



**ESCOLA DE SAÚDE E BEM-ESTAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JOSIANE DUTRA MORALES

**PROCESSOS DE REVESTIMENTO EM COMPRIMIDOS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA – REVISÃO INTEGRATIVA**

**Porto Alegre
2022**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JOSIANE DUTRA MORALES

**PROCESSOS DE REVESTIMENTO EM COMPRIMIDOS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA – REVISÃO INTEGRATIVA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Centro Universitário Ritter dos Reis como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador: Lauren Pohlmann

Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus mentores espirituais, por cada batalha vencida, e pela força para que eu conseguisse encerrar esse ciclo.

À minha mãe, que se abdicou de desejos e sonhos para manter meus estudos e lutou dia após dia para que eu concluísse a minha graduação, me incentivando, apoiando, compreendeu minhas decisões e esteve sempre ao meu lado. Obrigada por tudo mãe!

Aos meus familiares, que se fizeram presentes e acreditaram em mim, meu muito obrigada.

Aos amigos e a todas as pessoas que passaram pela minha vida nesses 5 anos, tornando essa caminhada mais leve e feliz, principalmente as minhas “azecats” por dividirem comigo todas as aflições e alegrias vividas nesses últimos anos.

Agradeço aos colegas e gestores do setor de Pesquisa e Desenvolvimento da indústria farmacêutica no qual trabalho, por me acolherem e me proporcionarem a oportunidade de aprendizado contínuo dentro do mundo industrial.

A todos os professores e colegas pelos aprendizados, risadas, e compreensão nesta reta final.

E a todos que de alguma forma contribuíram na construção e realização deste sonho.

“It's never too late
To be who you wanna be
To say what you wanna say
It's never too late
To leave if you wanna leave
Or to stay if you wanna stay”

Lana Del Rey

2022
LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Visualização da camada de revestimento de um comprimido.	16
Figura 2 – Desenho do equipamento de revestimento.	18
Figura 3 – Fluxograma do processo de revestimento por açúcar.	19
Figura 4 – Esquema do processo de revestimento por película.	21
Figura 5 – Bacias de revestimento.	22
Figura 6 – Revestidora automatizada.	23
Figura 7 – Revestidora de bacia.	23
Figura 8 – Processos de revestimento convencional (A) e pelicular (B)	24
Figura 9 – Sistema de revestimento de leite fluidizado.	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Distribuição de Artigos Identificados e Selecionados Segundo a Base de Dados integrado nos resultados.	10
Quadro 02 - Artigos Incluídos na Revisão Integrativa.	10
Quadro 3 – Excipientes usados no revestimento.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

RS - Rio Grande do Sul

IBP - Inibidores da bomba de prótons

ODT - Comprimidos de desintegração oral

FTC – Comprimido revestido por filme

OCT - Tomografia de Coerência Óptica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA	8
2.1 Tipo de pesquisa	8
2.2 Procedimentos da pesquisa	8
2.3 Critérios de inclusão e exclusão	8
2.4 Etapas de realização da pesquisa	9
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO	15
4.1 Revestimento	15
4.1.1 Liberação imediata	17
4.1.2 <i>Liberação modificada</i>	17
4.2 Tipos de Revestimentos	18
4.2.1 <i>Revestimento por açúcar</i>	19
4.2.2 <i>Revestimento a seco</i>	19
4.2.3 <i>Revestimento peliculado</i>	20
4.2.4 <i>Revestimento por polímeros</i>	21
2.5 Equipamentos Usados no Revestimento	21
2.5.1 Sistema com bacias perfuradas	23
2.5.2 <i>Sistema de leito fluido</i>	24
2.6 Materiais Usados na Formulação de Revestimento	25
2.7 Problemas e Soluções em Revestimento	26
5 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29

RESUMO

O revestimento de formas farmacêuticas sólidas é um processo bem estabelecido na indústria farmacêutica e vem evoluindo de maneira significativa nos últimos anos. O revestimento consiste em uma fina camada (em geral ao redor de 30 micras) de película baseada em polímero, através de equipamento de aspersão que atomiza a suspensão de revestimento, formando um spray. A partir disso, foram traçados os objetivos que permeariam a pesquisa na busca de informações nacionais e internacionais pertinentes ao tema, para o desenvolvimento de um projeto de qualidade. Realizou-se uma revisão integrativa de literatura com materiais publicados entre 2015 a 2022 consultados nas bases de dados: *Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Google Acadêmico* e nos comitês nacionais e internacionais de saúde. Para a busca serão utilizados os seguintes termos e combinações dos mesmos: Revestimento de comprimidos; 2) Formas farmacêuticas sólidas e os conectivos em inglês 1) Coating tablets; 2) Coating film; 3) Drug delivery systems. A coleta de dados ocorreu no período de maio a outubro de 2022 com abordagem de artigos publicados nos últimos sete anos, ou seja, de 2012 a 2020. Identificou-se inicialmente 60 artigos, dos quais, 40 artigos foram selecionados para o integrar a pesquisa e destes, 09 artigos integraram os resultados, em que os mesmos dispunham de informações relevantes e atuais com respeito ao tema, ressaltando a exclusão de tccs, dissertações, teses e livros para os artigos integrantes dos resultados, viabilizando uma maior confiabilidade ao abordar apenas artigos publicados em periódicos confiáveis, sendo estes: 06 artigos publicados em revistas e 03 artigos publicado em jornais. Os resultados evidenciaram que o revestimento com películas é o mais empregado no processo, trazendo vantagens em relação ao revestimento comercial, ou seja, o tempo de cobertura, redução de materiais, mão de obra e ganho de peso do comprimido. Ressaltando a importância na escolha do polímero como os fatores ligados ao processo que são a temperatura, velocidade de rotação, entre outros. Por fim, destaca-se que os objetivos propostos foram atendidos, trazendo-se através das literaturas estudadas, informações e desdobramentos relevantes sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Revestimento, Revisão Integrativa; Comprimidos.

