



# Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

## DEFEITOS DURANTE O REVESTIMENTO DE FORMAS SÓLIDAS

- **Prof. Dr. Wanderley P. de Oliveira**

**Ribeirão Preto  
2007**

# 1. INTRODUÇÃO

## ⇒ REVESTIMENTO

Processo que envolve a deposição de uma membrana em uma superfície de uma forma farmacêutica.

⇒ Espessura do filme - 10-100  $\mu\text{m}$

⇒ Tecnologia antiga - revestimentos defeituosos.

- Afetar a aparência visual
- Perda de continuidade da filme
- Afetar a liberação dos P.As

## 2. IDENTIFICAÇÃO E SOLUÇÃO

- 3 grupos (Complexidade da solução)

➤ Grupo 1

➤ Grupo 2

➤ Grupo 3

## **Defeitos - Grupo 1**

**- Facilmente reparados alterando apenas componentes do processo**

**ex.: - Temperatura de entrada de ar**

**- Vazão da solução**

**a) Blistering e Wrinkling**

**b) Chipping**

**c) Cratering**

**d) Picking**

**e) Pitting**

# A) BLISTERING

- O filme fica separado do comprimido
- Formação de bolhas - atrito durante o processo

- **CAUSAS:** Entrada de gases



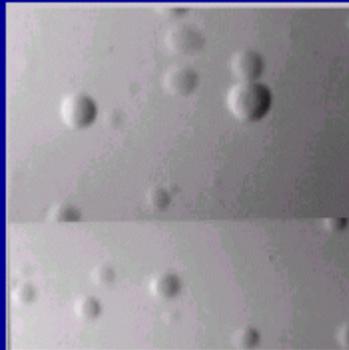
Ruptura do filme de revestimento (super aquecimento)

Defeito agravado pela fraca adesão do filme no comprimido

↑ proporção de excipientes inorgânicos

(↓ adesão filme/comprimido)

- **SOLUÇÃO:** ↓ Temperatura de entrada de ar  
No final do processo - Cessar o ar quente de secagem



**Fig. 1: BLISTERING**

## **B) CHIPPING**

- Filme Quebradiço (extremidades)

- **CAUSAS:**

- ↑ Atrito associado com o processo (ex.: Leitos Fluidizados)

- **SOLUÇÃO:** ↓ Fluidização do ar  
↓ Velocidade de rotação

**OBS:** ↑ Fragmentos - Necessidade de ↑ dureza do filme (↑PM do polímero)



**Fig. 2: CHIPPING**

## C) CRATERING

- Filme com aparência de crateras vulcânicas
- Ocorre no estágio inicial do processo

**CAUSA:** Secagem ineficiente

↑ Taxa da solução de revestimento

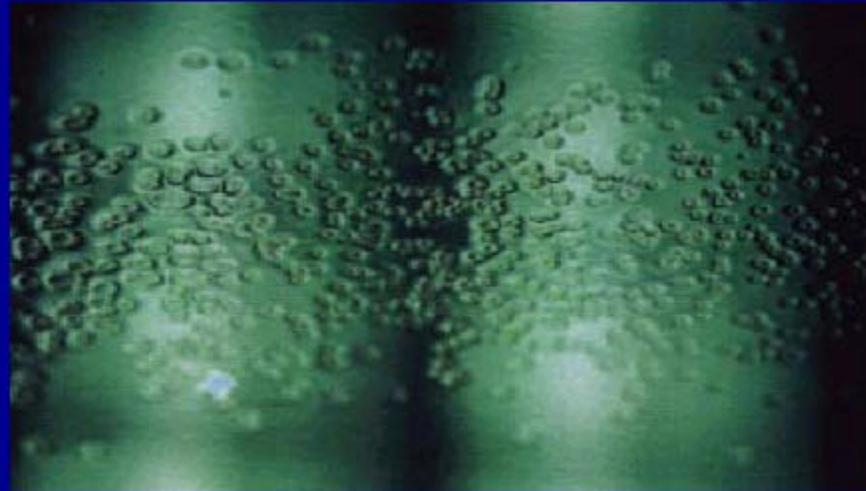
O filme penetra na coroa do comprimido (sup. mais porosa) -  
Desintegração e ruptura do revestimento.

