, para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *peso médio*.

Os resultados, valores de $p > 0,05$ para solvente e equipamento, mostram que as variáveis solvente, aquoso ou orgânico, e tipo de equipamento, perfurado e semiperfurado, não provocam impactos significativos no peso médio. Isso significa que o peso médio dos comprimidos revestidos independe de equipamento semiperfurado ou perfurado e de solvente aquoso ou orgânico.

Tabela 24 - Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *peso médio*.

Termos	Efeito	Coef	SE Coef	T	P
Constantes		256,300	0,3771	679,70	0,000
Solvente	0,750	0,375	0,3771	0,99	0,376
Equipamento	1,350	0,675	0,3771	1,79	0,148
Solvente x equipamento	-1,000	-0,500	0,3771	-1,33	0,255

S = 1,06654 PRESS = 18,2

R-Sq = 59,81% R-Sq(pred) = 0,00% R-Sq(adj) = 29,66%

Coef.: coeficientes; SE Coef.: desvio padrão dos coeficientes; p: nível de significância; T: estatística T (teste T)-Coef./SE Coef.

Índices de ajuste do modelo: R-Sq (coeficiente de determinação), R-Sq(adj) (coeficiente de determinação ajustado); R-Sq (pred) (coeficiente de determinação de previsão do modelo ajustado); S: desvio padrão; PRESS: previsão do quadrado da soma dos erros.

A Tabela 25 apresenta a análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *peso médio*.

O resultado $p > 0,05$ para *interações*, por sua vez, mostra que não há interação entre a variável solvente e equipamento interferindo no peso médio dos comprimidos.

Tabela 25 - Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *peso médio*.

Fonte	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Efeito principal	2	4,770	4,770	2,385	2,10	0,238
Interações	1	2,000	2,000	2,000	1,76	0,255
Erro residual	4	4,550	4,550	1,138		
Erro puro	4	4,550	4,550	1,138		
Total	7	11,320				

DF: grau de liberdade; Seq SS: soma dos quadrados; Adj SS: soma dos quadrados ajustados; F: estatística F (teste F); Adj. MS: média quadrática ajustada; P: nível de significância.

4.2.2.5 Rendimento do processo de revestimento

A Tabela 26 apresenta os valores de peso médio real e teórico dos núcleos revestidos. Para o cálculo do peso médio teórico, são acrescidos 3% ao peso do núcleo. Esse acréscimo, decorrente da película de revestimento, pode ser calculado da seguinte forma: $250 \text{ mg} + 3\% = 257,5 \text{ mg}$.

Esse índice calculado verifica a perda de dispersão de revestimento para as mangueiras e tubulações do equipamento e, conseqüentemente, estima o quanto de dispersão é recomendado, em excesso, para compensar essas perdas nos próximos lotes.

Considerando o peso médio real dos comprimidos revestidos e o teórico, foram obtidos excelentes resultados de rendimento de processo, conforme valores apresentados na Tabela 26. Esses resultados indicam ainda que, para esse equipamento utilizado nos testes, não seria necessário preparar dispersão em excesso para compensar perdas no sistema.

Tabela 26 – Peso médio real e teórico dos núcleos revestidos, em mg, e rendimento teórico, em %, dos lotes 1 a 8 na etapa de revestimento dos núcleos, levando-se em conta somente o peso teórico dos núcleos.

	Lotes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Peso médio real dos núcleos revestidos (mg)	256,4	257,0	257,3	258,2	256,2	256,5	256,1	256,2
Peso médio teórico dos núcleos revestidos (mg)	257,5	257,5	257,5	257,5	257,5	257,5	257,5	257,5
Rendimento real (%)	99,6	99,8	100,0	100,0	99,2	99,7	98,8	99,1

A Tabela 27 apresenta o teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste, referentes ao modelo selecionado no ensaio, para avaliação da

uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *rendimento*.

Os resultados, valores de $p > 0,05$ para solvente e equipamento, mostram que as variáveis solvente, aquoso ou orgânico, e tipo de equipamento, perfurado e semiperfurado, não provocam impactos significativos no rendimento do processo. Dessa maneira, o rendimento do processo independe do tipo do equipamento (semiperfurado ou perfurado) e do solvente (aquoso ou orgânico).

Tabela 27 - Teste para significância dos coeficientes de regressão e índices de ajuste do modelo selecionado no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *rendimento*.

