

encarte técnico

anfarmac

nº 75 - novembro / dezembro 2008

Prêmio Farmag 2008



Artigo vencedor:

Vantagens da utilização de excipiente semi-sólido na manipulação de fármacos de classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica
pág. 02

Revestimento entérico – uma revisão bibliográfica
pág. 13

Vantagens da utilização de excipiente semi-sólido na manipulação de fármacos de classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica

Por Marco Aurélio Lamolha*; Leila Alves de Senna*; Anna Claudia Silva Santos**;
Rosane da Silva Laporte**; Flora Caroline Facioli Shiroma**; Thamiris Mendes de
Souza**; Karina Ponchini Prado**; Isis de Oliveira Figueiredo**

* Professores do Curso de Farmácia da Universidade São Judas Tadeu

** Alunas do curso de Farmácia da Universidade São Judas Tadeu

Período: 1º Semestre de 2008
São Paulo (SP)

I – INTRODUÇÃO

A cápsula gelatinosa dura é a forma farmacêutica mais empregada na realidade magistral devido à sua versatilidade. As cápsulas permitem a veiculação de misturas de pós, granulados, *pellets*, líquidos anidros, massas semi-sólidas e mesmo de outras formas farmacêuticas de menor volume. Permitem ainda a preparação de formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, tais como, de liberação entérica e liberação lenta (Allen Jr. et al., 2007; Podzeck & Jones, 2004).

Com o objetivo de definir critérios técnicos e fornecer subsídios aos farmacêuticos magistrais no processo de escolha dos excipientes, Ferreira (2008) propôs uma metodologia, considerando aspectos farmacotécnicos, biofarmacêuticos, incompatibilidades, e empregando um algoritmo como ferramenta de decisão. Esta ferramenta, baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica - SCB (Amidon et al., 1995), seleciona o excipiente mais adequado ao fármaco a ser encapsulado em função de sua solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal, respeitando-se ainda parâmetros como higroscopicidade, incompatibilidade, estabilidade e propriedades de fluxo.

De acordo com a metodologia proposta, para fármacos de classe IV, que apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade, deve-se utilizar excipiente semi-sólido ou líquido não aquoso, já que uma formulação inadequada pode influenciar negativamente tanto a taxa quanto a extensão da absorção (Ferreira, 2008; Manadas et al., 2002)

Rowley (2004) classifica os excipientes líquidos e semi-sólidos compatíveis com as cápsulas gelatinosas duras em três categorias: 1- Os líquidos lipofílicos, cujos principais representantes são os óleos vegetais refinados de amendoim, rícino, semente de algodão, milho, oliva, gergelim, soja e girassol, além de ésteres e triglicerídeos. 2- Semi-sólidos lipofílicos e modificadores de viscosidade: óleos vegetais hidrogenados, polioxilglicerídeos, álcoois graxos. 3- Solubilizantes (polietilenoglicóis), surfactantes, emulsificantes e promotores de absorção.

“Thermosoftened systems”, como denominadas por Rowley (2004), são formulações baseadas no uso de um excipiente sólido que se funde a cerca de 70°C, no qual o fármaco pode estar fundido, dissolvido ou disperso. As cápsulas são preenchidas com a mistura fundida que, quando resfriada a temperatura ambiente, originarão uma matriz (dispersão) sólida ou semi-sólida dentro das cápsulas.