**SOLUÇÃO:**      ↑ Temperatura do ar de secagem  
                         ↓ Vazão de aplicação

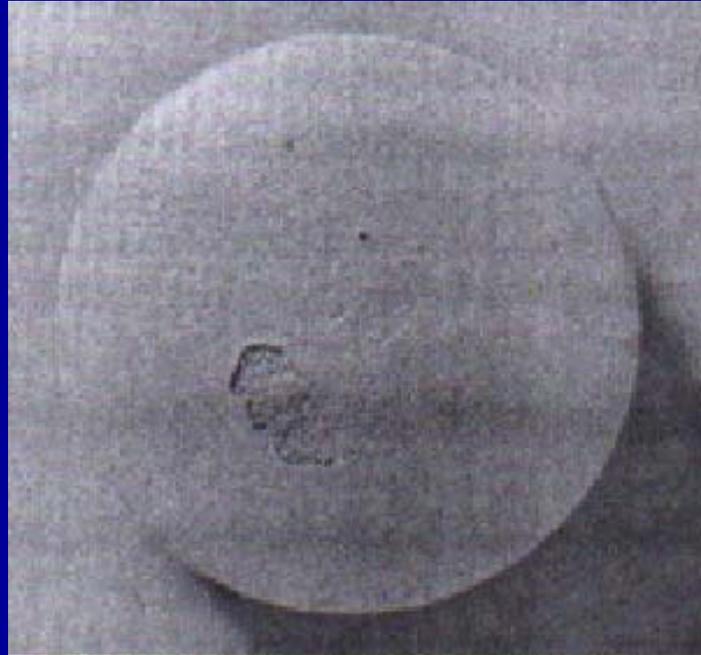
↑ Viscosidade solução de revestimento pelo ↑ [ ] polímeros

↓ taxa de penetração desta solução na superfície do comprimido





**Fig. 3: CRATERING**



**Fig. 4: CRATERING**

## **D) PICKING**

- Filme é empurrado para fora da superfície de um comprimido e pode ser depositado na superfície de outro. - Áreas ↓ ↑
- Podem ser parcialmente escuros - deposição do polímero

### **CAUSAS**

↓ taxa de secagem

Atomização inadequada

↓ Movimentação do produto

↓ Distribuição do spray

### **SOLUÇÃO -**

↓ Taxa de Vazão

↑ Temperatura do ar de entrada

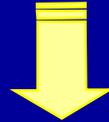
↑ Taxa de Vazão de ar

Checar uniformidade da solução

## E) PITTING

- Comprimidos - Ácido Esteárico
- Defeito na superfície sem qualquer ruptura visível do filme

**CAUSA** - Temperatura comprimidos excede PF do ác. Esteárico



Partículas do ácido na superfície causam o “pitting”

**SOLUÇÃO** - Dispensar o pré-aquecimento (temp. ↑ 60°C)

Modificar a temperatura do ar de secagem



**Fig. 5: PITTING**

## 2. IDENTIFICAÇÃO E SOLUÇÃO

- 3 grupos (Complexidade da solução)

➤ Grupo 1

➤ Grupo 2

➤ Grupo 3

## **Grupo 2**

**→ Reparos - alteração das condições do processo e a formulação do filme de revestimento.**

**A) BLOOMING**

**B) BLUSHING**

**C) VARIAÇÃO DE COR**

**D) INFILLING**

**E) MOTTLING**

**F) ORANGE PEEL**

# A) BLOOMING

- Revestimento “grosseiro”
- Pode ser observado logo após o revestimento
- Comprimidos revestidos e estocados à altas temperaturas

Rev. Grosseiro - ↓ PM componentes da formulação - plastificante ou surfactante (↓ tensão superficial).