1. INTRODUÇÃO

O revestimento de formas farmacêuticas sólidas é um processo bem estabelecido na indústria farmacêutica e vem evoluindo de maneira significativa nos últimos anos. A tecnologia de revestimento, fundamenta-se no recobrimento da forma farmacêutica sólida, aplicando um material sobre sua superfície externa, atribuindo vantagens e propriedades em comparação à forma não revestida (ROLIM *et al.*, 2009). O revestimento consiste em uma fina camada (em geral ao redor de 30 micras) de película baseada em polímero, através de equipamento de aspersão que atomiza a suspensão de revestimento, formando um spray (HELOU; CIMINO; DANFFRE, 2021).

“Nos EUA, em meados de 1850, ocorreu a introdução da produção em escala, utilizando equipamentos de revestimento sem perfuração e os procedimentos artesanais foram gradualmente eliminados. Esses equipamentos apresentavam movimento e velocidades controladas 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” (MELO, JUNIOR, 2009).

Os primeiros revestimentos eram aplicados para mascarar o sabor dos produtos com açúcar, atualmente esses revestimentos farmacêuticos ocorrem por inúmeros motivos e apresentam diversas vantagens (LYRA *et al.*, 2007), como controle da liberação de fármacos, melhora na estabilidade ao proteger da exposição da luz e dos agentes atmosféricos, tornar mais agradável o sabor do medicamento e proporcionar qualidades estéticas e diferenciadas ao produto, contribuindo também para a flexibilidade durante o desenvolvimento das formulações,

Diante disso, o objetivo deste trabalho é discutir por meio de uma revisão da literatura, as principais técnicas e processos aplicados na atualidade para revestimentos de formas farmacêuticas em comprimidos e principais desafios, dado que, atualmente no mercado, a maioria se apresenta na forma revestida.

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo teve-se em demonstrar os processos de revestimento em comprimido na indústria farmacêutica.

Com fundamento no conceito de revisão integrativa e no conhecimento de suas etapas, elaborou-se uma questão norteadora: Quais as principais técnicas, desafios e processos aplicados na atualidade no revestimento de formas farmacêuticas?

2.2 Procedimentos da pesquisa

A coleta de dados ocorreu no período de maio a outubro de 2022 de forma sistemática através de acesso disponível via *internet* nas bases de dados da Biblioteca Virtual da Saúde, onde foram selecionados os artigos da América Latina e Caribe (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Publicações Médicas (PUBMED) e Google Acadêmico,

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) e combinações dos mesmos: Revestimentos de comprimidos, formas farmacêuticas sólidas e os devidos correspondentes em inglês: *coating tablets, coating film, drug delivery systems*.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Para a realização da pesquisa, foram usados critérios inclusivos e exclusivos para delimitar melhor os artigos que fariam parte dos resultados, sendo estes: artigos que tratassem do tema em estudo e correspondessem aos descritores delimitados; artigos que possuísssem resumo nas bases de dados escolhidas; artigos publicados no período de 2012 a 2022 e artigos que estivessem disponíveis na íntegra, de forma gratuita, na língua portuguesa e inglesa.

Foram excluídos estudos em formato de editoriais, teses, dissertações, livros, capítulos de livros, manuais, congressos e conferências; estudos que, pelo título e/ou após a leitura do resumo, não se encaixem na abordagem ao tema relacionado aos objetivos do estudo; estudos desenvolvidos com animais; artigos repetidos em duas ou mais bases de dados.

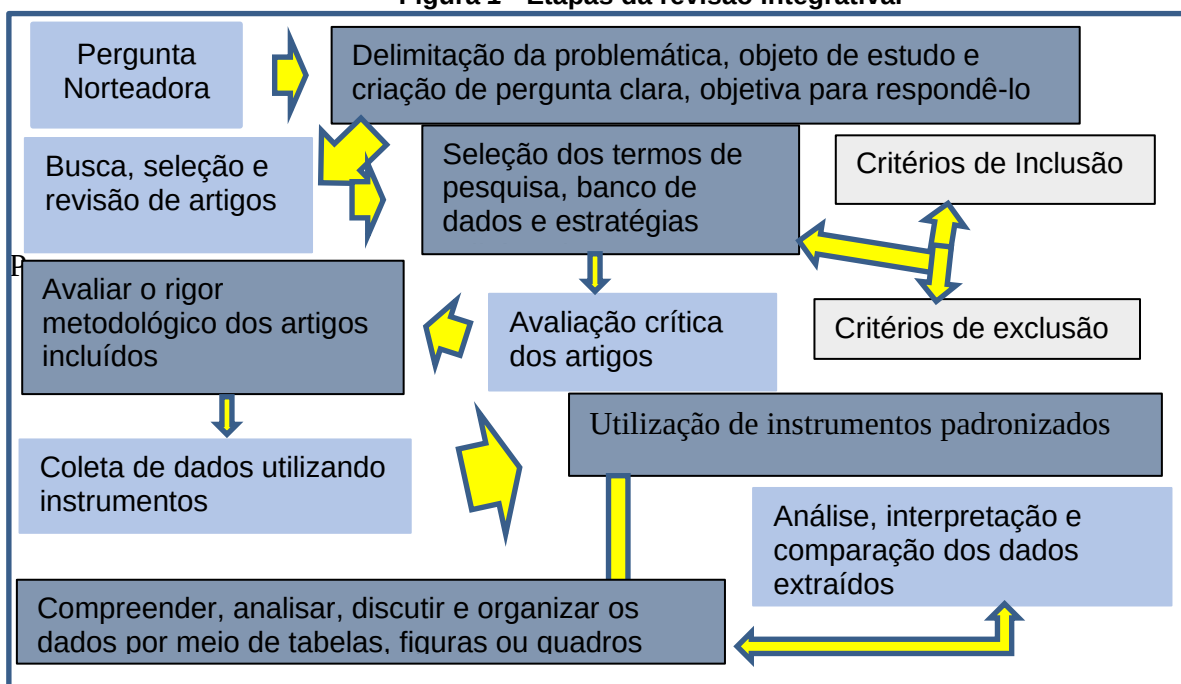
2.4 Etapas de realização da pesquisa

A pesquisa foi realizada seguindo as seguintes etapas: pergunta norteadora, busca, seleção e revisão dos estudos, avaliação crítica dos artigos previamente selecionados, coleta de dados utilizando instrumentos validados, análise, interpretação e comparação dos dados extraídos (figura 1).