Vários autores citam os benefícios do uso do polietilenoglicol de alto peso molecular (> 4000), como polímero carreador sob a forma de dispersões sólidas, para incrementar a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis - classe II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (Yamashita et al., 2003; Wang et al., 2004; Dastmalchi et al., 2005; Fini et al., 2005)

Encontram-se também disponíveis na literatura científica trabalhos onde foram empregadas dispersões semi-sólidas à base de polietilenoglicol com o mesmo objetivo das dispersões sólidas (Galal et al., 2003; Cole et al., 2008). Já que polímeros hidrofílicos que se dissolvem rapidamente em meio aquoso, como os polietilenoglicóis, produzem rápida dissolução em formulações com fármacos de baixa solubilidade em água (Rowley, 2004)

O presente trabalho tem por objetivo verificar o real benefício da utilização de um excipiente semi-sólido constituído por uma mistura de polietilenoglicóis na eficiência de dissolução de formulações de cápsulas gelatinosas duras, contendo fármacos de classe IV do SCB, além de verificar a viabilidade da técnica de manipulação de cápsulas com excipientes semi-sólidos na realidade magistral.

Como modelo de fármaco de classe IV foi escolhido a furosemida; um diurético de alça amplamente empregado na terapêutica e em estudos biofarmacotécnicos como modelo de fármaco de baixa solubilidade em água.

II – MATERIAL E MÉTODOS

II.1 – Material:

Todos os insumos utilizados foram adquiridos a partir de distribuidores nacionais: Polietilenoglicol 1500 (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos - lote: 060122M14707); polietilenoglicol 400 (Natural Pharma – lote: 030808C2413); furosemida (Galena Química e Farmacêutica – lote: 5030HRI); amido de Milho (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos – lote: 30366005106); lactose M 200 (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos – lote: 3252); estearato de magnésio (All Chemistry do Brasil LTDA – lote: ALL19666); talco farmacêutico (All Chemistry do Brasil – lote: ALL19158); celulose microcristalina 102 (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos – lote: 36); lauril sulfato de sódio (Vetec - Lote: 0506424); glicolato de amido sódico (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos – lote: A9G105/25505) dióxido de silício coloidal (Cabosil M5P®) (Pharmaspecial - lote: 800888)

Substância química de referência: Empregou-se furosemida (DEG - lote 6023HRI), cujo teor era 99,63%.

II.2 – Métodos

II.2.1 – Escolha dos excipientes e manipulação das cápsulas

Com o objetivo de verificar se há diferenças significativas na eficiência de dissolução que justifiquem o emprego do excipiente semi-sólido à base de polietilenoglicol, em detrimento de um excipiente sólido tradicionalmente empregado na realidade magistral, foram desenvolvidos e avaliados três excipientes (Tabela 1).

O excipiente A foi desenvolvido com base nos excipientes declarados na bula oficial do produto referência para comprimidos de furosemida (Bulas. med, 2008).

O excipiente B foi extraído do algoritmo sugerido por Ferreira (2008) para fármacos de classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica - SCB, extensivo à classe IV. Finalmente, o excipiente C também foi baseado na sugestão do algoritmo de excipientes e na experiência de Allen Jr. (1997) na manipulação de cápsulas contendo estriol e estrona.

Componentes	Excipiente A (%)	Excipiente B (%)	Excipiente C (%)
Amido de milho	10	----	----
Laurilsulfato de sódio	----	1,0	----
Glicolato de amido sódico	----	4,0	----
Dióxido de silício coloidal	----	0,2	----
Talco	2,0	----	----
Estearato de magnésio	0,1	----	----
Celulose pH 102	----	Qsp 100	----
Lactose malha 200	Qsp 100	75,0	----
Polietilenoglicol 1500	----	----	50,0
Polietilenoglicol 4000	----	----	50,0

Tabela 1: Composição dos excipientes desenvolvidos e avaliados

II.2.2 – Manipulação das cápsulas

Foram manipuladas 30 cápsulas número 1, com corpo e tampa amarelas, contendo 40mg de furosemida e cada um dos três excipientes desenvolvidos. Na manipulação das cápsulas com os excipientes A e B, as quantidades foram calculadas com base nas densidades aparentes do fármaco e dos excipientes, as quais foram determinadas com o auxílio de densímetro (Powdermix, Brasil). No preparo das misturas para encapsulação, empregou-se a técnica da trituração com diluição geométrica em gral de porcelana.