Termos	Efeito	Coef	SE Coef	T	P
Constantes		67,000	4,576	14,64	0,000
Solvente	11,000	5,500	4,576	1,20	0,296
Equipamento	14,000	7,000	4,576	1,53	0,201
Solvente x equipamento	-12,000	-6,000	4,576	-1,31	0,260

S = 12,9422 PRESS = 2680

R-Sq = 57,91% R-Sq(pred) = 0,00% R-Sq(adj) = 26,35%

Coef.: coeficientes; SE Coef.: desvio padrão dos coeficientes; p: nível de significância; T: estatística T (teste T)-Coef./SE Coef.

Índices de ajuste do modelo: R-Sq (coeficiente de determinação), R-Sq(adj) (coeficiente de determinação ajustado); R-Sq (pred) coeficiente de determinação de previsão do modelo ajustado); S: desvio padrão; PRESS: previsão do quadrado da soma dos erros.

A Tabela 28 apresenta a análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *rendimento*.

O resultado $p > 0,05$ para *interações*, por sua vez, demonstra que não há interação entre a variável solvente e equipamento agindo sobre o rendimento do processo de revestimento.

Tabela 28 - Análise de variância (ANOVA) para testar a significância da regressão para os dados obtidos no ensaio para avaliação da uniformidade do revestimento de núcleos empregando solventes orgânico e aquoso e equipamentos perfurado e semiperfurado para *rendimento*.

Fonte	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Efeito principal	2	634,0	634,0	317,0	1,89	0,264
Interações	1	288,0	288,0	288,0	1,72	0,260
Erro residual	4	670,0	670,0	167,5		
Erro puro	4	670,0	670,0	167,5		
Total	7	1.592,0				

DF: grau de liberdade; Seq SS: soma dos quadrados; Adj SS: soma dos quadrados ajustados; F: estatística F (teste F); Adj. MS: média quadrática ajustada; P: nível de significância.

5 Conclusões

5.1 Variabilidade das características físicas dos núcleos

O processo de fabricação foi considerado capaz de produzir núcleos dentro da faixa especificada. Os índices de capacidade foram 1,75 e 1,29, respectivamente, para peso individual e dureza dos núcleos.

5.2 Tempo de processo e consumo de energia

O processo empregando solvente aquoso e tambor semiperfurado apresentou maior eficiência no revestimento dos núcleos no que se refere ao tempo de processo e ao consumo de energia.

Os processos empregando tambor semiperfurado e solvente orgânico, tambor totalmente perfurado e solvente aquoso e tambor totalmente perfurado e solvente orgânico apresentaram, respectivamente, a segunda, a terceira e a quarta posições em eficiência no revestimento dos núcleos no que se refere ao tempo de processo e ao consumo de energia.

5.3 Rendimento do processo

Em relação ao rendimento do processo e ao peso médio final dos comprimidos revestidos, o tipo de equipamento e o solvente utilizado não provocaram diferenças significativas nas respostas obtidas.

6 Referências

ALCORN, G. J.; CLOSS, G. H.; TIMKO, R. J.; ROSEMBERG, H. A.; HALL, J.; SHATWELL, J. Comparison of coating efficiency between a Vector Hi-coater and a Manesty Accela-cota. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.14, n.12, p.1699-1711, 1988.

ANDERSSON, N. M.; JOSEFSON, M.; LANGKILDE, F. W.; WAHLUND, K. G. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.20, n.1-2, p.27-37, 1999.

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

AHMED, I.S. Effect of simulated gastrointestinal conditions on drug release from pectin/ethylcellulose as film coating for drug delivery to the colon. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.31, p.465-470, 2005.

BANCROFT, T.A. On biases in estimation due to the use of preliminary testes of significance. *The Annals of Mathematical Statistics*, v.15, n.2, p.190-204, 1944.

BANDO, H.; MCGINITY, J. W. Physicochemical properties of enteric films prepared from aqueous dispersions and organic solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 313, p.43-48, 2006.

BAUER, K. H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H. P.; ROTHGANG, G. **Coated Pharmaceutical Dosage Forms**. 2.ed. Florida: CRC Press, 1998. 280 p.

BOLTON, S.; BOM, C. **Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications**. New York: Marcel Dekker, 2004. 755 p.