A seleção inicial aconteceu por meio de títulos e resumos, visando uma aproximação da temática de abordagem; em seguida, foi realizada uma avaliação mais criteriosa para determinar a escolha de artigos e sua validade para o estudo.

Dentre os 80 artigos pré-selecionados, 40 integraram a pesquisa e deste, apenas 10 integraram os resultados, levando em consideração os critérios de exclusão e os objetivos traçados para o presente estudo.

Figura 1 - Etapas da revisão integrativa.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3 RESULTADOS

Inicialmente Identificou-se 60 artigos, dos quais, 40 foram selecionados para o estudo e por fim, 09 foram eleitos para integrar a amostra dos resultados, levando em consideração o critério de inclusão e exclusão, e os objetivos da pesquisa, sendo estes 06 artigos publicados em revistas e 03 artigo em jornal. A distribuição de seleção está descrita no quaro 01.

Quadro 01 - Distribuição de Artigos Identificados e Selecionados Segundo a Base de Dados integrado nos resultados.

Base de dados	Artigos identificados	Artigos Selecionados para análise	Artigos Selecionados para o estudo
<i>Medline</i>	09	6	1
<i>Pubmed</i>	20	26	07
<i>GOOGLE A.</i>	37	5	1
<i>Lilacs</i>	14	3	0
Total	60	40	09

No quadro 02, estão apresentadas as principais informações sobre os artigos integrados nos resultados: autores, ano de publicação, título do artigo, objetivos e resultados.

Quadro 02 - Artigos Incluídos na Revisão Integrativa.

Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	Resultado PRINCIPAL
01	BASU, A; DE, A; DEY, S, 2013.	Techniques of Tablet Coating: Concepts and Advancements: A Comprehensive Review.	Discutir os conceitos básicos de revestimento de comprimidos, os avanços recentes, os problemas enfrentados durante o processo, suas soluções e avaliação do revestimento.	Nas últimas três décadas, o revestimento de formulações farmacêuticas, incluindo o revestimento de comprimidos, tem sido objeto de notáveis esforços de desenvolvimento com o objetivo de garantir e melhorar a qualidade do produto final. Melhorias em relação ao consumo de energia, distribuição do filme, eficiência de secagem e processamento contínuo contribuíram para desenvolver significativamente esta tecnologia com perfis de segurança aprimorados. No futuro, há uma enorme possibilidade de desenvolvimento na área de revestimento de comprimidos para alcançar benefícios específicos.

02	ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M, 2014.	Comprimidos revestidos por película: tipos de não- conformidades e suas causas.	Descrever as características inerentes ao processo de revestimento por filme e relacioná- lo com a aparência de não conformidades no produto e suas possíveis causas, foi realizada a presente revisão resumida	As forças da ligação interfacial entre a película e a superfície do comprimido e o estresse interno gerado dentro do revestimento são os fatores mais importantes que influenciam a adesão, sendo que a quantidade de revestimento aplicada e sua espessura são relevantes na captação de uma película adequada. Além de afetar a aparência, a não conformidade em comprimidos pode gerar consequências mais graves à saúde do paciente, relacionadas à perda de estabilidade do fármaco, violação de sua liberação ou de propriedades organolépticas.
03	FERRAZ, H. G, 2014.	Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos.	Estudar os tipos de revestimentos das formas farmacêuticas	Diante deste quadro, o que se verifica é que as drágeas estão, gradativamente, sendo substituídas por comprimidos revestidos.
04	KLUKKERT, M <i>et al.</i> , 2016	Avaliação rápida da qualidade do revestimento de filme de comprimido por imagem UV multiespectral.	Avaliar a aplicabilidade da imagem UV multiespectral para avaliação da qualidade da camada de revestimento de comprimidos	Os diferentes tipos de defeitos de revestimento puderam ser diferenciados e localizados com base na análise de imagem multivariada e Modelagem Independente Suave por Analogia de Classe aplicada às imagens UV. Comprimidos com textura não homogênea do revestimento podem ser identificados e distinguidos daqueles com textura homogênea da superfície.
05	PARK, S. I <i>et al.</i> , 2018.	Comparação da farmacocinética do tadalafil após a administração de um novo filme oro dispersível versus um comprimido revestido por filme.	Comparar os perfis farmacocinéticos, de segurança e tolerabilidade de uma formulação ODF recém- desenvolvida de tadalafil com os de um comprimido revestido por película (FCT) de tadalafil.	Quarenta indivíduos saudáveis do sexo masculino foram incluídos e 36 deles completaram o estudo. Os GMRs (ICs de 90%) da concentração plasmática máxima e a área sob a curva concentração plasmática tempo desde o tempo zero até o momento da última concentração quantificável para tadalafil foram 0,927 (0,882– 0,974) e 0,972 (0,918–1,029), respectivamente. Ambas as formulações ODF e FCT foram bem toleradas e não foram observadas

				alterações clinicamente significativas desde a linha de base após a dosagem.
06	YANG, Q <i>et al.</i> , 2019.	Uma atualização do revestimento de barreira contra umidade para entrega de drogas.	Estudar os processos de revestimento aquoso de comprimidos.	No entanto, o processo de revestimento aquoso precisa ser cuidadosamente controlado para evitar a degradação hidrolítica do fármaco devido à presença de água durante o processo de revestimento. Recentemente, diferentes estratégias foram projetadas e desenvolvidas para diminuir efetivamente a permeabilidade ao vapor de água e melhorar a função de barreira à umidade do filme.
07	SACHER, S.; PEDRO, A.; KHINAST, J. G, 2021.	Viabilidade do monitoramento em linha de atributos críticos de qualidade do revestimento por meio de OCT: Espessura, variabilidade, homogeneidade e rugosidade do filme.	Avaliar a aplicabilidade em linha da OCT para várias funcionalidades e formulações de revestimento.	Todos os revestimentos investigados foram medidos e a espessura, homogeneidade e rugosidade do revestimento foram computadas. A taxa de rotação variou em uma faixa comparável às operações de revestimento em larga escala, e nenhuma influência no resultado foi observada. Os resultados indicam que a OCT pode ser usada para determinar o ponto final e estabelecer o controle do processo para uma ampla gama de formulações de revestimentos. O cálculo em tempo real da homogeneidade e rugosidade do revestimento pode auxiliar na otimização do processo e no desenvolvimento de formulações.
08	LIMPONGSA, E; TABOON, P; PONGJANYAKUL, T; JAIPAKDEE, N, 2022.	Preparação e avaliação de diretamente compressível por via oral Comprimidos Desintegrantes de Canabidiol Formulados Usando Técnica Lquisólida.	Demonstrar a implementação de uma técnica de líquido sólido para formular comprimidos de desintegração oral (ODTs) diretamente compressíveis.	A pressão de compressão influenciou a espessura, dureza, friabilidade e desintegração dos ODTs. Com uma pressão de compressão adequada para produzir ODTs de dureza 31-N e superdesintegrante (4-8%), os CBD-ODTs passaram no teste de friabilidade e se desintegraram prontamente (γ25 s). Os tempos para dissolver 50% de CBD–