Para a manipulação das cápsulas de furosemida com o excipiente semi-sólido C, empregou-se a seguinte técnica:

1º Passo: Preparou-se, inicialmente, uma mistura suficiente para a manipulação de 30 cápsulas, na seguinte proporção:

Furosemida.....1,2g
Polietilenoglicol 1500..... 12,0g
Polietilenoglicol 4000.....12,0g

2º Passo: A mistura de PEG's foi aquecida até fusão, em chapa de aquecimento, à cerca de 65°C. A Furosemida foi dissolvida na mistura fundida, a qual foi vertida em cálice de 30mL de capacidade. O volume ocupado pela mistura foi de 20,0mL.

Sabendo-se que a densidade aparente da Furosemida foi de 0,301g/mL, 1,2g do fármaco ocupam 3,987mL. Por diferença ($20,0 - 3,987\text{mL} = 16,013\text{mL}$), determinou-se o volume ocupado por 24g da mistura de polietilenoglicol e, conseqüentemente, sua densidade aparente ($24,0\text{g}/16,013\text{mL} = 1,498\text{g/mL}$).

3º Passo: Sabendo-se que a cápsula número 1 apresenta uma capacidade volumétrica de 0,500mL, o volume total disponível em 30 cápsulas é de 15,0mL. Portanto, $15,0\text{mL} - 3,987\text{mL} = 11,013\text{mL}$ (volume ocupado pela mistura de PEG's)

4º Passo: Sabendo-se que a densidade aparente da mistura de PEG's é de 1,498g/mL, determinou-se a quantidade necessária da mistura de PEG's para a manipulação de 30 cápsulas ($1,498\text{g/mL} \times 11,013\text{mL} = 16,497\text{g}$). Desta forma, as quantidades necessárias para a manipulação de 30 cápsulas, prevendo um excesso de 10% de prováveis perdas no processo foi a seguinte:

Furosemida1,20g x 1,10 = 1,320g
Polietilenoglicol 1500...8,248g x 1,1 = 9,073g
Polietilenoglicol 4000...8,248g x 1,1= 9,073g

5º Passo: As quantidades previamente calculadas dos PEG's foram pesadas em balança semi-analítica e transferidas para béquer de 150mL.

6º Passo: A mistura foi aquecida até fusão, em chapa de aquecimento, à cerca de 65°C.

7º Passo: Adicionou-se a Furosemida à mistura fundida, misturando-se até completa dissolução, e mantendo-se a temperatura à cerca de 65°C, a fim de evitar a solidificação.

8º Passo: Com o auxílio de uma micropipeta de 500µL modelo M (Kacil), preencheram-se as cápsulas previamente distribuídas e abertas em encapsuladora manual.

9º Passo: Deixou-se a mistura solidificar dentro das cápsulas, fechando e travando-as posteriormente.

II.2.3 – Avaliação das cápsulas

As cápsulas foram avaliadas quanto à variação de peso, teor, uniformidade de doses unitárias, por meio de uniformidade de conteúdo, segundo os critérios da Farmacopéia Brasileira quarta edição (1988), empregando-se uma curva de calibração construída a partir de uma substância química de referência – SQR para Furosemida, em NaOH 0,1M, empregando-se um espectrofotômetro UV-VIS modelo 1240 mini (Shimadzu, Japão), em $\lambda = 271\text{nm}$. A curva de calibração foi linearizada por meio de cálculos de regressão linear, com o auxílio do programa Microsoft Excell, obtendo-se uma equação representativa do tipo $Y = 0,0527x - 0,0053$, a qual demonstrou ser linear na faixa de 4,0 a 12,0 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 = 0,9997$). Foram verificadas também a precisão nos níveis de repetibilidade e precisão intermediária da metodologia em questão.

