

encarte técnico

anfarmag

nº 27 - janeiro / fevereiro 2009



Prêmio Farmag 2008



Artigo premiado:
Desenvolvimento Magistral
de Cápsulas Gelatinosas
Duras de Liberação Entérica
pág. 02

Calculando Miliequivalentes (mEq)
pág. 14

Classificação das Soluções –
Preparando Soluções Isotônicas
pág. 15

Desenvolvimento Magistral de Cápsulas Gelatinosas Duras de Liberação Entérica

Anderson de Oliveira Ferreira, MSc.

Ortofarma Laboratório de Controle da Qualidade

Carla Holandino Quaresma, DSc.

Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

INTRODUÇÃO

A prescrição magistral tem aumentado rapidamente, e representa atualmente uma importante área da prática farmacêutica. Esse crescimento pode ser atribuído a diversos fatores, incluindo a necessidade de uma terapia individualizada, o menor custo do medicamento magistral, a descontinuação ou indisponibilidade de produtos comerciais e a resolução de problemas relacionados a regimes terapêuticos específicos, com o objetivo de aumentar a adesão do paciente ao tratamento (ALLEN Jr., 2002). O medicamento manipulado tem se apresentado como uma alternativa farmacêutica, sendo preparadas, nas farmácias magistrais, as mais diversas formas farmacêuticas (ALLEN Jr., 2002). Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, se destacam as cápsulas, particularmente as cápsulas duras, que por sua facilidade de formulação e versatilidade, permitem o preparo magistral das mais diversas formulações em doses individualizadas. As cápsulas permitem, inclusive, a elaboração de sistemas de liberação modificada, como liberação prolongada e entérica (ALLEN Jr., 2002).

A preparação de formas farmacêuticas de liberação entérica na farmácia magistral tem sido realizada de diferentes formas, tais como: a utilização de fármacos na forma de produtos semi-elaborados, como os pellets com revestimento entérico, que são encapsulados em cápsulas gelatinosas duras; o

revestimento do invólucro da cápsula gelatinosa dura por diversos métodos, incluindo a utilização de goma laca e o tratamento com formaldeído; o revestimento com polímeros gastroresistentes, e a obtenção de granulados revestidos com polímeros gastroresistentes para posterior encapsulamento nas cápsulas gelatinosas duras.

Uma alternativa farmacotécnica para a obtenção na farmácia magistral de cápsulas gastroresistentes que demanda uma investigação mais detalhada é o recobrimento das cápsulas por um filme gastroresistente, à semelhança do que acontece com os comprimidos. Este processo tem se destacado, não só devido ao aparecimento de novos materiais, tais como polímeros gastroresistentes, mas também em razão do desenvolvimento de novas técnicas para sua aplicação (PRISTA et al., 1995; COLE et al., 2002; TULEU et al., 2002; PEARNCHOB et al., 2004; HUYGHEBAERT et al., 2004; MEHUYS et al., 2005). Porém, existe uma relativa dificuldade técnica na obtenção de revestimentos estáveis em cápsulas, dada a sua natureza lisa, não porosa e não absorviva (PINA et al., 1996).

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento farmacotécnico magistral de cápsulas gelatinosas duras revestidas com filmes gastroresistentes formados por acetofalato de celulose (CAP) ou copolímero do ácido metacrílico tipo A (Eudragit L100, Rheapol L100), usando como fármaco marcador do processo o

diclofenaco sódico, uma vez que o mesmo está presente em diversas especialidades farmacêuticas comercializadas na forma gastroresistente e possui métodos farmacopeicos definidos para a matéria-prima e forma de liberação entérica (F. BRAS., 2001; DEF, 2004; USP, 2005).

Métodos de revestimento de cápsulas em escala magistral

Em farmácias magistrais, as cápsulas podem ser revestidas por vários métodos farmacêuticos clássicos. Allen Jr. e a USP Pharmacists' Pharmacopeia relacionam três diferentes métodos magistrais usados para revestir cápsulas: o *método de revestimento no béquer*; o *método de imersão (dipping)* e o *método de vaporização ou atomização (spraying)* (ALLEN Jr., 2002; USP PHARMACISTS' PHARMACOPEIA, 2005). O *método de vaporização (atomização)* consiste geralmente na preparação de uma solução alcoólica, etérea ou acetoalcoólica do material de revestimento.

Importância da selagem prévia dos hemireceptáculos das cápsulas revestidas

A região de junção entre o corpo e a tampa da cápsula dura é crítica, podendo formar fissuras no sítio de contato. De fato, a cápsula gelatinosa dura não fornece uma barreira completa à penetração de líquidos e umidade, uma vez que o ponto de contato entre as duas metades da cápsula representa possíveis zonas de penetração. O espaço vazio nesta região pode permitir a penetração do suco gástrico no interior da cápsula, promovendo sua desintegração precoce, apesar do revestimento do seu invólucro. A selagem no ponto de junção do corpo com a tampa da cápsula pode prevenir este problema. A selagem de cápsulas gelatinosas duras em preparações extemporâneas tem sido realizada por meio de vários métodos: o pincelamento na junção da cápsula de uma solução aquosa aquecida de gelatina 10% (PINA *et al.*, 1996; ALLEN, 2002; PODCZECK, 2004; ANSELL *et al.*, 2005); umedecimento da parede interna da tampa da

cápsula com uma solução hidroalcoólica, aplicada com um cotonete antes do fechamento (WITTWER, 1985; CADÉ *et al.*, 1987; FERREIRA, 2002.); pincelamento de solução com polímero de revestimento (PODCZECK, 2004).

Acetofalato de celulose (CAP)

O acetofalato de celulose (CAP) é um polímero usado como material para formação de um filme de revestimento entérico, ou como aglutinante para comprimidos e cápsulas. O CAP apresenta grupos funcionais de natureza aniônica (carboxilas) que, em pH ácido, o tornam insolúvel. Com a mudança do pH para valores superiores a 6,0, estes grupos carboxilas ficam ionizados por neutralização, e tornam-se solúveis no meio, permitindo então a liberação imediata dos fármacos revestidos. A adição de plastificantes aumenta a resistência à água do revestimento com CAP, tornando o filme de revestimento mais flexível e menos quebradiço. O CAP é compatível com diversos plastificantes, tais como o glicolato butilftalilbutila, dibutiltartarato, dietilftalato, dimetilftalato, glicolato de etilftaliletila, glicerina, propileno glicol, triacetina, citrato de triacetina e tripropionina (ROWE *et al.*, 2003).