				PM– ODTs, CBD–EtOH–ODTs e CBD–ODTs baseados em veículos não voláteis foram $10,1 \pm 0,7$, $3,8 \pm 0,2$ e $4,2 \pm 0,4$ – $5,0 \pm 0,1$ min, respectivamente. CBD–EtOH–ODTs exibiram a maior eficiência de dissolução de $93,5 \pm 2,6\%$. O armazenamento acelerado e de longo prazo indicou excelente estabilidade em termos de propriedades e dissolução do comprimido. Os CBD–ODTs baseados em veículos não voláteis exibiram uma porcentagem maior de CBD remanescente.
09	NGUYEN, K. T. T et al., 2022.	Formulação de um biofármaco impresso em 3D: Comprimido com perfil de liberação íleo-colônica para tratar O desenvolvimento de uma fosfatase alcalina contendo Colite ulcerativa.	Investigar a produção de comprimidos contendo fosfatase alcalina usando impressão em leito de pó para o tratamento potencial da colite ulcerativa (CU), assim como o revestimento desses comprimidos para obter o direcionamento íleo-colônico.	Menos de 8% do azul de metileno, um marcador de liberação, foi liberado na fase do íleo terminal, seguido por uma liberação rápida na fase do cólon. Nenhum impacto significativo do processo de revestimento na atividade enzimática foi encontrado. Esses comprimidos são os primeiros a obter incorporação biofarmacêutica em comprimidos impressos em leito de pó e direcionamento íleo-colônico, portanto, podem ser adequados para tratamento de UC sob demanda centrado no paciente.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

O quadro 02 mostra que entre os vários artigos levantados, os trabalhos em sua grande maioria foram realizados em diferentes estados, ou seja, autores por todo o país se encontram com interesse nesta temática tão importante no setor da saúde. Em relação ao ano de publicação, um (12%) são do ano de 2013, dois (22%) de 2014, 2016, 2018, 2019, e 2021, cada ano 1 artigo integrou a amostra, neste caso, somando quatro (44%) e dois (22%) de 2022, com metodologias realizadas através de estudo de caso e revisão, ambos com mais de 1 autor.

Analisando os objetivos traçados pelos autores nos artigos estudados e seus respectivos resultados alcançados, pode-se afirmar que os autores estão sempre na

busca de melhorias no procedimento de revestimento de medicamentos, visando uma melhoria nos efeitos colaterais provocados por medicamentos não revestidos, resultando através das pesquisas, dados significativos para o meio.

4 DISCUSSÃO

4.1 Revestimento

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

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

O revestimento é uma operação que consiste na aplicação de uma película polimérica fina, uniforme e contínua ao redor de um substrato, nos anos de 1950, surgem os primeiros comprimidos revestidos por películas. A tecnologia inovadora patenteada pela Abbott, em 1954, como “Filmtab”, utilizava um leito fluidizado com uma coluna Wurster e oferecia uma alternativa de maior produtividade de drágeas para mascarar o sabor e melhorar a estética. A tecnologia se tornou possível com o advento dos derivados de celulose eterificados, como a hipromelose. As formulações eram baseadas em solventes orgânicos para facilitar a secagem, bastante diluídas (2 a 4% de concentração de sólidos) e bastante complexas, com muito ingredientes, portanto, difíceis de formular e preparar (HELOU, CIMINO, DANFFRE, 2021).

A partir da década de 1980, as preocupações quanto a segurança, meio ambiente e menos custo no uso de solventes orgânicos tornou necessário desenvolver tecnologias para suportar o uso de solventes aquosos. Dessa forma, passaram a ser usados os polímeros de baixo peso molecular de hipromelose, que

permitem baixa viscosidade na suspensão e facilitam seu bombeamento pelos sistemas de aspersão, além do advento das revestidoras perfuradas, que também foi um marco para a possibilidade de uso de solventes aquosos (HELOU, CIMINO, DANFFRE, 2021).

Os polímeros de revestimento com solventes orgânicos eram utilizados 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 (FEDALTO et al., 2017).

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

O processo é longo e dividido em etapas, sendo elas: vedação/impermeabilização, sub-revestimento, revestimento, acabamento/coloração, quando aplicável, e polimento (BASU; DE; DEY, 2013). Diante deste quadro, o que se verifica é que as drágeas estão, gradativamente, sendo substituídas por comprimidos revestidos. (FERRAZ, 2014).

Entre as principais técnicas para aplicação dos revestimentos citadas na literatura temos: revestimento por açúcar, revestimento por pós, revestimento por compressão e revestimentos por filme, sendo esta última técnica a mais utilizada nas indústrias farmacêuticas devido as vantagens relacionadas, entretanto, outras técnicas também são utilizadas dependendo da finalidade pretendida. (ROLIM et al., 2009). Altos ganhos de peso e longos tempos de processo são as razões pelas quais o revestimento em película se tornou a técnica preferida para revestimentos de sólidos. A figura mostra a camada de revestimento de um comprimido.

Figura 1– Visualização da camada de revestimento de um comprimido.



Fonte:(www.almapal.com.br). Acessado em 16 de novembro de 2022.

Os revestimentos podem ser classificados como funcionais e não funcionais (ou estéticos) e podem ser de liberação imediata ou modificada.