Na avaliação da influência dos excipientes na eficiência de dissolução de formulações de cápsulas contendo furosemida foram construídos perfis de dissolução, empregando-se dissolutor modelo 299-8 (Nova Ética, Brasil) com o uso de *sinkers* para evitar a flutuação das cápsulas no início do teste, adaptando-se a metodologia preconizada pela Farmacopéia Brasileira quarta edição, parte II (2001) para o ensaio de dissolução de comprimidos de furosemida:

- Meio de dissolução: Tampão fosfato pH 5,8 (900ml), aparato tipo pá, velocidade 50rpm. Alíquotas de 10mL foram coletadas nos intervalos de tempo: 5, 10, 15, 30 e 45 minutos, com imediata reposição de meio e posteriormente centrifugadas por 5 minutos.

As porcentagens de fármaco dissolvidas foram determinadas com o auxílio de outra curva de calibração de furosemida (SQR), em tampão fosfato, cuja metodologia também foi baseada em uma espectrofotometria na região do UV ($\lambda = 271\text{nm}$), utilizando o mesmo equipamento.

A curva de calibração foi também linearizada através de cálculos de regressão linear, obtendo-se uma equação representativa do tipo $Y = 0,0487x + 0,0426$, a qual demonstrou ser linear na faixa de 5,0 a 50,0 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 = 0,9968$).

A partir dos perfis de dissolução obtidos foram calculados os valores de eficiência de dissolução (%ED), conforme descrito por Khan (1975), levando-se em consideração o intervalo de 0 a 45 minutos. Os valores de %ED calculados foram comparados aplicando-se análise de variância (ANOVA) - fator único e estatística t, considerando-se o nível de significância (P) e os valores de F e t. (Bolton, 2001; Lamolha, 2003, Serra e Storpirtis, 2007).

III – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da determinação de peso das formulações avaliadas estão descritos na Tabela 2, abaixo. Pode-se observar que as três formulações apresentaram-se de acordo com os parâmetros farmacopéicos, e que o enchimento das cápsulas com o auxílio de uma micropipeta (formulação C) gerou uma menor variação de peso, caracterizada pelo menor valor do DPR ou coeficiente de variação (%CV).

Tabela 2: Determinação de peso nas formulações desenvolvidas

Unidade	Formulação A	Formulação B	Formulação C
1	306	368	646
2	304	366	628
3	293	353	632
4	292	339	624
5	293	379	617
6	294	365	662
7	295	364	633
8	298	366	649
9	294	366	645
10	293	350	654
11	291	350	643
12	284	358	632
13	287	374	645
14	297	360	637
15	295	350	655
16	310	349	644
17	302	372	638
18	300	379	654
19	309	376	650
20	300	366	632
Média	296,9	362,5	641,0
DP	6,85	11,14	11,60
DPR	2,31	3,07	1,81
Variação	95,7 a 104,4%	93,5 a 104,6%	96,3 a 103,3%

Variação máxima permitida: Cápsulas com peso médio até 300mg \pm 10%; cápsulas com peso médio acima de 300mg \pm 7,5% (Farmacopéia Brasileira, 1988); DPR= Desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (%CV)

Cabe salientar que, recentemente, a Anvisa através da resolução RDC 67/2007; item 9 do anexo 1 determinou que todas as formulações de cápsulas manipuladas devem ser submetidas aos ensaios de peso médio, e recomendou ainda que sejam calculados também o desvio padrão e desvio padrão relativo – DPR como forma de verificar a eficácia na distribuição das misturas de pós na etapa de enchimento das cápsulas (Brasil, 2007).

Os resultados do teor e uniformidade de doses unitárias encontram-se na Tabela 3. A farmacopéia brasileira (2001) apresenta um limite para o teor de 90,0 a 110,0% em relação ao valor rotulado na monografia para furosemida comprimido, o qual foi extrapolado para as cápsulas manipuladas.

Verifica-se que as três formulações avaliadas encontram-se de acordo com os parâmetros farmacopéicos adotados. Para o parâmetro uniformidade de doses, todas as 10 unidades analisadas de cada formulação manipulada encontram-se dentro dos limites de 85,0 a 115,0% em relação ao valor declarado, e os valores de DPR calculados foram inferiores a 6,0%.