Copolímero do ácido metacrílico/metacrilato de metila 1:1 tipo A (Eudragit® L100, Rheapol® L100)

O copolímero do ácido metacrílico tipo A é um polímero aniônico policarboxilado, derivado do ácido metacrílico, cuja a unidade básica é formada por uma molécula do ácido metacrílico e uma molécula de metacrilato de metila. É empregado como material para formação de filme de revestimento gastroresistente, sendo solúvel no meio entérico em pH acima de 6,0 (BAUER *et al.*, 1998; ROWE *et al.*, 2003). Soluções de revestimento com este polímero requerem a adição de agente plastificante para formação de filmes flexíveis e uniformes, como o polietilenoglicol, propileno glicol, trietilcitrato e o dibutilftalato (ROWE *et al.*, 2003).

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Substância de química de referência

A substância química de referência da Farmacopéia Brasileira (SQRFB) diclofenaco sódico (lote 2007) foi utilizada para preparar a solução padrão.

Especialidade farmacêutica de referência

Para fins comparativos, foram avaliados comprimidos com 50mg de diclofenaco sódico de liberação entérica, provenientes do medicamento de referência Voltaren® (lote Z0044).

Matérias-primas empregadas na manipulação das cápsulas revestidas

Para manipulação das cápsulas duras com diclofenaco sódico submetidas ao revestimento foram empregados as seguintes matérias-primas: diclofenaco sódico (lote 20040402-1), Henrifarma; cápsulas gelatinosas duras branca/branca, DEG; lactose malha 200, SP Farma; dióxido de silício coloidal, Henrifarma; acetoftalato de celulose (CAP), DEG; Copolímero do ácido metacrílico Tipo A (Eudragit® L100 fabricado pela Röhm Pharma Polymers), Almapal; Propilenoglicol, Henrifarma; Polietilenoglicol 400 (Macrogol® 400), Henrifarma; Monoleato de sorbitano (Sorbion® 80), Vital Especialidades; álcool absoluto, All Chemistry; Acetona P.A., Lab-synth; potes plásticos de polietileno de alta densidade de cor opaca, Plaspot.

Reagentes para fins analíticos

Metanol P.A., Vetec; Ácido clorídrico P.A., Vetec; Fosfato de sódio tribásico dodecahidratado P.A., Vetec; Ácido acético glacial P.A., Vetec; Ácido perclórico P.A., Vetec; Brometo de Potássio para Espectroscopia, Vetec; Éter etílico P.A., Vetec; Etanol P.A., Vetec; Ácido nítrico P.A., Vetec.

Equipamentos

Para a manipulação das cápsulas revestidas foram empregados os seguintes equipamentos: encapsulador de PVC rígido para 180 cápsulas com placa para cápsulas número 1, Multi-Labor, modelo MO; Máquina de revestimento entérico para pequena escala; Balança eletrônica semi-analítica com precisão de $\pm 0,001/0,01g$, Gehaka, modelo BG 440; Frasco/ cartucho *spray* atomizador com propelente Preval®, Precision Valve. Corp.

Para a realização dos ensaios analíticos foram utilizados os seguintes equipamentos: aparelho para determinação do ponto de fusão, Quimis, modelo Q.340.11/3; Balança eletrônica analítica de 0,1mg de precisão, Sartorius, modelo BL120S; Potenciômetro com eletrodo combinado de calomelano, Hanna, modelo HI 8314; Dissolutor, Nova Ética, modelo 299; Espectrofotômetro UV-visível, Varian, modelo 50 Conc.; Espectrofotômetro Infravermelho, Buck Scientific, modelo 500.

Métodos

Controle de qualidade da matéria prima diclofenaco sódico

Foi retirada uma amostra da matéria-prima diclofenaco sódico utilizada no experimento para a realização do controle de qualidade, em conformidade com a monografia do diclofenaco sódico descrita na Farmacopéia Brasileira e na Farmacopéia Americana (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

Preparo das cápsulas com diclofenaco sódico

Foram manipulados 22 lotes de 60 cápsulas com diclofenaco sódico (previamente analisado), na dosagem de 75 ou 100mg. Os lotes foram então divididos em 03 grupos distribuídos conforme a seguir: grupo I: 10 lotes; Grupo II: 6 lotes; Grupo III: 6 lotes. Para cada lote, as quantidades necessárias de diclofenaco sódico e excipiente (excesso de cerca de 5% para compensar perdas ineren-

tes à manipulação) (USP PHARMACISTS' PHARMACOPEIA, 2005) foram pesadas em balança eletrônica semi-analítica. O diclofenaco sódico foi misturado em progressão geométrica (PRIS-TA *et al.*, 2005), com quantidade suficiente de excipiente necessária para o preenchimento volumétrico de cápsulas gelatinosas duras, de tamanho nº 1, e cor branca/branca. Não foram utilizadas cápsulas coloridas, pois haveria a possibilidade destas mancharem ao entrarem em contato com os solventes orgânicos presentes na solução de revestimento. O excipiente utilizado foi composto por uma mistura dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200), a 1% em lactose monoidratada malha 200, e empregado em quantidade suficiente para o preenchimento volumétrico das cápsulas.

Selagem das cápsulas

Antes de passarem pelo processo de revestimento, as cápsulas foram previamente seladas na junção de seus hemireceptáculos, com o pincelamento da própria solução de revestimento, no caso das cápsulas do Grupo I, ou com a aplicação de um *swab* umedecido

com uma solução hidroalcoólica, a 50% (v/v) - Grupo II e Grupo III.

Revestimento das cápsulas com diclofenaco sódico

Cada grupo foi submetido a um diferente processo de revestimento para obtenção magistral de cápsulas com resistência gástrica, utilizando o *método de vaporização* em uma máquina de revestimento de cápsulas em escala magistral.

Grupo I

Os lotes do grupo I foram revestidos com a aplicação de uma solução de acetofalato de celulose, a 5% (p/v), em diferentes quantidades calculadas em relação ao peso da cápsula vazia, para obtenção de um filme de revestimento em diferentes espessuras. Os percentuais de acetofalato de celulose calculado em substância seca do polímero em relação ao peso das cápsulas vazias, aplicado nos diferentes lotes do grupo I, foram variáveis (12 a 15%) e distribuídos conforme o descrito no Tabela 1.