4.1.4 Liberação imediata

- Estéticos: Utilizados para melhorar o aspecto do produto, promover uma identidade visual, aumentar a resistência mecânica dos comprimidos, prevenindo desgastes na etapa de embalagens.
- Barreira de umidade: ideal para princípios ativos sensíveis a umidade, hidrolisáveis (ex. revestimento de amoxicilina e clavulanato, com intenção de aumentar a estabilidade).
- Barreira contra gases: Recomendado para princípios ativos sensíveis a oxidação ou que possuem odores fortes (ex. Extrato de valeriana)
- Mascaramento de sabor: Para princípios ativos com sabores muito fortes, a fim de favorecer a aceitação do paciente ao tratamento. A maioria dos princípios ativos possuem sabor amargo.

O polímero para mascaramento de sabor pode ter a solubilidade dependente de pH, sendo que não se solubiliza no pH neutro da saliva (não deixando, portanto, o princípio ativo se solubilizar e entrar em contato com as papilas gustativas, mas se solubilizar no estômago (tecnologia conhecida como “entérico reverso”). O mascaramento de sabor também pode ser realizado através da formação de filme com polímero insolúvel em água, mas acrescido de polímero solúvel em água em menor quantidade, formando poros. Dessa forma a liberação não se dá nos instantes em que o comprimido está em contato com a cavidade oral, pois depende da ativação dos

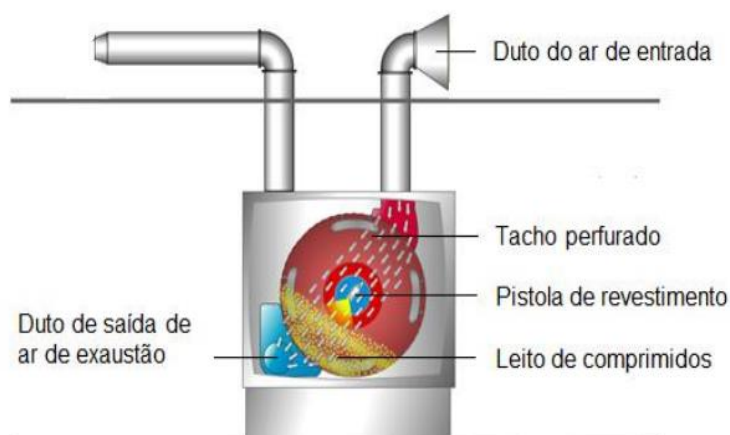
poros solúveis. Após alguns instantes, os poros são ativados, começando a liberação e a desintegração da película no estômago. (HELOU, CIMINO E DANFFRE, Farmacotécnica, 2021).

4.1.2 Liberação modificada

- **Entéricos (pH de liberação 5-6):** Para princípios ativos irritantes da mucosa gástrica (ex: anti-inflamatórios não esteroidais), princípios ativos que se degradam na presença do ácido estomacal (ex: inibidores da bomba de prótons, como o pantoprazol), ou para princípios ativos que possuem cheiro desagradável ou gosto que causariam refluxo, como óleo de alho ou ômega 3.
- **Colônicos (pH de liberação 7):** Para a liberação no local de ação do ativo, (ex: a mesalazina, para evitar que sejam absorvidas antes de alcançarem o alvo).
- **Liberação prolongada (não dependentes de pH, com liberação através de difusão):** Principalmente utilizada para *pellets/microesferas/microgranulos para liberação lenta de princípio ativo, ao longo de horas.* (ex: succinato de metoprolol).

A Figura 2 mostra o esquema de um equipamento de revestimento com tacho perfurado.

Figura 2 – Desenho do equipamento de revestimento.



Fonte: www.freud-vector.com.

4.2 Tipos de Revestimentos

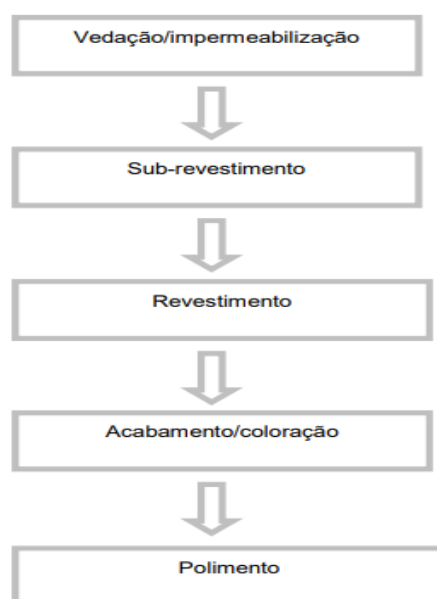
Tais técnicas são utilizadas nestes processos e se desenvolvem de diversas formas, para construir esta barreira nas formas farmacêuticas sólidas, incluindo a aplicação de revestimentos poliméricos, sólidos inorgânicos de distintas naturezas, ou até mesmo mediante a formação de materiais nanocompósito,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

4.2.1 Revestimento por açúcar

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

O processo é longo e dividido em etapas, sendo elas: vedação /impermeabilização, sub-revestimento, revestimento, acabamento/coloração, quando aplicável, e polimento (BASU; DE; DEY, 2013). O processo é demonstrado na Figura 3.

Figura 3 – Fluxograma do processo de revestimento por açúcar.



Fonte: Basu, De, Dey, 2013.

4.2.2 Revestimento a seco

Embora menos popular, ela ganhou maior interesse nos últimos anos pela criação de produtos lançados modificados que envolvem a compactação de materiais granulares em torno do núcleo do comprimido pré-formado usando compressora especialmente projetada. O topo do núcleo também é revestido com mais quantidade de pó, acontecendo o processo que dá forma ao comprimido. Mecanicamente, é um processo complexo (VENKATESWARA; NAVANEETHA; RASHMITHA, 2013).

4.2.3 Revestimento peliculado

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

Em seu estudo, os autores Eserian e Lombardo (2014) descrevem o revestimento é aplicado em forma líquida, pulverizado por spray, ressaltando que ao longo da fase de secagem, acontece a evaporação do solvente do polímero, onde a película tem como finalidade melhorar a estabilidade do princípio ativo por promover proteção contra agentes externos, como luz, umidade e ar.