Os resultados da uniformidade de conteúdo revelam que as misturas para encapsulação foram adequadamente manipuladas, gerando cápsulas com conteúdo de princípio ativo uniforme.

Tabela 3: Resultados dos teores e das uniformidades de doses unitárias das cápsulas manipuladas

Formulação	Teor (mg/cápsula)	Uniformidade de conteúdo %VR
A	42,06 (105,1%VR)	101,2 a 109,1 (DPR = 3,8)
B	41,60 (104,0%VR)	96,6 a 107,9 (DPR = 4,2)
C	41,93 (104,8%VR)	102,8 a 111,2 (DPR = 2,2)

%VR = Porcentagem em relação ao valor rotulado/declarado; DPR = desvio padrão relativo

Quanto aos resultados dos perfis de dissolução, construídos a partir das quantidades de furosemida dissolvidas ao longo dos 45 minutos de ensaio, os mesmos podem ser observados, respectivamente, na Tabela 4 e na Figura 1.

As cápsulas contendo o excipiente semi-sólido (formulação C) apresentaram uma menor variação das porcentagens dissolvidas ao longo do tempo, quando comparadas com as formulações A e B, caracterizadas pelos menores valores nos desvios padrão. A rigorosa dosagem na etapa do enchimento das cápsulas e o fato do princípio ativo estar totalmente dissolvido em um excipiente que incrementa a taxa de dissolução do fármaco justificam os resultados encontrados.

Os valores de eficiência de dissolução (%ED) calculados são apresentados na Tabela 5. Pode-se observar, visualmente e através de análise de variância, que as três formulações geraram perfis estatisticamente distintos ($p = 8,83 \times 10^{-5}$).

Na comparação entre as formulações A e B em relação a C, a última apresenta valores de eficiência de dissolução significativamente superiores, confirmando que, nas condições experimentais empregadas, o excipiente semi-sólido a base de polietilenoglicol efetivamente beneficia a eficiência de dissolução de formulações contendo furosemida, sob a forma de cápsula gelatinosa dura.

Uma informação interessante extraída dos ensaios de dissolução é que, após 30 minutos de teste, as formulações A e C apresentaram um percentual de furosemida dissolvida superior a 80%, como recomenda o teste de dissolução na monografia de comprimidos de furosemida da farmacopéia brasileira. Entretanto, a quantidade de fármaco dissolvido a partir da formulação C (99,48%) é superior à formulação A (84,59%).

Outro fato que chamou a atenção foi o baixo valor de %ED da formulação B, significativamente inferior ao das formulações A e C, além da irregularidade no comportamento durante o ensaio de dissolução, caracterizado por grandes variações individuais evidenciadas pelo alto valor de DPR.

Pôde-se observar ao final do teste que, mesmo os invólucros de algumas cápsulas tendo se desintegrado totalmente, o pó permanecia aglutinado no fundo das cubas, junto aos *sinkers*, sugerindo algum tipo de interação entre a furosemida e algum componente do excipiente.

Não foi objeto deste trabalho pesquisar a fundo as prováveis causas deste baixo valor de eficiência de dissolução, mas preocupa o fato do excipiente B ser o sugerido para fármacos de classe II e como alternativa para fármacos de classe IV.

A escolha do excipiente realmente deve ser feita com critérios e balizadas em estudos experimentais complementares, escassos na área magistral atualmente.