Tabela 1. Percentuais de acetofalato de celulose em relação ao peso das cápsulas vazias, aplicados e distribuídos entre os diferentes lotes do grupo I.

Lotes do Grupo I	Concentração percentual de acetofalato de celulose em relação ao peso da cápsula vazia (calculado em substância seca do polímero)
1, 6, 9 e 10	15% do peso da cápsula vazia
2, 3 e 7	13% do peso da cápsula vazia
4 e 5	14% do peso da cápsula vazia
8	12% do peso da cápsula vazia

Grupo II

Os lotes do grupo II foram revestidos com a vaporização de uma solução de acetofalato de celulose a 5% (p/v) aplicada em quantidade fixa (15% do peso das cápsulas vazias), para obtenção de filmes de revestimento com espessuras próximas entre si.

Grupo III

Os lotes do grupo III foram revestidos com a vaporização de uma solução aceto alcoólica de Eudragit® L100 a 7% (p/v), aplicada em quantidade fixa calculada em substância seca do polímero em relação ao peso da cápsula (a concentração foi fixada em cerca de 38% do peso das cápsulas vazias).

Preparo da solução de revestimento entérico com acetofalato de celulose, a 5%, e da solução com o copolímero do ácido metacrílico tipo A, a 7%

Para o revestimento das cápsulas foram preparadas duas soluções com solventes orgânicos, uma contendo acetofalato de celulose, a 5%, para revestimento das cápsulas dos grupos I e II, e outra contendo copolímero do ácido metacrílico tipo A, a 7%, para revestimento do grupo III. O preparo destas soluções foi realizado no ambiente de uma capela de exaustão de gases para prevenir a inalação de vapores tóxicos produzidos pelos solventes orgânicos utilizados.

As composições das soluções de revestimento estão relacionadas a seguir:

Solução de revestimento entérico com acetofalato de celulose, a 5%

Acetofalato de celulose (CAP)	5g
Propilenoglicol	3mL
Monoleato de sorbitano	1g
Álcool etílico a 96°GL	45mL
Acetona P.A.. q.s.p.	100mL

Solução de revestimento entérico com Copolímero do ácido metacrílico tipo A, a 7%

Copolímero do ácido metacrílico (Tipo A)*	7 g
Polietilenoglicol 400	1,9 mL
Acetona / álcool absoluto (1:1) q.s.p.....	100 mL

Cálculo da quantidade do polímero de revestimento

A quantidade do polímero de revestimento entérico utilizada foi calculada em relação ao peso do lote de cápsulas vazias utilizadas no encapsulamento da mistura do diclofenaco sódico com os excipientes. Todavia, o revestimento foi realizado nas cápsulas preenchidas com este fármaco e excipientes. A quantidade de revestimento utilizada foi determinada pelo peso final do filme formado pelo polímero após a evaporação do sistema solvente com a secagem da cápsula, correspondendo aproximadamente

ao percentual em termos de substância seca do polímero utilizado para cada grupo. A quantidade teórica de revestimento empregado foi calculada em conformidade com o expresso na seguinte equação:

$$PT = (P_v \times X\%) + P_p)$$

Onde:

PT = peso teórico das cápsulas revestidas.

P_v = peso das cápsulas vazias

P_p = peso das cápsulas preenchidas

X% = percentual em termos de substância seca do polímero.

Avaliação da qualidade das cápsulas e comprimidos de diclofenaco sódico

Todos os lotes foram submetidos aos ensaios de identificação, peso médio, uniformidade de doses por conteúdo e teor, em conformidade com o descrito na Farmacopéia Brasileira (F. BRAS., 1988). Os lotes aprovados de cada grupo foram novamente amostrados e submetidos ao teste de dissolução, em conformidade com o método descrito na Farmacopéia Brasileira IV e Farmacopéia Americana 28ª edição (F. BRAS., 2001; USP, 2005). Para manter as cápsulas submersas no meio de dissolução, foi utilizada uma pequena peça helicoidal (âncora) descrita por Murthy (MURTHY, 1993; USP, 2005). O teste de dissolução foi realizado com a utilização do aparato 2 nas condições relacionadas na monografia farmacopéica, considerando-se seis unidades, individualmente. Após duas horas em ácido clorídrico 0,1M (etapa ácida), as cápsulas ou comprimidos foram transferidos para as cubas, contendo tampão fosfato pH 6,8 (etapa tampão). Alíquotas foram retiradas dos meios de dissolução e filtradas para a determinação das absorvâncias em 276 nm. Não mais que 10% da quantidade declarada de diclofenaco sódico deveria estar dissolvida em 2 horas para aprovação no primeiro estágio da etapa ácida, e não menos que 80% (Q + 5%; onde Q = 75%) da quantidade declarada de diclofenaco sódico deveria estar dissolvida na etapa tampão pH 6,8 (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

Estatística

Os dados obtidos sobre o percentual de diclofenaco sódico dissolvido na etapa ácida e na etapa básica para os diferentes tipos de revestimentos realizados nos grupo I, II, III e no Voltaren® foram submetidos à análise estatística, dividida em duas partes:

-*Estatística descritiva*: análise das variáveis nos dois ambientes (etapa ácida e na etapa básica) nos diversos grupos e subgrupos diferentes;

-*Testes Estatísticos*: a eficiência dos processos de revestimentos foi avaliada por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov, testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis, testes de Mann-Whitney e testes *t de Student*.

A análise e organização estatística dos dados foram feitas por meio dos programas de informática: SPSS (Statistical Package for

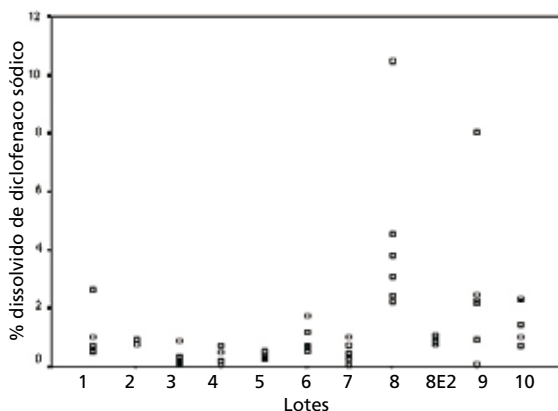
Social Science), v.10, Microsoft Excel e Microsoft Word.

Os resultados do testes de dissolução de cada grupo foram estatisticamente comparados entre si, e com o perfil de dissolução do produto de referência Voltaren®.