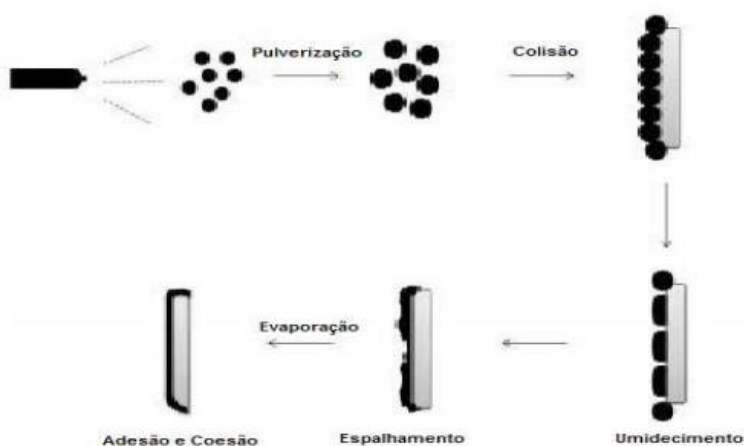
Para Felton (2013) o revestimento é obtido pela dissolução ou dispersão da solução polimérica, na forma de uma névoa fina sobre o núcleo, seguindo-se fenômenos físico-químicos até a formação da película.

Sanher (2021) estudou Viabilidade do monitoramento em linha de atributos críticos de qualidade do revestimento por meio de OCT: Espessura, variabilidade, homogeneidade e rugosidade do filme, resultando em seu estudo que a taxa de rotação variou em uma faixa comparável às operações de revestimento em larga escala, e nenhuma influência no resultado foi observada. Os resultados indicam que a OCT pode ser usada para determinar o ponto final e estabelecer o controle do processo para uma ampla gama de formulações de revestimentos. O cálculo em tempo real da homogeneidade e rugosidade do revestimento pode auxiliar na otimização do processo e no desenvolvimento de formulações.

No estudo de Limpongsa, Taboon e Pongja (2022) os autores relataram sobre a preparação e avaliação de diretamente compressível por via oral comprimidos desintegrantes de canabidiol, formulados usando técnica Liquisólida observando que a pressão de compressão influenciou a espessura, dureza, friabilidade e desintegração dos ODTs. Com uma pressão de compressão adequada para produzir ODTs de dureza, passando no teste de friabilidade e se desintegrando prontamente, os tempos de dissolução foram $10,1 \pm 0,7$, $3,8 \pm 0,2$ e $4,2 \pm 0,4$ – $5,0 \pm 0,1$ min, respectivamente.

A figura 4 mostra o desenho esquemático do processo de revestimento de comprimidos por película.

Figura 4 – Esquema do processo de revestimento por película.



Fonte: Felton, 2013.

4.2.4 Revestimento por polímeros

Conforme proposto por Oliveira (2012) “Os materiais de revestimento podem simplesmente depositar-se fisicamente sobre um substrato ou podem formar um filme contínuo com uma variedade alargada de propriedades dependendo da composição das formulações de revestimento”.

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

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

2.5 Equipamentos Usados no Revestimento

De acordo com Poster (2007) em seu estudo sobre revestimento de medicamentos, o autor enfatiza que os equipamentos usados para o revestimento podem ser classificados em dois grupos: os de sistema contínuo e os de sistema por lote. Os de sistema contínuo são amplamente empregados na indústria alimentícia e também no revestimento de sementes e os de sistema por lote são aqueles empregados na indústria farmacêutica.

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. A figura 5 mostra o sistema de revestimento através de bacia convencional ou tradicional.

Figura 5 – Bacias de revestimento.



Fonte: Lachman, 2010.

Os modelos mais recentes para revestimento convencional, são completamente fechados, o que aumenta sua eficiência na secagem, facilitando o controle automatizado.

A figura 6 mostra uma revestidora automatizada, com um sistema relativamente rápido, tanto para o revestimento pelicular, como para o revestimento tradicional, com uma produção de até 360 kg de comprimidos revestidos. A revestidora é de simples

uso, onde pode-se programar o que se deseja, automatizando o revestimento pretendido. Para cada tipo de revestimento se programa de uma forma, ao optar por um revestimento de açúcar, escolhe-se o processo Sugar Coating, que é dividido em três fases, sendo que, cada fase, poderá ser repetida um número de ciclos; se desejar o revestimento pelicular, escolhe (processo Film Coating) onde a solução/suspensão de revestimento é aplicada por um sistema de pistolas de aspersão com atomização, direcionada para a superfície do leito dos comprimidos que se encontram em rotação.

Figura 6 – Revestidora automatizada.



Fonte: <http://www.ima-pharma.com>. Acesso em 23 de novembro de 2022.

2.5.1 Sistema com bacias perfuradas

A revestidora de bacias perfuradas é composta por um tambor perfurado ou parcialmente perfurado, que gira sobre o seu eixo horizontal numa câmara fechada, descrita na figura 7. o

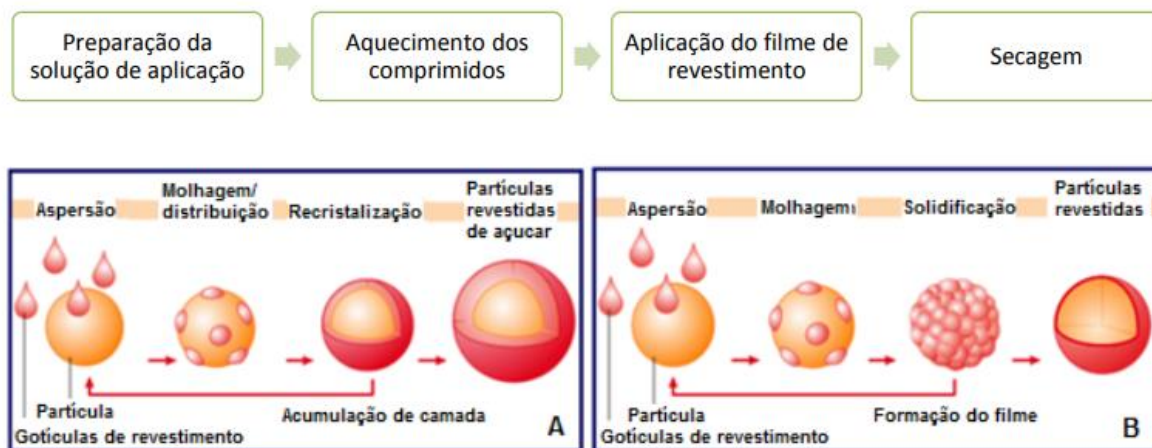
Figura 7 – Revestidora de bacia.