## SOLUÇÃO -

↓ ar quente de secagem no final do processo para ↓ [ ] e ↑ PM dos plastificantes

## **B) BLUSHING**

- Filmes não pigmentados
- Aspecto de “neblina”

### **CAUSAS**

- Revestimentos - MC, HPC, HPMC
- Precipitação dos polímeros pelo  $\uparrow$  temperatura de revestimento
- Temperatura de revestimento  $>$  temperatura de geleificação térmica (TGT)

**SOLUÇÃO**    Adição de plastificantes (PEG, PG) -  $\uparrow$  TGT  
                  Adição de Glicerol ou Sorbitol -  $\downarrow$  TGT  
                   $\downarrow$  Temperatura do ar de secagem

## **C) VARIAÇÃO DE COR**

- Indica **variação na deposição e espessura do filme**
- **Esta variação pode afetar a taxa de liberação dos PAs**

### **CAUSAS**

- **Problemas na mistura e distribuição da formulação , na superfície dos comprimidos**

### **SOLUÇÃO**

**↓ Sólidos**

**↑ Diluídos na formulação de revestimento**

## **D) INFILLING**

- **Formação de relevo - preenchido por uma espuma na superfície**
- **Incapacidade da espuma de se “quebrar”**

### **CAUSAS**

- **A espuma é formada pela solução polimérica**
- **A espuma se quebra devido ao atrito, mas ao se fixar nos relevos ela se acumula e solidifica**

### **SOLUÇÃO**

- **A adição de um antiespumante não diminui o defeito**
- **Adição de álcool e outro atomizador capaz de fazer uma atomização mais fina.**

## **E) MOTTLING**

- Distribuição desigual da cor no filme de revestimento
- Pode ocorrer em todas as formulações de filmes de revestimento

### **E1) Inadequada dispersão dos pigmentos:**

- Aglomerados - ↓ Tamanho partículas de revestimento



- Aparecimento de manchas - Diferença de absorção nos diferentes tamanhos de aglomerados

## **E2) Migração da cor:**

- **Desenvolvimento do solvente residual no filme**
- **Migração do plastificante (corante) que pode ser solúvel**
- **O uso exacerbado de tinta solúvel como corante**
- **Pigmento específico que pode “sangrar” na presença de PEG**
- **Eliminação do uso de certos tipos de corantes**

## **E3) Manchas na superfície dos comprimidos:**

- **Mistura ineficiente dos componentes da formulação (especialmente os ativos coloridos)**

## **F) ORANGE PEEL**

- Superfície rugosa (Casca de Laranja)
- Percepção visual - Filme liso mais saturado e mais escuro
- Comprimidos “rugosos”- mais difícil de empacotar

### **CAUSAS:**

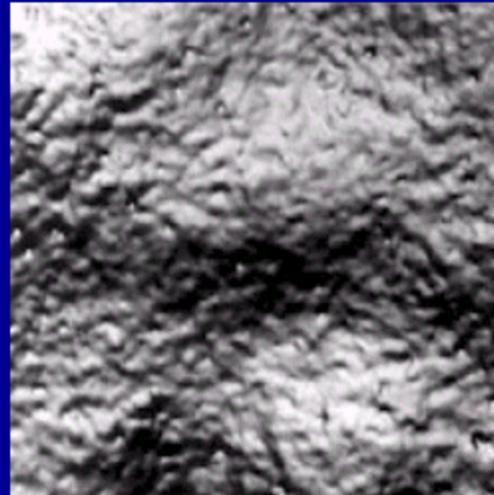
- Atomização muito seca e viscosa na superfície dos comprimidos
- ↑ [ ] de polímeros

### **- Soma de 3 fatores:**

- 1) Formulação de revestimento (tamanho e [ ] dos pigmentos);
- 2) Método de aplicação/Condições do processo (elasticidade do filme);
- 3) Superfície (compressão e porosidade dos comprimidos)