Tabela 4: Porcentagens médias de Furosemida dissolvidas em função do tempo a partir das cápsulas manipuladas

Tempo	Formulação A		Formulação B		Formulação C	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0	0	0	0	0	0	0
5	16,24	9,32	9,39	11,67	11,87	2,50
10	48,47	8,62	28,20	19,04	34,57	2,36
15	66,72	7,66	39,34	18,03	65,34	8,90
30	84,59	8,78	50,27	17,06	99,48	2,45
45	91,81	6,97	58,32	15,00	109,24	2,50

DP = desvio padrão da média (6 unidades)

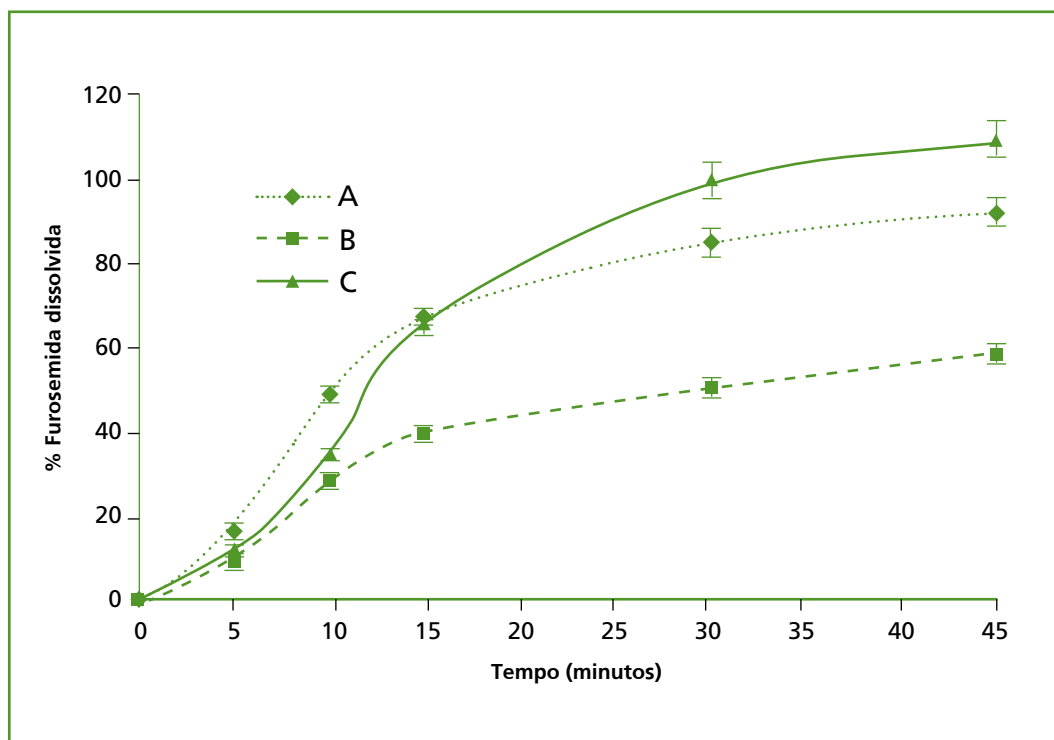


Figura 1: Comparação entre as porcentagens de furosemida dissolvida (%) em função do tempo a partir das cápsulas manipuladas (formulações A, B e C). Os perfis representam a média de seis determinações.

Tabela 5: Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (%ED) das formulações avaliadas

%ED			Resultado	Valor-p
Formulação A	Formulação B	Formulação C		
65,51 (8,81)	43,72(27,6)	71,05 (4,32)	Estatisticamente Diferentes	8,83X10 ⁻⁵
65,51 (8,81)	43,72(27,6)	----	Estatisticamente Diferentes	0,0017**
65,51 (8,81)	----	71,05 (4,32)	Estatisticamente Diferentes	0,032**
----	43,72(27,6)	71,05 (4,32)	Estatisticamente Diferentes	0,0002**

* índice de significância obtida pela Análise de Variância (Anova) - fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); ** índice de significância obtida pelo teste t presumindo variâncias equivalentes (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DPR) Desvio padrão relativo

IV – CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos e nas condições experimentais utilizadas, pode-se concluir:

Na formulação C, contendo o excipiente semi-sólido, a base de polietilenoglicol apresentou eficiência de dissolução estatisticamente superior às formulações A e B, confirmando que o polietilenoglicol realmente incrementa a taxa de dissolução da furosemida sob a forma de cápsula gelatinosa dura.