Fonte: Lachman, 2010.

Segundo Lachman (2010) independentemente do sistema e processo utilizado, e das condições de trabalho, qualquer filme de revestimento que se pretenda aplicar aos comprimidos, segue os seguintes passos para revestimento descritos na figura 8.

Figura 8 – Processos de revestimento convencional (A) e pelicular (B).



Fonte: Adaptado de VILLANOVA , 2008.

2.5.2 Sistema de leito fluido

O sistema de leito fluidizado consiste basicamente numa câmara em forma de coluna, onde ocorre um fluxo ascendente de ar, onde os comprimidos ficam suspensos. A solução de revestimento é aplicada através de pistolas, mostrado na figura 9.

Figura 9 – Sistema de revestimento de leito fluidizado.



Fonte: (www.almapal.com.br). Acesso em 23 de novembro de 2022.

Nguyen et. al (2022) estudaram a produção de comprimidos contendo fosfatase alcalina usando impressão em leito de pó para o tratamento potencial da colite

ulcerativa (CU), assim como o revestimento desses comprimidos para obter o direcionamento íleo-colônico, resultando que menos de 8% do azul de metileno, um marcador de liberação, foi liberado na fase do íleo terminal, seguido por uma liberação rápida na fase do cólon. Nenhum impacto significativo do processo de revestimento na atividade enzimática foi encontrado. Esses comprimidos são os primeiros a obter incorporação biofarmacêutica em comprimidos impressos em leito de pó e direcionamento íleo-colônico, portanto, podem ser adequados para tratamento de UC sob demanda centrado no paciente

2.6 Materiais Usados na Formulação de Revestimento

Os materiais de revestimento podem simplesmente depositar-se fisicamente sobre o substrato, ou podem formar um filme contínuo com uma variedade alargada de propriedades, dependendo da composição das formulações de revestimento. O revestimento à base de açúcar, shellac ou ceras, constituem exemplo de deposição física sobre os materiais de revestimento. O quadro 3 mostra os excipientes usados no revestimento de comprimidos

Quadro 3 – Excipientes usados no revestimento

TIPO DE EXCIPIENTE	DEFINIÇÃO	EXEMPLO
Plastificante	Usado como componente de soluções de película de revestimento, para diminuir a temperatura de transição vítrea do polímero e também para ampliar a disseminação da cobertura sobre os comprimidos, glóbulos e grânulos.	Dietil ftalato TEC Glicerina
Solvente volátil	Agente usado para dissolver e permitir que os outros componentes se espalhem sobre o comprimido, enquanto possibilita a rápida evaporação. O solvente pode ser aquoso ou não aquoso.	Água isopropanol Álcool etílico Acetona
Agente de brilho para comprimidos	Usado para dar um brilho atraente aos comprimidos revestidos sem a necessidade de polimento.	Cera branca Cera de carnaúba
Agente opacificante	Usado para proporcionar revestimento opaco aos comprimidos, ou ainda, pode ser usado em associação com corantes a fim de proporcionar um “fundo branco” ao pigmento.	Dióxido de titânio

Agente de revestimento (polímero).	Usado para revestir comprimidos, formando um filme ao redor do mesmo.	Eudragit® (ácidometacrílico)
Antiespumante	Usado para evitar a formação de espuma em uma solução de revestimento.	Simeticone
Corantes	Usado para conferir coloração ao revestimento.	Óxido férrico Corante laca azul
Edulcorantes, flavorizantes e aromas.	Usado para ampliar a aceitação do comprimido pelo paciente, artifício de marketing.	Sacarina Aroma de baunilha

Fonte: Adaptada de Villanova, 2008.

O trabalho de Parque et al (2018) estudou os perfis farmacocinéticos, de segurança e tolerabilidade de uma formulação ODF recém-desenvolvida de tadalafil com os de um comprimido revestido por película (FCT) de tadalafil. resultando em quarenta indivíduos saudáveis do sexo masculino foram incluídos e 36 deles completaram o estudo. Ambas as formulações ODF e FCT foram bem toleradas e não foram observadas alterações clinicamente significativas desde a linha de base após a dosagem.

2.7 Problemas e Soluções em Revestimento

As variações da formulação e das condições de processamento podem dar origem a defeitos de qualidade inaceitáveis no revestimento. A origem desses defeitos e suas causas prováveis podem ser:

Para Ansel, Popovich e Junior (2005) a adesão ou remoção de um material no processo de revestimento depende da sobre molhagem ou do excesso de adesividade do filme faz com que os comprimidos fiquem aderidos entre si ou ao tambor. Durante a secagem, no ponto de contato, uma parte do filme pode permanecer aderida ao tambor ou a outro comprimido, conferindo uma aparência irregular à superfície do comprimido e resultando numa área do núcleo exposta reduzida.

Segundo os autores supracitados, durante o processo de revestimento, alguns problemas podem ser detectados como: Rugosidade, Superfície pouco uniforme (casca de laranja), Retração e enchimento, Variação de cor e Fratura.

Segundo Klukke et al. (2016) os diferentes tipos de defeitos de revestimento puderam ser diferenciados e localizados com base na análise de imagem multivariada e Modelagem Independente Suave por Analogia de Classe aplicada às imagens UV.

Comprimidos com textura não homogênea do revestimento podem ser identificados e distinguidos daqueles com textura homogênea da superfície.

Yang et al (2019) estudou o revestimento de barreira contra umidade para entrega de drogas e relataram como resultados que, no entanto, o processo de revestimento aquoso precisa ser cuidadosamente controlado para evitar a degradação hidrolítica do fármaco devido à presença de água durante o processo de revestimento. Recentemente, diferentes estratégias foram projetadas e desenvolvidas para diminuir efetivamente a permeabilidade ao vapor de água e melhorar a função de barreira à umidade do filme.