## **Solução:**

- ↓ Temperatura de entrada de ar**
- ↓ Distância de atomização**
- ↓ Viscosidade da solução**
- ↓ Taxa de atomização do ar**



**Fig. 6: ORANGE PEEL**



**Fig. 7: ORANGE PEEL**

## 2. IDENTIFICAÇÃO E SOLUÇÃO

- 3 grupos (Complexidade da solução)

➤ Grupo 1

➤ Grupo 2

➤ Grupo 3

## **GRUPO 3**

- Reformulação dos Comprimidos
- Troca da formulação do filme de revestimento
- Mudança das condições do processo
- Defeitos associados ao ↑ stress interno do filme de revestimento

**A) BRIDGING**

**B) CRACKING**

**C) FLAKING**

**D) PEELING**

**E) SPLITTING**

## **A) BRIDGING**

- Formação de aglomerados na superfície do comprimido formando “pontes”
- Filme tem estrutura “normal”
- As pontes podem ser facilmente desfeitas e empurradas

**CAUSAS:** Pobre adesão do filme

**SOLUÇÃO:** Reformulação da solução de revestimento

Reformulação dos comprimidos - ↑ porosidade



**Fig. 8: BRIDGING**

## **B) CRACKING**

## **E) SPLITTING**

- Filme se quebra na superfície do comprimido ou bordas
- Descamação através da superfície dos comprimidos
- Cracking escala microscópica
- Altera a liberação dos PAS.

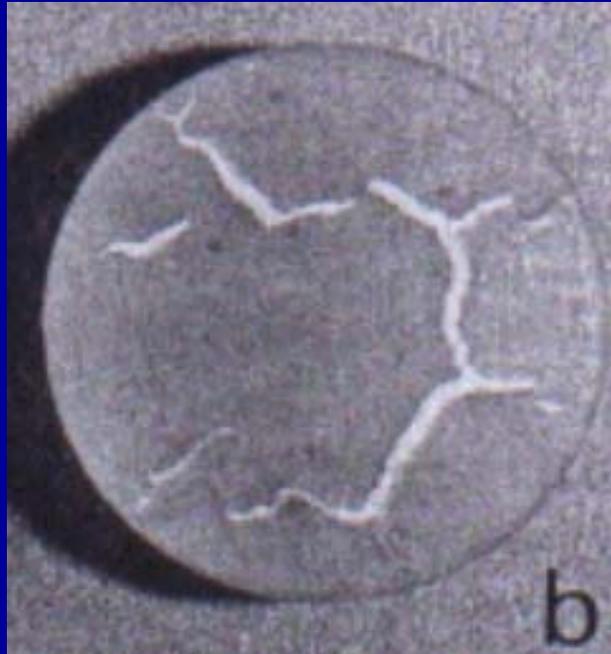
**CAUSAS:** Pobre adesão do filme

Filme de revestimento quebradiço

**SOLUÇÃO:** ↑ Plastificante

Troca do plastificante

↓ aditivos insolúveis



**Fig. 9: CRACKING**

## **C) FLAKING**

## **D) PEELING**

- Superfície do comprimido fica exposta devido ao descascamento
- Ambos estão associados com a quebra ou ruptura do filme -  
Flaking com ruptura (Craking) e Peeling com cisão (Spliting)

**CAUSAS:** Pobre adesão do filme

Filme de revestimento quebradiço

**SOLUÇÃO:** ↑ Plastificante

Troca do plastificante (alternativo)