RESULTADOS

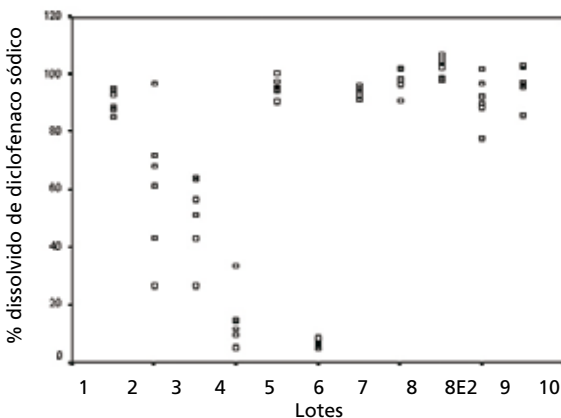
Todos os lotes das cápsulas manipuladas estavam de acordo com os testes de identificação e peso médio, bem como os comprimidos do produto de referência.

Os resultados do teste de dissolução obtidos em todos os lotes de cápsulas com diclofenaco sódico revestidas dos grupos I, II, III e no lote de comprimidos de liberação entérica da especialidade farmacêutica de referência podem ser observados nos gráficos de dispersão a seguir:



Grupo I

Figura 2. Diagrama de dispersão - Grupo I - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.



Para o lote 8, o valor discrepante acima do critério de aceitação farmacopeico para etapa ácida motivou a realização de um segundo estágio do teste de dissolução para este lote (8 E2).

Figura 3. Diagrama de dispersão - Grupo I - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa tampão fosfato pH 6,8.

Grupo II

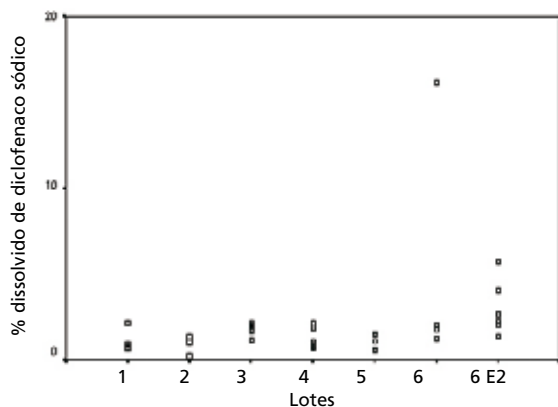


Figura 4. Diagrama de dispersão - Grupo II. Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.

No grupo II, os ensaios dos lotes 1 até o lote 5 atenderam o critério de aceitação para a etapa ácida ($\leq 10\%$). No entanto, no ensaio do lote 6, houve um valor discrepante, acima dos critérios de aceitação farmacopeicos, que motivou a realização do 2º estágio do teste de dissolução para este lote (6E2) (F. BRAS., 1998; USP, 2005).

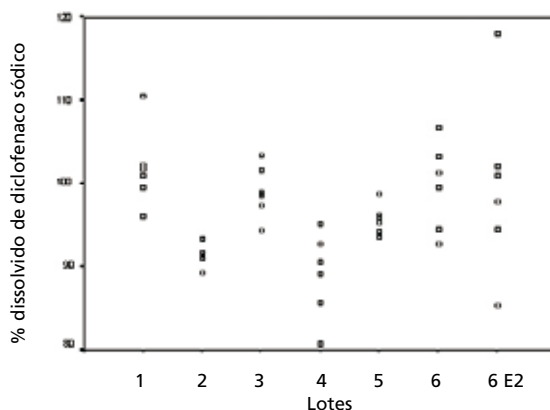


Figura 5. Diagrama de dispersão - Grupo II - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa tampão fosfato pH 6,8..

Grupo III

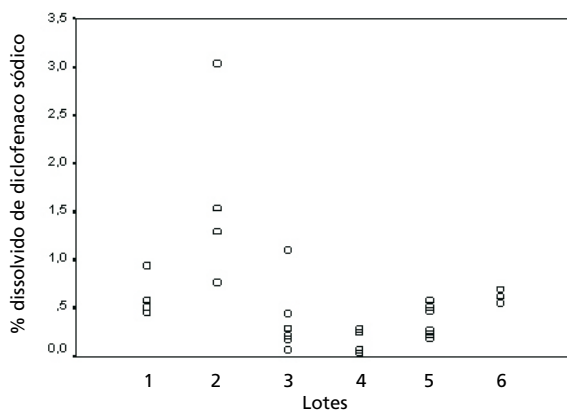


Figura 6. Diagrama de dispersão - Grupo III - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.

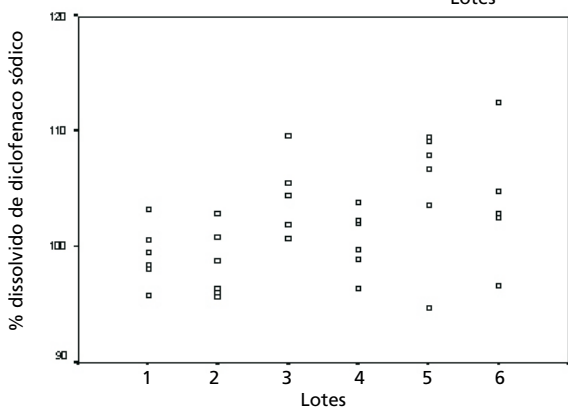


Figura 7. Diagrama de dispersão - Grupo III - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa tampão fosfato pH 6,8.

Estatísticas gerais da dissolução do grupo I

Estatística	Etapa ácida	Etapa tampão fosfato pH 6,8
Média ± Desvio Padrão	1,2633 ± 1,71925%	73,0565 ± 34,5955%
DPR	136,1%	47,4%
Percentual Máximo	10,5024%	107,0812%
Percentual Mínimo	0,0348%	5,1447%

Estatísticas gerais da dissolução do grupo II

Estatística	Etapa ácida	Etapa tampão fosfato pH 6,8
Média ± Desvio Padrão	1,8795 ± 2,4565%	96,6518 ± 6,7529%
DPR	130,7%	7,0%
Percentual Máximo	16,1606%	118,0847%
Percentual Mínimo	0,2571%	80,7145%

Estatísticas gerais da dissolução do grupo III

Estatística	Etapa ácida	Etapa tampão fosfato pH 6,8
Média ± Desvio Padrão	0,5861 ± 0,5416%	101,9631 ± 4,4799%
DPR	92,4%	4,4%
Percentual Máximo	3,0479%	112,5060%
Percentual Mínimo	0,0356%	94,6696%

Estatísticas da dissolução do Voltaren® lote Z0044

Estatística	Etapa Ácida	Etapa tampão fosfato pH 6,8
Média	1,4347 ± 0,9265%	99,0139 ± 2,2545%
DPR	64,5%	2,3%
Máximo	3,2915%	101,8586%
Mínimo	0,8229%	96,6280%

Teste de Igualdade de Médias – Grupos I, II e III

A seguir, testamos a hipótese de igualdade das médias dos Grupos I, II e III nas etapas ácida e básica. Dada a não normalidade dos resultados dos ensaios, aplicamos testes não paramétricos de verificação de hipóteses de igualdade de médias.