A técnica empregada na manipulação das cápsulas de furosemida contendo o excipiente semi-sólido demonstrou ser de fácil realização e capaz de gerar cápsulas com baixa variação de peso, uniformidade de dosagem e uma menor variação nas porcentagens dissolvidas ao longo do tempo. Sendo, portanto, viável tecnicamente e vantajosa, neste caso, a sua manipulação na realidade da farmácia magistral.

É intenção dos autores darem continuidade a esta linha de pesquisa, com o objetivo de demonstrar o real benefício do excipiente semi-sólido à base de polietilenoglicol em outros fármacos de classe IV comumente empregados na realidade magistral, e proporcionar aos farmacêuticos magistrais informações confiáveis a respeito da liberação desta classe de fármacos.

V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1	ALLEN JR. L.V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H.C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos . Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 225-247.
2	ALLEN JR. L.V. Triple Estrogen 2.5-mg Semisolid-Filled Hard-Gelatin Capsules. IJPC . Edmon v.1, n.3, p. 187, 1997.
3	AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of <i>in vitro</i> drug product dissolution and <i>in vivo</i> bioavailability. Pharm. Res. , New York, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
4	BOLTON, S. Aplicações estatísticas às ciências farmacêuticas. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica . Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.425-505.
5	BRASIL. Resolução RDC n.67 de 08 de Outubro de 2007. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação em farmácias (BPMF). Diário Oficial da União , Brasília, n.195, 09 out. 2007. Seção 1, p.30-47. Disponível em < http://www.in.gov.br/imprensa/pesquisa/pesquisaresultado.jsp >. Acesso em 10 de Abr. 2008
6	BULAS.MED. Lasix Disponível em: http://www.bulas.med.br/index.pl?C=A&V=66506F737449443D32393539266163743... Acesso em: 10 de Abr. 2008.
7	COLE, E.T; CADEM D.; BENAMEUR, H. Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration Adv Drug Deliv Rev. v. 60, n. 6, p. 747-756, 2008
8	DASTMALCHI S. et al. Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique. J Pharm Pharm Sci. , v.8, n.2, p. 175-181, 2005.
9	FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. part.1, XIII.5-3 p., part. 2, n.3, p. 152-2, 2001.
10	FERREIRA, A.O. Guia prático da farmácia Magistral, volume 1 . 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. p. 43-146.
11	FINI, A. et al. Diclofenac salts, II: solid dispersions in PEG6000 and Gelucire 50/13. Eur J Pharm Biopharm. v. 60, p. 99-111, 2005
12	GALAL, S. et al. Formulation of fast release glibenclamide liquid and semi-solid matrix filled capsules Acta Pharm. v. 53, p. 57-64, 2003. Disponível em < http://www.vnovak.hr/acphee/galal.pdf >. Acesso em 10 de Abr. 2008.
13	KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. J. Pharm. Pharmacol. , Wallingford, v.27, n.1, p.48-49, 1975.
14	LAMOLHA, M.A. Desenvolvimento e avaliação biofarmacêutica "in vitro" de comprimidos de liberação convencional contendo hidroclorotiazida 50mg . São Paulo, 2003. 205p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
15	MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução <i>in vitro</i> na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Rev. Bras. Cienc. Farm. , São Paulo, v.38, n.4, p.375-399, 2002.
16	MODI, A.; TAYADE, P. Enhancement of dissolution profile by solid dispersion (kneading) technique. A0APS PharmSciTech. v.7, n. 3, article 68, 2006. Disponível em < http://www.springerlink.com/content/a75683461u6w7029/fulltext.pdf >. Acesso em 10 de Abr. 2008.
17	PODCZECK, F.; JONES, B.E. Pharmaceutical capsules . London: Pharmaceutical Press, 2004. 272p.
18	ROWLEY, G. Filling of liquids and semi-solids into hard two-piece capsules. In: PODCZECK, F.; JONES, B.E. Pharmaceutical capsules . London: Pharmaceutical Press, 2004. p. 169-194.
19	SERRA, C.H.R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). Rev. Bras. Cienc. Farm. , São Paulo, vol. 43, n. 1, p. 79-88, 2007.
20	WANG X, MICHOEL A, VAN DEN MOOTER G. Study of the phase behavior of polyethylene glycol 6000–itraconazole solid dispersions using DSC. Int J Pharm. , Amsterdam. v. 272, p. 181-187, 2004.
21	YAMASHITA, K. et al. Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. Int J Pharm. , Amsterdam. v. 267, p. 79-91, 2003.