Reformulação dos comprimidos - ↑ porosidade

Reformulação - Adição de um filme polimérico ↑ adesão

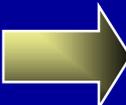


**Fig. 10: PEELING**

# **ORIGENS E TEORIA DO STRESS INTERNO**

- Trocas físicas que ocorrem na formação do filme

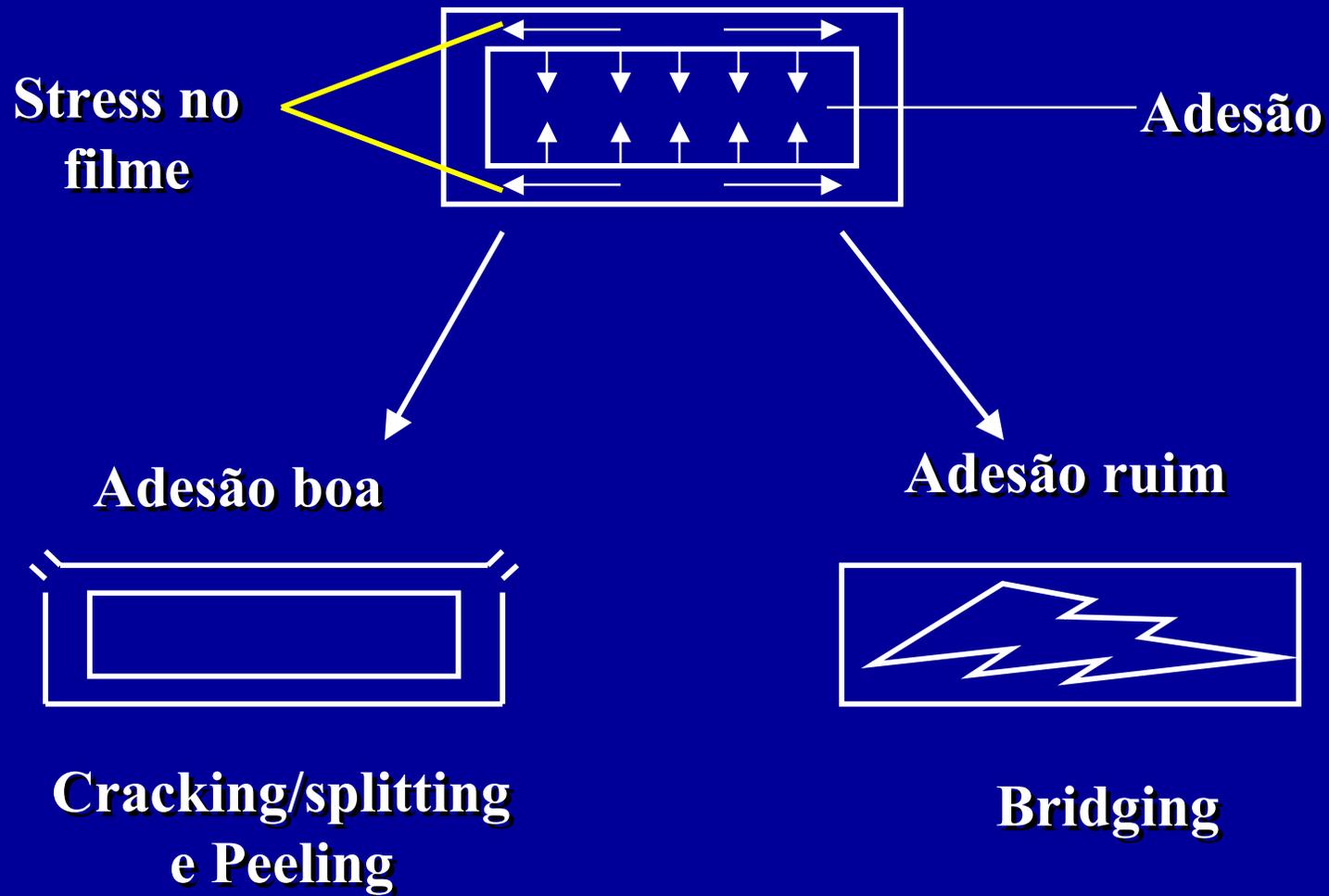
1) Evaporação do solvente até a formação de um gel  filme

2) O gel se contrai pela perda do solvente  formação de um filme viscoelástico.

3) Solidificação do Filme

4) Aderência na superfície do comprimido

5) Produção de um stress interno no Filme.