5 CONCLUSÃO

Os comprimidos representam hoje, a forma farmacêutica mais consumida. Apesar do processo de revestimento apresentar um acréscimo de etapa na cadeia produtiva, este na verdade, traz diversos benefícios ao produto final desde melhora na estética, proteção do comprimido contra agentes externos e até controle na liberação do ativo no local e tempo adequados representando dessa forma, até um aumento no rendimento final do produto.

O revestimento pelicular é hoje, o mais empregado no processo de revestimento de comprimidos e traz algumas vantagens em relação ao revestimento convencional (drágeas), como por exemplo, redução do tempo de cobertura do comprimido, redução de materiais, mão de obra e ganho de peso dos comprimidos.

Os principais fatores que interferem no revestimento pelicular de comprimidos são: a escolha do polímero a ser empregado e os demais componentes da solução de revestimento, características do núcleo a ser revestido, equipamento empregado e fatores ligados ao próprio processo, como por exemplo, a temperatura aplicada, velocidade de rotação do tambor e a posição do bico da pistola de aplicação.

Devido á estes vários fatores, o processo de revestimento requer, acima de tudo, profissionais especializados. Diversas são as opções no mercado para o uso de polímeros.

A tendência atual está sendo a escolha de polímeros que sejam dissolvidos em solventes aquosos devido á vários motivos: custos menores, não liberação de agentes potencialmente tóxicos, não necessidade de recuperação do solvente.

Apesar destes motivos, os solventes orgânicos apresentam maior volatilidade e, por isso, representam maior economia ao processo (por torná-lo mais rápido e com menos gasto de energia). São inúmeras as possibilidades apresentadas pela pesquisa de novos materiais que, ao mesmo tempo inócuos ao corpo humano, apresentam versatilidade e desempenho em sua função de revestir em contenção e proteção o fármaco inserido.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. V. Introdução à Farmácia de Remington. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 322-330.
- ANSEL, H. C.; LLOYD V. A.; POPOVICH N. G. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6. ed e 8. ed. São Paulo: Premier, 2000, 2005.
- BASU, A.; DE, A.; DEY A. S. Techniques of Tablet Coating: Concepts and Advancements: A Comprehensive Review. RRJPPS, v. 2, n. 4, p. 1-6, 2013.
- ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. Comprimidos revestidos por película: tipos de nãoconformidades e suas causas. Rev. Eletrônica de Farmácia, v.6, n.3, p. 32- 46, 2014.
- FEDALTO, M. B.; SANTOS, A. C.; SANSÃO, B. S.; ZANIN, S. M. W.; MIGUEL, M. D.; RIBEIRO, A. J. Obtenção de nanopartículas biodegradáveis de ibuprofeno encapsuladas por “layer-by-layer (lbl) self-assembly” - camada por camada auto-estruturadas. Visão Acadêmica, Curitiba, v.18. n.4. 2017.
- FELTON, L. A. Mechanisms of polymeric film formation. Int. J. Pharm., v. 457, n. 2, p. 423-7, 2013.
- FERRAZ, H. G. Formas Farmacêuticas Sólidas: Comprimidos E Comprimidos Revestidos. FCF – USP. 9p. 2014.
- GENNARO, A. R. Remington: A ciência e a Prática da Farmácia. 20. ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 37p. 2012.
- HELOU, CIMINO E DANFFRE, farmacotécnica, 2021.
- KUKKLER, M.; WU, J. K.; RANTANEN, J. R.; REHDER, S.; CARSTENSEN, J. M.; RADES, T.; LEOPOLD, C.S. Rapid Assessment of Tablet Film Coating Quality by Multispectral UV Imaging. AAPS Pharmacia Science Technology. v. 17. N. 4. August 2016.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, 50p. 2010.
- LIMPONGSA, E.; TABOON, P; PONGJANYAKUL, T.; JAIPAKDER, N. Preparation and Evaluation of Directly Compressible Orally Disintegrating Tablets of Cannabidiol Formulated Using Liquisolid Technique. Pharmaceutics. v. 14. n. 2407. 2022.
- LYRA, M. A. M, et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. Lat. Am. J. Pharm, v. 26, n.5, p. 784- 793, 2007.
- MELO JUNIOR, V. P. Caracterização dos processos de revestimento de núcleos: influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente. 2009. 121 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade De São Paulo, São Paulo, 2009.

NGUYEN, K. T. T.; HEIJNINGEN, F. F. M.; ZILLEN, D.; BOMMEL, K. J. C. V.; EE, R. J. V.; FRIJLINK, H. W.; HINRICHS, W. L. J. Formulation of a 3D Printed Biopharmaceutical: The Development of an Alkaline Phosphatase Containing Tablet with Ileo-Colonic Release Profile to Treat Ulcerative Colitis. *Pharmaceutics*. v. 14. n. 2179. 20p. 2022.

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

PARK, S. I.; HEO, S. H.; KIM, G.; CHANF, S. SONG, H. K.; KIM, M. G.; JIN, E. H.; KIM, J. W.; LEE, S.; HONG, J. M. Comparison of tadalafil pharmacokinetics after administration of a new orodispersible film versus a film-coated tablet. *Drug Design, Development and Therapy*. v.12. 7p. 2018.

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

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

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

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

SACHER, S.; PETER, A.; KHINOST, J. G. Feasibility of In-line monitoring of critical coating quality attributes via OCT: Thickness, variability, film homogeneity and roughness. *International journal of phamaceutics*. v. 3. 8p.2021.

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

Villanova, J. C. O. & Sá, V. R. - “Excipientes: guia prático para padronização”, Pharmabooks, São Paulo. 2008.

YANG, Q.; YUAN, F.; XU, L.; YAN, Q.; UANG, Y.; WU, D.; GUO, F.; YANG, G. An Update of Moisture Barrier Coating for Drug Delivery. *Pharmaceutics*. v.11. 2019.

Sites Pesquisados

<http://www.almapal.com.br>
<http://www.freud-vector.com>
<http://www.ima-pharma.com>