BOSE, S.; BOGNER, R.H. Solventless pharmaceutical coating process: a review. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.12, n.2, p.115-131, 2007.

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

CASTELLANOS, G. E.; IRAIZOZ COLARTE, A.; LARA SAMPEDRO, J. L.; BATAILLE, B. Subcoating with Kollidon VA64 as water barrier in a new combined native dextran/HPMC-cetyl alcohol controlled release tablet. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.69, n.1, p.303-311, 2008.

CEREA, M.; ZHENG, W.; YOUNG, C. R.; MCGINITY, J. W. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 279, p.127-139, 2004.

CHAN, L. W.; CHAN, W. Y.; HENG, P. W. S. An improved method for the measurement of colour uniformity in pellet coating. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 213, p. 63-74, 2001.

CHEN, B. H.; LEE, D. J. Slow release of drug through deformed coating film: effects of morphology and drug diffusivity in the coating film. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.90, n.10, p.1478-1496, 2001.

CHOI, M. Applications of Process Thermodynamics in Pharmaceutical Coating. *Tablets & Capsules*, v.5, n.3 , p.12-24, 2007.

ENDE, M. T.; BERCHIELLI, A. A thermodynamic model for organic and aqueous tablet film coating. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.10, n.1, p.47-58, 2005.

FADDA, H. M.; HERNANDEZ, M. C.; MARGETSON, D. N.; MCALLISTER, S. M.; BASIT, A. W.; BROCHINNI, S.; SUÁREZ, N. The molecular interactions that influence the plasticizer dependent dissolution of acrylic polymer films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, published online in Wiley Interscience (www.interscience.wiley.com), DOI 10.1002/jps.21292, 2007.

FAN, T. Y.; WEI, S. L.; YAN, W. W.; CHEN, D. B.; LI, J. An investigation of pulsatile release tablets with ethylcellulose and Eudragit L as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets. *Journal of Controlled Release*, n.77, p.245-251, 2001.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988, pt.1. v.1.1., v.1.4.1-2.,v.1.5.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Process Validation **Guidelines on General Principles of Process Validation**. Disponível em: <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/pv.htm>. Acesso em: 18 outubro 2007.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval (CPG7132c.08)**. Disponível em: http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg490-100.html. Acesso em: 18 outubro 2007.

FDA. U.S. Food and Drug Administration - **Guidance for Industry- SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms - Manufacturing Equipment Addendum**. Disponível em: <http://www.fda.gov/Cder/guidance/1721fnl.pdf>. Acesso em 09 maio 2008.

FDA. U.S. Food and Drug Administration - Process Analytical Technology (PAT) Initiative. Disponível em: <http://www.fda.gov/Cder/OPS/PAT.htm>. Acesso em 09 maio 2008.

FELTON, L. A., Characterization of coating systems. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.4, artigo 112, 2007.

FELTON, L. A.; PERRY, W. L. A novel technique to quantify film-tablet interfacial thickness. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.7, n.1, p.43-47, 2002.

FELTON, L. A.; MCGINITY, J. W. Influence of insoluble excipients on film coating systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, V.28, n.3, p.225-243, 2002.

FERREIRA, A.B.H. **Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa**. São Paulo: Positivo, 2004, 2120 p.

FINI, A.; BERGAMANTE, V.; CESCHEL, G. C.; RONCHI, C.; de MORAES, C. A. Fast dispersible/ slow releasing ibuprofen tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.69, n.1, p.335-341, 2008.

FLISYUK, E. V. A comparative analysis of equipment for coating tablets. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v.38, n.10, p. 558-561, 2004.

FULZELE, S. V.; SATTURWAR, P. M.; DORLE, A. K. Polymerized rosin: novel film forming polymer for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v.249, p.175-184, 2002.

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

GOOLE, J.; DELEUZE, Ph.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. New levodopa sustained-release floating minitables coated with insoluble acrylic polymer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n. 68, p. 310-318, 2007.

HAN, C.P. Effect of testing normality on estimating process capability indices. *Quality Engineering*, v.18, n.3, p.391-395, 2006.

HEUVEL, E. R.; ION, R. A. Capability indices and the proportion of nonconforming items. *Quality Engineering*, v.15, n.3, p.427-439, 2003.

HEINAMAKI, J; LEHTOLA, V. M.; NIKUPAAVO, P.; YLIRUUSI, J. K. The mechanical and moisture permeability properties of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose coating systems plasticized with polyethylene glycol. *International Journal of Pharmaceutics*, v.112, p.191-196, 1994.