**Fig. 11: STRESS INTERNO X DEFEITOS**

## QUANTIFICAÇÃO DO STRESS INTERNO

- $P_s$  = SI encolhimento do filme na evaporação do solvente
- $P_t$  = SI Diferenças de temperatura no filme
- $P_v$  = SI mudança de volume

$$P_s = \frac{E}{1 - \nu} \cdot \frac{\phi_s - \phi_r}{3(1 - \phi_r)}$$

$$P_s = \frac{E}{1 - \nu} \cdot \frac{\Delta\alpha\Delta T}{3}$$

$$P_v = \frac{E}{1 - \nu} \cdot \frac{\Delta V}{3V}$$

$E$  = Módulo da elasticidade do filme

$\nu$  = razão de Poisson do filme

$\phi_s$  = Fração de volume do solvente no filme

$\phi_r$  = Fração de volume do solvente que permanece no filme seco TA

$\Delta\alpha$  = diferença do coeficiente de expansão térmica do comprimido e do filme

$\Delta T$  = diferença da temperatura entre o processo e ambiente

$\Delta V$  = diferença do volume final e inicial

## **1) FORMULAÇÃO DO COMPRIMIDO**

- $\Delta\alpha$  = diferença do coeficiente de expansão térmica do comprimido e do filme
- Os dados de coeficientes de expansão térmica não são avaliados
- Diferenças entre preenchimento inorgânico (Carbonato de Cálcio e Magnésio) e orgânicos ( $\uparrow$  Açúcar) (inorgânico cracking)
- Microcristais de celulose  $\downarrow$  tamanho durante aquecimento e  $\uparrow$  de tamanho quando são resfriados. O oposto ocorre com Fosfato Dicálcio.
- Problemas de bridging

## 2) GRAU DO POLÍMERO

- Propriedades “stretch”/mecânicas do comprimido = Cracking
- ↑ Propriedades “stretch” ↑ PM e Viscosidade
- Mistura de Substâncias de ↑ PM e ↓ PM ↑ efeito do stretch

## 3) TIPO E CONCENTRAÇÃO DO PLASTIFICANTE

- Plastificantes ↑ as características de formação de filme dos polímeros
- Atuam nas cadeias poliméricas (↑ e amaciando a Matriz, ↓ a Temperatura de transição vítrea e ↓ o stress interno)
- Depende da compatibilidade com o polímero
- Efeito benéfico contra bridging

#### **4) TIPO E CONCENTRAÇÃO DO PIGMENTO/CORANTE**

- **↑** a adição de pigmentos e corantes, em geral, **↑** o problema proporcionalmente à [ ]
- Substâncias como Carbonato de Cálcio e Magnésio e talco - **↓** ou não provocam efeito algum ou até mesmo prevenir a ocorrência de defeito.

#### **5) ESPESSURA DO FILME**

**↑** Incidência de defeito com o **↑** da espessura do filme

#### **6) CONDIÇÕES DO PROCESSO**

- Temperatura do ar de entrada (cracking/splitting, bridging)
- Vazão

**Tab. 1: Efeitos das condições do processo na incidência de defeitos como splitting e bridging**

			<b>Incidência de defeitos (%)</b>	
<b>Temp. entrada de ar (°C)</b>	<b>Vazão (mL/min)</b>	<b>Temp. Compr. (°C)</b>	<b>Splitting</b>	<b>Bridging</b>
50	50	33	1,9	-
60	60	38,5	8,5	-
60	50	42	14,3	49,3
60	40	54	-	38,5
70	50	50	70,0	21,2