Entre os Grupos I, II e III, efetuamos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, e os resultados estão na tabela seguinte:

Tabela 3. Resultado do teste de Kruskal-Wallis, Grupos I, II e III

Grupo	Etapa	Média dos Postos	Resultado
I	Ácida	69,85	$\chi^2 = 32,118$ $p = 0,000$ GL = 2
II		99,93	
III		46,06	
I	Básica	51,17	$\chi^2 = 44,325$ $p = 0,000$ GL = 2
II		75,12	
III		108,56	

De acordo com os resultados do teste, concluímos que existe diferença estatística significativa entre os valores dos percentuais de dissolução dos grupos I, II e III, tanto na etapa ácida quanto na etapa básica. Para a etapa ácida, em ordem crescente de eficiência, relacionada com as menores médias de dissolução nesta etapa, temos os grupos II, I e III. Para a etapa tampão fosfato pH 6,8, temos em ordem crescente de eficiência, relacionados às maiores médias de dissolução nesta etapa, os grupos I, II e III.

Realizou-se uma bateria de testes adicionais para verificar e confirmar os resultados anteriores. O teste adotado foi o não-paramétrico de Mann-Whitney, bi-caudal, nível de significância igual

a 0,05. Os resultados confirmaram o verificado pelo teste anterior de Kruskal-Wallis (dados não mostrados). O grupo que apresentou as menores médias de percentual de dissolução na etapa ácida, bem como as maiores médias na etapa básica, foi o Grupo III. Na etapa ácida, a pior média de percentual de dissolução foi a do Grupo II, que apresentou a maior média dissolvida nesta etapa. Em seguida, temos o Grupo I. Na etapa básica, a pior média de percentual de dissolução foi a do Grupo I, que apresentou a menor média dissolvida nesta etapa; em seguida, aparece a do Grupo II.

Comparação com a especialidade de referência Voltaren® (lote Z0044)

Comparou-se os resultados dos ensaios do Grupo III e do Lote Z0044 de Voltaren®, utilizando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (dados não mostrados). Os resultados indicaram que na etapa ácida, o desempenho do revestimento do Grupo III, foi mais eficiente do que o do Voltaren® lote Z0044 ($p < 0,05$). Na etapa tampão fosfato pH 6,8, não houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo III e o Voltaren® lote Z0044 ($p > 0,05$).

Estudo de estabilidade de prateleira (Shelf-life)

Realizou-se testes estatísticos para verificar a hipótese nula de igualdade entre as médias obtidas para os dois lotes de cápsulas, tanto na etapa ácida como na etapa básica do teste de dissolução, *antes* e *após* o período de armazenamento. Foram utilizados para isso os testes segundo a distribuição *t de Student*, para um nível de significância $\alpha = 0,05$, bicaudais. O Grupo II E manteve sua eficiência de dissolução na etapa ácida para o lote 1 ($p > 0,05$); no entanto, no lote 2, esta eficiência não foi mantida ($p < 0,05$). Na etapa tampão pH 6,8, o lote 1 não manteve a eficiência ($p < 0,05$), mas no lote 2, a eficiência foi mantida. No Grupo III E, a eficiência foi mantida apenas na etapa tampão pH 6,8 no lote 1 ($p > 0,05$); houve perda de eficiência nas demais etapas e lotes.

Pode-se observar em ambos os grupos uma tendência de aumento do percentual dissolvido na etapa ácida e uma diminuição na etapa tampão pH 6,8, embora que, em ambos os lotes avaliados, a alteração não foi significativa a

ponto de chegar a comprometer os critérios farmacopeicos. Após o período de armazenamento, os lotes avaliados de ambos os grupos mostraram testes de dissolução que continuaram a atender às exigências farmacopéicas para a *etapa ácida* e *etapa tampão pH 6,8*.

DISCUSSÃO

Neste estudo, foi avaliada a eficácia do revestimento entérico em 22 lotes de cápsulas com diclofenaco sódico preparadas de forma extemporânea. Os lotes de cápsulas foram divididos em três grupos, que receberam diferentes processos de revestimento e que foram posteriormente avaliados por testes de dissolução. Os resultados obtidos permitiram a avaliação estatística e a comparação da performance do revestimento entérico entre lotes de um mesmo grupo, entre os diferentes grupos avaliados, e a comparação com os resultados obtidos na *etapa ácida* e na *etapa tampão fosfato pH 6,8* do teste de dissolução de um lote da especialidade farmacêutica de referência (Voltaren®). Posteriormente, 4 lotes dos grupos que apresentaram melhores resultados foram reavaliados no teste de dissolução, após diferentes períodos de armazenamento, e os resultados da dissolução obtida em cada etapa do teste foram comparados com os obtidos inicialmente.