HO, L.; MULLER, R.; GORDON, K. C.; KLEINEBUDE, P.; PEPPER, M.; RADES, T.; SHEN, Y.; TADAY, P. F.; ZEITLER, J. A. Applications of terahertz pulsed imaging to sustained-release tablet film coating quality assessment and dissolution performance. *Journal of controlled release*, n.127, p. 79-87, 2008.

INTERNATIONAL ENERGY INITIATIVE. Disponível em: <http://www.ieiglobal.org/>. Acesso em: 09 maio 2008.

JEONG, S. H.; PARK, K. Development of sustained release fast-disintegrating tablets using various polymer-coated ion-exchange resin complexes. *International Journal of Pharmaceutics*, n.353, p.195-204, 2007.

KAUFFMAN, J. F.; DELLIBOVI, M.; CUNNINGHAM, C. R. Raman spectroscopy of coated pharmaceutical tablets and physical models for multivariate calibration to tablet coating thickness. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.43, p.39-48, 2007.

KHAN, H.; FELL, J. T.; MACLEOD, G. S. Formulation and processing factors influencing the adhesion of film coats to tablet cores. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.10, n.1, p.127-131, 2005.

KHAN, H; FELL, J. T.; MACLEOD, G. S. The influence of additives on the spreading coefficient and adhesion of a film coating formulation to a model tablet surface. *International Journal of Pharmaceutics*, v.227, n.1-2, p.113-119, 2001.

KABLITZ, C. D.; URBANETZ, N. A. Characterization of the film formation of the dry coating process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n.67, p.449-457, 2007.

KOTZ, S.; JOHNSON, N.L. Process capability indices: a review. *J. Quality Technology*, v.34, p.2-53, 2002.

KROGARS, K.; ANTIKAINEN, O.; HEINAMAKI, J.; LAITINEN, N.; YLIRUUSI, J. Tablet film-coating with amylase-rich maize starch. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.17, p.23-30, 2002.

KWOK, T. S. H.; SUNDERLAND, B. V.; HENG, P. W. S. An investigation on the influence of a vinyl pyrrolidone/vinyl acetate copolymer on the moisture permeation, mechanical and adhesive properties of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose film coatings. *Chem. Pharm. Bull.*, v.52, n.7, p.790-796, 2004.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 2º ed. São Paulo: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.2, p.599-649.

LAI, X.; SUN, C.; TIAN, H.; ZHAO, W.; GAO, L. Evaluation of poly(styrene-alt-maleic anhydride)-ethanol as enteric coating material. *International Journal of Pharmaceutics*, n.352, p.66-73, 2007.

LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. *Journal of Controlled Release*, v.99, p.1-13, 2004.

LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Polymer blends used for the coating of multiparticulates: comparison of aqueous and organic coating techniques. *Pharmaceutical Research*, v.21, n.5, p.882-890, 2004.

LEVY, P.S.; LEMESHOW, S. **Sampling of Populations: Methods and Applications**. 3^o ed. New York: Wiley-Interscience, 1999. 568 p.

LIN, H.; SHEEN, G. Practical implementation of the capability index Cpk based on the control chart data. *Quality Engineering*, v.17, p.371-390, 2005.

MADAMBA, M. C.; MULLETT, W. M.; DEBNATH, S. KWONG, E. Characterization of tablet film coating using a laser-induced breakdown spectroscopic technique. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.4, artigo 103, 2007.

MCDONALD, R. **Colour Physics for Industry**. 2^o ed. West Yorkshire: Staples Printers Rochester Ltd., 1997. p. 111.

MENJOGE, A. R.; KULKARNI, M. G. Blends of reverse enteric polymer with enteric and pH-independent polymers: mechanistic investigations for tailoring drug release. *Biomacromolecules*, v.8, n.1, p.240-251, 2007.

MISSAGHI, S.; FASSIHI, R. A novel approach in the assessment of polymeric film formation and film adhesion on different pharmaceutical solid substrates. *AAPS PharmSciTech*, v.5, n.2, artigo 29, 2004.

MONTGOMERY, D. C. **Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade**. 4º ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004. 513p.