# **SISTEMA RACIONAL DE DESENVOLVIMENTO**

- Literatura**
- Conhecimento**
- Experiência**

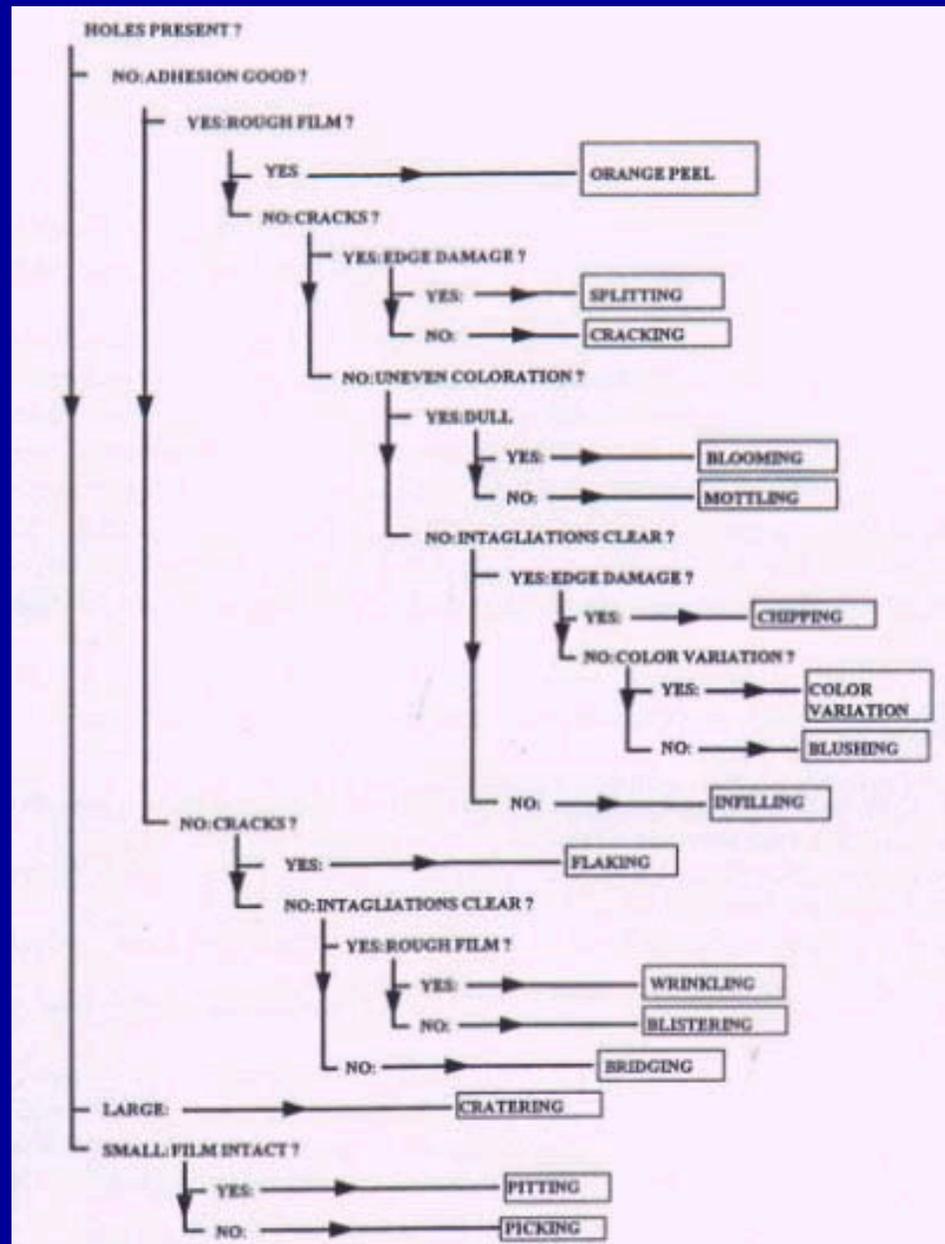
## **3 estágios - Identificação, solução e informação/referências**