No estudo, antes de submeter as cápsulas gelatinosas duras com diclofenaco sódico ao processo de revestimento, as mesmas foram seladas na junção de seus hemireceptáculos. A decisão de realizar a selagem nesta região se baseou em informações obtidas na literatura (PINA *et al.*, 1996; ALLEN, 2002; PODCZECK, 2004; ANSELL *et al.*, 2005) e em ensaios preliminares a este estudo, realizados em nosso laboratório, onde verificamos que a não realização deste procedimento resultava em falha da resistência das cápsulas revestidas na etapa ácida do teste de dissolução. Foi observado que, ainda que as cápsulas permanecessem com os seus invólucros intactos nesta etapa (etapa ácida), a fissura na região da junção dos hemireceptáculos permitia a entrada do meio de dissolução e conseqüente dissolução do conteúdo das cápsulas. De fato, a selagem prévia dos hemireceptáculos das cápsulas parece ser um dos fatores determinantes para obtenção da resistência na *etapa ácida* do

teste de dissolução; entretanto, pode influenciar negativamente na dissolução da *etapa tampão fosfato pH 6,8*, dependendo da técnica aplicada. No estudo, a selagem prévia dos hemireceptáculos foi realizada com a solução de revestimento de acetofalato de celulose (CAP) em diferentes concentrações (grupo I) e com uma solução de álcool a 50% (grupo II e grupo III), apresentando resultados diferenciados entre si. Os resultados obtidos nos testes de dissolução das cápsulas pertencentes ao grupo I (revestimento com acetofalato de celulose) serviram de base para a escolha da concentração de CAP que foi aplicada nos lotes do grupo II, bem como permitiu observar uma possível influência negativa da selagem, utilizando a solução do polímero na etapa tampão pH 6,8 do teste de dissolução. Esta observação nos motivou a utilizar a solução hidroalcoólica (álcool a 50% v/v) na selagem das cápsulas do grupo II e grupo III.

Na avaliação da dissolução na etapa ácida, os resultados dos lotes do grupo I apresentaram uma maior distribuição dos valores na faixa de 0 a 3% de diclofenaco sódico dissolvidos, atendendo assim ao critério de aceitação farmacopeico para esta etapa e demonstrando uma eficácia do revestimento com CAP na etapa ácida. Nossos resultados indicaram ainda que a quantidade de solução de revestimento aplicada parece influenciar a gastroresistência. Quando as cápsulas foram revestidas com CAP na concentração de 12% em relação ao peso da cápsula vazia, foi detectado um valor de dissolução *outlier* de 10,5%, que obrigou a realização do 2º estágio do teste de dissolução. Na *etapa tampão pH 6,8*, os resultados da dissolução dos lotes do grupo I apresentaram muitos valores discrepantes abaixo dos valores mínimos de Q especificados na monografia farmacopéica, não atendendo assim ao critério de aceitação. O desvio padrão relativo, em torno de 47%, evidenciou a dispersão dos valores percentuais de diclofenaco sódico dissolvido na *etapa tampão pH 6,8* para os diversos lotes de cápsulas revestidas do grupo I.

O alto índice de valores discrepantes de dissolução abaixo do mínimo especificado e a dispersão dos valores dissolvidos de diclofenaco sódico bem maiores do que os obtidos na *etapa ácida* sinalizaram em direção a uma possível influência negativa da selagem dos hemireceptáculos das

cápsulas deste grupo com a solução orgânica de acetofalato de celulose. Além disso, durante a realização dos testes de dissolução, foi observado que várias cápsulas permaneciam intactas na cuba após a realização da etapa tampão fosfato pH 6,8, e que outras cápsulas se deformavam e abriam, apenas parcialmente, não liberando totalmente seu conteúdo. Foi também verificado que entre as cápsulas que abriam parcialmente, a grande maioria permanecia com a junção dos hemireceptáculos completamente soldadas e sem sinal de erosão, evidenciando que a abertura parcial tinha ocorrido somente na base e/ou no topo da cápsula, permanecendo a região mediana íntegra com parte do conteúdo não liberado. Estas constatações e os resultados heterogêneos obtidos nas *etapas ácida* e *tampão* levaram a fixar a concentração do polímero no revestimento e a utilizar para a selagem das cápsulas uma solução de natureza não substantiva, como uma solução alcoólica a 50% (v/v).

De fato, a selagem prévia dos hemireceptáculos das cápsulas com uma solução alcoólica a 50% (v/v) e o revestimento por uma solução de CAP vaporizada geraram resultados muito significativos tanto para a dissolução na etapa ácida quanto na etapa tampão fosfato pH 6,8 no Grupo II, com apenas um resultado discrepante na etapa ácida, o qual, após realização do 2º estágio de dissolução, apresentou resultados que atenderam ao critério de aceitação farmacopeico. Portanto, o revestimento a 15% e a selagem com a solução alcoólica (Grupo II) mostraram eficácia na promoção da gastroresistência. Na avaliação dos resultados obtidos na *etapa fosfato pH 6,8* houve uma grande concentração dos valores dissolvidos na faixa central, caracterizando bem uma média de 96,65%. Os valores dissolvidos foram iguais ou acima de 80% e, portanto, atenderam ao critério de aceitação farmacopeico. Na *etapa fosfato pH 6,8*, as cápsulas se desintegraram totalmente em todos os ensaios. Dessa forma, os ensaios realizados no grupo II mostraram uma boa regularidade, tanto na *etapa ácida* como na *etapa fosfato pH 6,8*, indicando desempenho positivo em relação ao processo de revestimento realizado neste grupo.

A eficácia do processo de revestimento pode ser também avaliada quando repetimos os mesmos procedimentos técnicos, mas variamos o

polímero de revestimento (Grupo III). De fato, a selagem prévia dos hemireceptáculos com solução alcoólica a 50% (v/v) e a vaporização de uma solução de Eudragit® L100, garantiram a obtenção de cápsulas com gastroresistência. Na etapa ácida, todos os lotes atenderam o critério de aceitação farmacopeico, inclusive com uma ampla margem de folga, uma vez que 90% dos valores obtidos estavam abaixo de 1% de diclofenaco sódico dissolvido. Na *etapa ácida da dissolução*, o grupo III apresentou os melhores resultados, demonstrando homogeneidade e uma excelente eficácia do revestimento e selagem utilizados neste grupo para a promoção de gastroresistência. Avaliando os resultados obtidos na *etapa tampão fosfato pH 6,8*, observou-se uma homogeneidade nos ensaios do grupo III ainda maior do que verificado na *etapa ácida*. A distribuição quase simétrica, com curtose baixa, indicou uma uniformidade nos resultados e, portanto, uma melhor reprodutibilidade dos resultados promovidos pela selagem e revestimento realizados neste grupo. Na etapa tampão fosfato pH 6,8, os teores dissolvidos foram iguais ou acima de 94% e, portanto, todos os lotes avaliados atenderam ao critério de aceitação farmacopeicos. Os testes estatísticos aplicados aos vários grupos experimentais indicaram que os lotes selados com álcool 50% v/v e revestidos com copolímero do ácido metacrílico tipo A apresentaram o melhor desempenho em ambas as etapas de dissolução.