MOWERY, M. D.; SING, R.; KIRSCH, J.; RAZAGHI, A.; BÉCHARD, S.; REED, R. A. Rapid at-line analysis of coating thickness and uniformity on tablets using laser induced breakdown spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.28, p.935-943, 2002.

MUELLER, R., KLEINEBUDDE, P. Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up. *Powder Technology*, v. 173, n.1, p.51-58, 2007.

MUELLER, R., KLEINEBUDDE, P. Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.1, artigo 3, 2007.

NIAZI, S.K. **Handbook of Pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products**. Boca Raton: CRC Press, 2004, 289 p.

NIGRIS, F. Some Advantages of Non-Perforated Coating Pans. *Tablets & Capsules*, v.5, n.3, p.40-43, 2007.

NUTAN, M. T.; SOLIMAN, M. S.; TAHA, E. I.; KHAN, M. A. Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads coated with starch acetate. *International Journal of Pharmaceutics*, v.294, n.1-2, p.89-101, 2005.

NYAMWEYA, N.; MEHTA, K. A.; HOAG, S. W. Characterization of the interactions between polymethacrylate-based aqueous polymeric dispersions and aluminum lakes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.90, n.12, p.1937-1947, 2001.

OHMORI, S.; OHNO, Y.; MAKINO, T.; KASHIHARA, T. Development and evaluation of the tablets coated with the novel formulation termed thin-layer sugarless coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, v.278, p.459-469, 2004.

PAGE, S.; BAUMANN, K. H.; KLEINEBUDDE, P. Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater, part 1: Development of the model. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.2, artigo 42, 2006.

PAGE, S.; BAUMANN, K. H.; KLEINEBUDDE, P. Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater, part 2: Application of the model. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.2, artigo 43, 2006.

PAL, S. Evaluation of nonnormal process capability indices using generalized lambda distribution. *Quality Engineering*, v.17, n.1, p.77-85, 2004.

PANDEY, P.; KATAKDAUNDE, M.; TURTON, R. Modeling weight variability in a pan coating process using Monte Carlo simulations. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.4, artigo 83, 2006.

PANDEY, P.; TURTON, R. Movement of different-shaped particles in a pan-coating device using novel video-imaging techniques. *AAPS PharmSciTech*, v.6, n.2, artigo 34, 2005.

PANDEY, P.; TURTON, R.; JOSHI, N.; HAMMERMAN, E.; ERGUN, J. Scale-up of a pan-coating process. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.4, artigo 102, 2006.

PEARN, W.; LIN, P. Testing process performance based on capability index Cpk with critical values. *Computers & Industrial Engineering*, v.47, p.351-369, 2004.

PEARN, W.; LIN, P.; CHANG, Y.; WU, C. W. Quality yield measure for process with asymmetric tolerances. *IIE Transactions*, v.38, n.8, p.619-633, 2006.

PEARNCLOB, N.; BODMEIER, R. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit® RS, ethylcellulose and shellac. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n.56, p.363-369, 2003.

PÉREZ-RAMOS, J. D.; FINDLAY, W. P.; PECK, G.; MORRIS, K. R. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements. *AAPS PharmSciTech*, v.6, n.1, artigo 20, 2005.

PETEREIT, H. U.; WEISBROD, W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.47, n.1, p.15-25, 1999.

PORTER, S. C. Continuous Film Coating Processes: a review. *Tablets & Capsules*, v.5, n.3, p.26-39, 2007.

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

RAMIREZ, B.; RUNGER, G. Quantitative techniques to evaluate process stability. *Quality Engineering*, v.18, n.1, p.53-68, 2006.

RAMOS, A. W. *Uma contribuição aos estudos de capacidade de máquina*. São Paulo, 1999. 298p. Tese de Doutorado – Escola Politécnica – Universidade de São Paulo.

REGE, B. D.; GAWEL, J. G.; KOU, J. H. Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments. *International Journal of Pharmaceutics*, V.237, n.1-2, p.87-94, 2002.

ROWE, R. C. Film/tablet adhesion, film thickness, internal stresses and bridging of the intagliations- A unified model with practical implications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.30, n.3-4, p.236-239, 2007.

RUOTSALAINEN, M; HEINAMAKI, J.; RANTANEN, J. Development of an Automation System for a Tablet Coater. *AAPS PharmSciTech*, v.3, n.2, artigo 14, 2002.