### **A) Identificação**

- Identificação correta do defeito**

### **B) Solução do defeito**

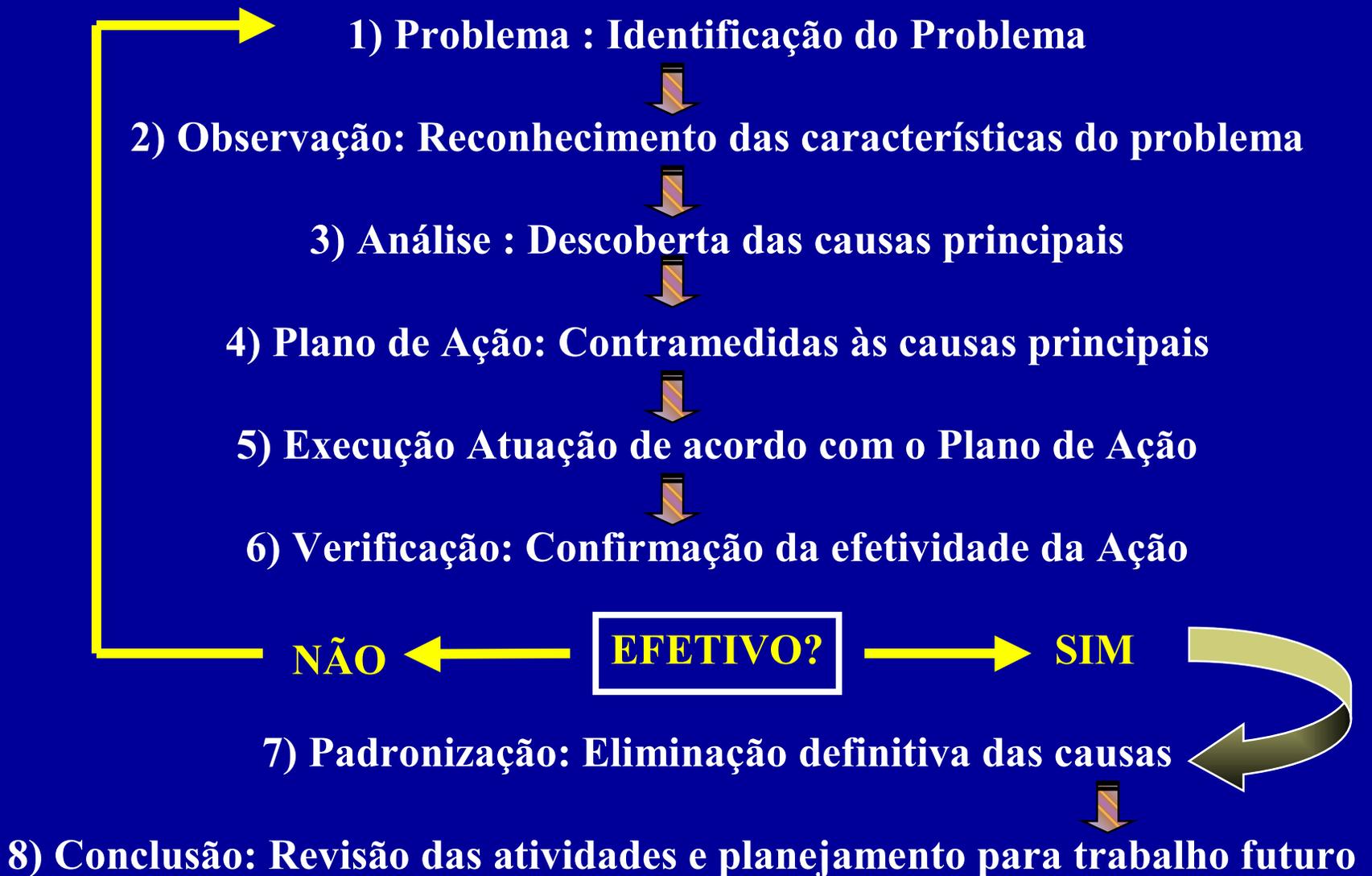
### **C) Informação e referências**



**Fig. 12: “Árvore” de Decisões para a Identificação dos Defeitos**

# Gerenciamento para melhorar

## Meta de Melhoria



**OBRIGADO**