A aparência das cápsulas revestidas com acetofalato de celulose ou com Eudragit® L100 é aceitável, principalmente se o revestimento for realizado em cápsulas com ambos os hemireceptáculos de cor branca. Nesta cor, as cápsulas apresentam-se com a aparência praticamente normal à das cápsulas não revestidas, havendo, no entanto, com o revestimento, uma perda do brilho natural da sua superfície com a aquisição de uma aparência mais porosa e opaca. As cápsulas revestidas com Eudragit® L100 apresentaram uma aparência ligeiramente mais porosa do que a apresentada pelas cápsulas revestidas com acetofalato de celulose, devido provavelmente à maior espessura do filme empregado no revestimento com Eudragit® L100. Em cápsulas coloridas, o revestimento pode tornar as cápsulas esteticamente inadequadas.

Uma vez que os testes estatísticos mostraram que os revestimentos dos lotes do grupo III apresentaram a maior eficiência, investigou-se qual dos lotes deste grupo apresentou a maior eficiência. Verificou-se que, na *etapa ácida*, o lote 4 apresentou o melhor desempenho e, na *etapa tampão fosfato pH 6,8*, o lote 5 apresentou o maior percentual dissolvido. Considerando que todos os lotes atenderam aos critérios farmacopeicos, e que o lote 5 apresentou um menor índice dissolvido na *etapa ácida* e também um dos maiores índices de dissolução na *etapa tampão fosfato pH 6,8*, este lote poderia eventualmente ser considerado o de melhor eficácia geral do grupo. Observando o percentual real de polímero aplicado neste lote, constatamos que o revestimento foi realizado com 38,89% de copolímero do ácido metacrílico tipo A em substância seca do polímero em relação ao peso da cápsula vazia utilizada e equivalente a 7,11 mg de polímero distribuído por cm² da superfície da cápsula.

Os resultados dos testes estatísticos mostraram que o revestimento dos lotes do grupo III revestidos com copolímero do ácido metacrílico tipo A foram superiores na *Etapa ácida* e na *Etapa tampão fosfato pH 6,8* ao grupo de comparação. Entretanto, não houve diferença significativa entre os resultados obtidos na etapa básica do teste de dissolução do Voltaren® e os obtidos nos lotes do grupo III.

Teste de estabilidade de prateleira

Neste estudo, o teste de estabilidade foi realizado em caráter meramente orientativo, e dado ao pequeno número de lotes avaliado, foi permitido apenas tirar conclusões limitadas. O teste de estabilidade de prateleira indicou que os lotes avaliados após o período de armazenamento continuaram a atender aos critérios farmacopeicos de aceitação, sinalizando para uma relativa estabilidade, tanto do revestimento com CAP como com copolímero do ácido metacrílico tipo A. Os revestimentos demonstraram uma estabilidade suficiente para atender a demanda de uso de um produto manipulado

Contudo, espera-se, com base, nas informações encontradas na literatura que o revestimento com copolímero do ácido metacrílico tipo A seja quimicamente estável, inclusive em condições de maior umidade.

CONCLUSÃO

A selagem prévia dos hemireceptáculos de cápsulas gelatinosas duras com solução alcoólica a 50% (v/v) é essencial para garantir a eficiência do processo de revestimento em escala magistral.

As cápsulas gelatinosas duras contendo diclofenaco sódico, com seus hemireceptáculos previamente selados com álcool 50% (v/v) e revestidas com a atomização de uma solução orgânica com acetoftalato de celulose ou com copolímero do ácido metacrílico tipo A, apresentaram características de dissolução adequadas aos critérios farmacopeicos para cápsulas de liberação entérica.

Os lotes de cápsulas revestidas com copolímero do ácido metacrílico tipo A (Grupo III) apresentaram o melhor desempenho em ambas

as etapas do teste de dissolução.

A atomização das soluções orgânicas de CAP e copolímero do ácido metacrílico tipo A dá origem a cápsulas gelatinosas duras com a aparência aceitável e semelhante à de cápsulas não revestidas.

Podemos concluir a viabilidade da obtenção magistral de cápsulas de liberação entérica com relativa estabilidade, no entanto, é imprescindível a verificação da qualidade de cada formulação ou lote preparado por meio da realização do teste de desintegração e/ou preferencialmente do teste de dissolução. Finalmente, recomenda-se a realização de estudos complementares com outros fármacos e testes de estabilidade adicionais, envolvendo um maior número de amostras durante um período mais prolongado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN Jr., L. V. **The Art, science and technology of pharmaceutical compounding**. 2. ed. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 2002. 493 p.
2. PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. Tecnologia farmacêutica e farmácia galênica. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 1995. p.535-584.
3. COLE, E. T. et al. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. **Int. J. Pharm.**, n. 231, 2002. p. 83-95.
4. TULEU, C. et al. Colonic delivery of 4-amino-salicylic acid using amylase-ethylcellulose-coated hydroxypropyl methylcellulose capsules. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, n. 16, p. 1771-1779, 2002.
5. PEARNCHOB, N.; DASHEVSKY, A.; BODMEIER, R. Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid. **J. Controlled Release.**, v. 94, n. 2/3, p. 313-21, 2004.
6. HUYGHEBAERT, N.; VERNMEIRE, A.; REMON, J. P. Alternative method for enteric coating of HPMC capsules resulting in ready-to-use enteric-coated capsules. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 21, n. 5, p. 617-23, 2004.
7. MEHUY, E.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 24, n. 2/3, p. 207-12, 2005.
8. PINA, M. E.; SOUSA, A. T.; BROJO, A. P. Enteric coating of hard gelatin capsules. Part 1. Application of hydroalcoholic solutions of formaldehyde in preparation of gastro-resistant capsules. **Int. J. Pharm.**, n. 133, p. 139-148, 1996.
9. PINA, M. E.; SOUSA, A. T. Application of hydroalcoholic solutions of formaldehyde in preparation of acetylsalicylic acid gastro-resistant capsules. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, n. 28, p.443-449, 2002.
10. FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. Pt. 2, Fasc. 3. p. 144 – 144.
11. UNITED States pharmacopoeia. 28. ed. Rockville: The United States Convention, 2005. 3187 p.
12. USP pharmacist's pharmacopeia. 1. ed. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, 2005. Part 2. p. 745-823.
13. FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Pt. 1, Cap. 5.
14. MURTHY, K. S.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 82, n. 2, p. 113-126, 1993.
15. JENKINS, G. L. et al. . **The Art of compounding**. 9. ed. New York: McGraw-Hill Book Company, Inc, 1957. p. 47-70.
16. PODCZECK, F.; JONES, B. E. **Pharmaceutical Capsules**. 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. 272 p.
17. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 8. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 204-226.