RUOTSALAINEN, M; HEINAMAKI, J.; LAITINEN, N; YLIRUUSI, J. A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.56, n.3, p.381-388, 2003.

RUOTSALAINEN, M; HEINAMAKI, J.;TAIPALE, K.;YLIRUUSI, J. Influence of the aqueous film coating process on the properties and stability of tablets containing a moisture-labile drug. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.8, n.4, p.443-451, 2003.

SANGALLI, M. E.; MARONI, A.; FOPPOLI, A.; ZEMA, L.; GIORDANO, F.; GAZZANIGA, A. Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: a study on process parameters and in vitro performances. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.22, p.469-476, 2004.

SAKATA, Y.; SHIRAISHI, S.; OTSUKA, M. A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, v.317, p.120-126, 2006.

SAUER, D.; ZHENG, W.; COOTS, L. B.; MCGINITY, J. W. Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit® L 100-55. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n.67, p.464-475, 2007.

SEITAVUOPIO, P.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J. Tablet surface characterization by various imaging techniques. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.59, n.2, p.351-358, 2005.

SEITAVUOPIO, P.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J. Use of roughness maps in visualization of surfaces. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.59, p.351-358, 2005.

SEITAVUOPIO, P.; HEINAMAKI, J.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J. Monitoring tablet surface roughness during the film coating process. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.2, article 31, 2006.

SHINETSU. Technical publication: **Pharmacoat** - tablet coating in an aqueous system: catálogo. Tóquio, 1975.

SIEPMANN, F.; WAHLE, C.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; SIEPMANN, J. pH-sensitive film coatings: towards a better understanding and facilitated optimization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n. 68, p.2-10, 2008.

SIEPMANN, F.; HOFFMANN, A.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; SIEPMANN, J. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *Journal of Controlled Release*, n. 119, p.182-189, 2007.

SIEPMANN, F.; MUSCHERT, S.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; SIEPMANN, J. How to improve the storage stability of aqueous polymeric film coatings. *Journal of Controlled Release*, n.126, p.26-33, 2007.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of controlled release*, v. 125, n.1, p.1-15, 2008.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. *Journal of controlled release*, v. 105, p.226-239, 2005.

SMITH, G. W.; MACLEOD, G. S.; FELL, J. T. Mixing efficiency in side-vented coating equipment. *AAPS PharmSciTech.*, v.4, n.3, E37, 2003

SOUZA, J. J.; SOUZA, A.; MOURA, M. J.; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, v.233, n.1-2, p.111-122, 2002.

TARVAINEN, M.; PELTONEN, S.; MIKKONEN, H.; ELOVAARA, M.; TUUNAINEN, M.; PARONEN, P.; KETOLAINEN, J.; SUTINEN, R. Aqueous starch acetate dispersion as a novel coating material for controlled release products. *Journal of Controlled Release*, n.96, p.179-191, 2004.

TOBISKA, S.; KLEINEBUDDE, P. A simple method for evaluating the mixing efficiency of a new type of pan coater. *International Journal of Pharmaceutics*, v.224, n.1-2, p.141-149, 2001.

TOBISKA, S.; KLEINEBUDDE, P. Coating uniformity: influence of atomizing air pressure. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.8, n.1, p.39-46, 2003.

TORRES, S. R.; RAMOS, J. D. P.; MORRIS, K. R.; GRANT, E. R. Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.38, n.2, p.270-274, 2005.

UNITED States pharmacopoeia, 29. ed. p Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.

UNITED States pharmacopoeia, 31. ed. p Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008.

VAITHIYALINGAM, S.; KHAN, M. A. Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads formulated with a customized cellulose acetate butyrate dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, v.234, n.1-2, p.179-193, 2002.

VILLELA, J. R. A. **Validação de processos: um modelo utilizando ferramentas de qualidade e estatística**. Campinas, 2004. 88p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Engenharia Mecânica – Universidade Estadual de Campinas.

VISSOTTO, A. L. A.; VILELA, G. L.; CASAIS, E. B.; STEFANI, H.; MARTINELLO, V.; SANTOS JUNIOR, N.; SAMPAIO, M. BOU-CHACRA, N. A. Abordagem estatística na validação retrospectiva do processo de fabricação de mistura polivitamínica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.43, n.2, p.263-272, 2007.

WHEATLEY, T. A. Water soluble cellulose acetate: a versatile polymer for film coating. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n.33, p.281-290, 2007.

WURSTER, D. E.; BHATTACHARJYA, S.; FLANAGAN, D. R. Effect of curing on water diffusivities in acrylate free films as measured via a sorption technique. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.3, artigo 71, 2007.

Anexo 1 – Bibliografia consultada, mas não citada no texto

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**. 2º ed. Campinas: Editora da Unicamp, 2003.

BOX, G. P. G.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. **Statistics for experimenter: an introduction to design, data analysis and model building**. New York: John Wiley & Sons, 1978.

CALLIGARIS, D. **Farmacotécnica**: revestimento de formas farmacêuticas sólidas. São Paulo: 1991.

COLE, G. C.; MAY, G.; NEALE, P. J.; RIDGWAY, K. The design and performance of an instrumentation system for aqueous film coating in a industrial tablet coating machine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.9, n.6, p.909-944, 1983.

FELTON, L. A.; MCGINITY, J. W. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.47, n.1, p.3-14, 1999.

FRANZ, R. M.; DOONAN, G. W. Measuring the surface temperature of tablets beds using infrared thermometry. *Pharmaceutical Technology*, V.7, p. 55-67, 1983.

HEINAMAKI, J; RUOTSALAINEN, M; LEHTOLA, V. M.; ANTIKAINEN, O; YLIRUUSI, J. Optimization of aqueous-based film coating of tablets performed by a side-vented pan-coating system. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.2, n.4, p.357-364, 1997.

KENEDY, J. P.; NIEBERGALL, P. J. Evaluation of extended-release applications for solid dispersion hot-melt fluid bed coatings utilizing hydrophobic coating agents. *Pharm. Dev. Technol.*, v. 3, n. 1, p. 95-101, 1998.

KRAMAR, A.; TURK, S.; VRECER, F. Statistical optimisation of diclofenac sustained release pellets coated with polymethacrylic films. *Int. J. Pharm.*, v. 256, n.1-2, p. 43-52, 2003.

NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. 2003. Disponível em <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>. Acesso em: 18 jul 2007.

PLUMB, A. P.; ROWE, R. C.; YORK, P.; DOHERTY, C. The effect of experimental design on the modeling of a tablet coating formulation using artificial neural networks. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, n.16, p.281-288, 2002.

POMMERANZ, S. **FDA” New Validation Approach – The Life Cycle. GMP News.** Disponível em: < http://www.gmp-compliance.org/eca_news_728.html>. Acesso em 15 nov. 2007.

PORTER, S. C. Film Coating Equipment. *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, v.3, n.1, p.27-32, 1982.

PORTER, S. C. The practical significance of the permeability & mechanical properties of polymer films used for the coating of pharmaceutical solid dosage forms. *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, v.3, n.1, p.21-25, 1982.

PORTER, S. C; RIDGWAY, K. The permeability of enteric coatings and the dissolution rates of coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.34, p.5-8, 1981.

PORTER, S. C; RIDGWAY, K. An evaluation of the properties of enteric coating polymers: measurement of glass transition temperature. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.35, p.341-344, 1982.

PORTER, S. C. Controlled-release film coatings based on Ethylcellulose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.15, n.10, p. 1495-1521, 1989.

PORTER, S. C.; HOGAN, J. E. Tablet film-coating. *Pharmacy International*, v.5, n.5, p. 122-127, 1984.

PORTER, S. C.; BRUNO, C. H. Coating of pharmaceutical solid-dosage forms in: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms**. New York and Basel: Marcel Dekker, 1991. cap. 2, p. 77-160.

PORTER, S. C.; VERSEPUT, R. P; CUNNINGHAM, C. R. Process Optimization Using Design of Experiments. *Pharmaceutical Technology*, Oct,1997.

ROWE, R. C. Defects in film-coated tablets: aetiology and solutions. In: GANDERTON, D. **Advances in Pharmaceuticals Sciences**. London: Academic Press, 1992. cap.3, p.65-100.

SAKELLARIOU, P.; ROWE, R. C. Interactions in cellulose derivative films for oral drug delivery. *Progress in Polymer Science*, v.20, p.889-942, 1995.

ZHOU, J.; WILLIAMS, T.; SWOPES, H.; HALE, T. Determination of tablet coating distribution by deconvolution of uncoated and coated tablet weight distributions. *Pharmaceutical Research*, v.13, n.3, p. 381-386, 1996.