Calculando

Miliequivalentes (mEq)

É comum a farmácia receber receita médica expressa em que a quantidade de um sal está expressa em miliequivalentes, pois, em geral, nos líquidos do organismo, os eletrólitos são considerados em termos de miliequivalentes por litro (mEq/l).

Os eletrólitos, quando em uma solução aquosa, comportam-se como íons. Os íons são a menor porção de um elemento químico que conserva as suas propriedades. O equilíbrio químico de uma solução significa a existência de igual número de cátions e ânions. Os eletrólitos são quantificados em miliequivalentes, que correspondem à milésima parte de um equivalente grama, ou simplesmente equivalente. O equivalente de uma substância é a menor porção da substância, capaz de reagir quimicamente e, corresponde ao peso atômico ou ao peso molecular, dividido pela valência.

Equivalente-grama (Eqg) = $\text{Peso Molecular} / \text{Valência}$

Miliequivalente (mEq) = $\text{Equivalente-grama} / 1000$

Exemplo de prescrição:

Citrato de Potássio 10mEq

Manipular 30 cápsulas

Tomar 1 cápsula 3 vezes ao dia logo após as refeições.

Cálculos:

Peso Molecular (PM) do Citrato de Potássio= 324g/mol

Equivalente-grama (Eqg) = $\text{Peso Molecular} / \text{Valência}$

Eqg = $324/3$

Eqg = 108g

mEq= $108/1000 = 0,108g$

mEq = 108mg

Assim, 1 mEq de citrato de potássio equivale a 108mg do sal. Para a manipulação de cápsulas contendo 10 mEq basta multiplicar 108mg x 10mEq, para encontrar o valor em mg por cápsula do sal.

Referências:

Destruti, A. B. C. B., Arone, E. M., Philippi, M. L. S. Cálculos e Conceitos em Farmacologia. São Paulo: Editora SENAC, 2001.

Ferreira, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral 2ªed. Juiz de Fora, 2002.

Pharma Press, edição de janeiro de 2004.

Classificação das Soluções – Preparando Soluções Isotônicas

A resistência de uma solução ou sua osmolaridade é a relação entre o número de mols (moléculas) de soluto e o volume da solução.

Em relação ao plasma sanguíneo e outros líquidos orgânicos, uma solução pode ser classificada como isotônica, hipertônica e hipotônica.

Solução isotônica: é a solução, que, colocada no lado externo das células, tem exatamente a mesma pressão osmótica do líquido intracelular e, portanto, mantém os gradientes de concentração inalterados, não provocando intumescimento nem contração das células dos tecidos. Geralmente a solução isotônica é considerada equivalente a uma solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Solução hipertônica: é a solução cuja concentração é maior que a do nosso plasma, produzindo osmose de dentro para fora da célula, reduzindo seu volume, ocasionando concentração e desidratação celular.

Solução hipotônica: é a solução cuja concentração é menor que a do nosso plasma, produzindo osmose de fora para dentro da célula, aumentando seu volume e favorecendo a lise celular.

Na farmácia magistral é muito importante o farmacêutico conhecer os cálculos para preparo de soluções

isotônicas, pois são as mais comumente preparadas para uso nasal, oftálmico e por via endovenosa.

O método de equivalentes em cloreto de sódio é o mais frequentemente utilizado no cálculo da quantidade de cloreto de sódio necessária para preparar soluções isotônicas. O equivalente em cloreto de sódio de uma substância é a quantidade em gramas de cloreto de sódio que é osmoticamente equivalente a 1g da substância. Esse valor (E) geralmente é previamente calculado para diversas substâncias e consta em tabelas de consulta.

$$E = (PM \text{ NaCl} / i \text{ NaCl}) \times (i \text{ substância} / PM \text{ substância})$$

i = fator de dissociação

Exemplo: calcular o equivalente em cloreto de sódio de uma solução a 1% de pilocarpina nitrato.

$$PM \text{ pilocarpina nitrato} = 271\text{g/mol}$$

$$\text{Fator de dissociação (i)} = 1,8$$

$$PM \text{ NaCl} = 58,5\text{g/mol}$$

$$\text{Fator de dissociação (i)} = 1,8$$

$$E = (58,5 / 1,8) \times (1,8 / 271)$$

$$E = 0,22$$

Assim, 1g de nitrato de pilocarpina equivale a 0,22g de cloreto de sódio.

Para a preparação de soluções isotônicas a partir de uma prescrição médica é necessário que seja calculado o valor de cloreto de sódio que seria necessário para o preparo da solução isotônica sem o fármaco. Logo após, deve ser subtraído o valor do equivalente em cloreto de sódio do fármaco. O valor resultante refere-se a quantidade de cloreto de sódio que deve ser adicionada a preparação para que a mesma seja isotônica.

Exemplo:

Considere a seguinte formulação:

Sulfato de efedrina 1%

Solução isotônica qsp 50mL

Qual a quantidade de NaCl necessária para a isotonzar o meio?

1º Passo

Cálculo da quantidade de NaCl para transformar o volume descrito em solução isotônica.

$$0,9 \% \text{ p/V de cloreto de sódio} \times 50\text{mL} = (0,9 \text{ g} / 100\text{mL}) \times 50\text{mL} = 0,45\text{g}$$

2º Passo

Calcular o equivalente em cloreto de sódio do sulfato de efedrina na quantidade prescrita.

$$0,5\text{g de sulfato de efedrina} \times 0,23 \text{ (equivalente em NaCl do sulfato de efedrina)} = 0,115\text{g}$$

3º Passo

Subtrair a quantidade de equivalente em NaCl do sulfato de efedrina da quantidade total de NaCl que seria necessária para isotonzar a solução.

$$0,45\text{g} - 0,115\text{g} = 0,335\text{g}$$

Será necessário 0,335g de NaCl para isotonzar a prescrição de 50mL de sulfato de efedrina a 1%.

Referências:

DESTRUTI, A. B. C. B., ARONE, E. M., PHILIPPI, M. L. S. Cálculos e Conceitos em Farmacologia. São Paulo: Editora SENAC, 2001.

FERREIRA, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral 2ªed. Juiz de Fora, 2002.

ANSEL, H. C.; PRINCE, A.J., Manual de Cálculos Farmacêuticos. Porto Alegre: Artmed, 2005.