Revestimento entérico – uma revisão bibliográfica

O intestino delgado é uma das principais vias de absorção para os fármacos em razão de possuir, entre outros fatores, pH adequado e grande área de superfície disponível para a absorção de substâncias diversas. O órgão possui, aproximadamente, 6 metros de comprimento, e se estende do piloro, na base do estômago, à junção com o intestino grosso, no ceco (ANSEL et al, 2000).

Há fármacos que, por serem irritantes ao estômago ou sensíveis ao baixo valor do pH do suco gástrico (entre 1,0 e 2,5), devem passar intactos pelo estômago para serem absorvidos no intestino (PRISTA et al., 1995).

O revestimento gastro-resistente, também denominado revestimento entérico, é uma técnica utilizada na preparação de formas farmacêuticas para que estas resistam, sem alteração, à ação do suco gástrico, devendo, porém, desagregar-se rapidamente no suco intestinal (ANSEL et al., 2000).

As cápsulas gastro-resistentes são consideradas formas farmacêuticas de liberação modificada (liberação retardada), pois resistem, sem alteração, ao pH encontrado no estômago – que é onde se inicia o processo de digestão (REMINGTON, 2000)

Alguns dos pontos mais importantes para se proceder com relação a um revestimento entérico são:

- proteger fármacos que se decomponham em meio ácido, tais como enzimas, alguns antibióticos e pantoprazol;
- prevenir mal-estar gástrico e náuseas decorrentes da irritação provocada pelo fármaco, como por exemplo, o salicilato de sódio, naproxeno, fenilbutazona, oxifenilbutazona, cloreto de potássio, indometacina e diclofenaco;
- administração de fármacos para ação local nos intestinos, como os anti-sépticos intestinais;
- quando for importante que o princípio ativo não sofra diluições antes de atingir o intestino, como por exemplo, mesalazina e sulfassalazina;
- quando o fármaco só deverá produzir seu efeito máximo no duodeno ou jejuno, como por exemplo a pancreatina (AULTON, 2005; LACHMAN et al, 2001; FERREIRA, 2002).

A obtenção extemporânea de cápsulas de liberação entérica tem sido relacionada por diversos autores ao longo do tempo, e apresenta, portanto, diversos processos e métodos descritos.

As cápsulas duras ou moles podem ser preparadas com revestimento entérico por meio da aplicação de um filme gastro-resistente. Uma outra técnica de preparo de cápsulas de revestimento gastro-resistente é através do preenchimento destas cápsulas com grânulos ou partículas cobertas com um revestimento gastro-resistente. Há ainda uma outra forma, mediante o tratamento das paredes das cápsulas gelatinosas duras por agentes desnaturantes, tais como o formaldeído.

A princípio, utilizava-se as soluções de formaldeído bastante concentradas, mas observou-se que esta técnica originava um endurecimento ulterior dos invólucros gelatinosos. Como conseqüência, os respectivos tempos de desintegração eram inconstantes e, por vezes, bastante elevados, o que *in vivo* poderia significar uma não desintegração das cápsulas em nível entérico, afetando a biodisponibilidade e eficácia do fármaco veiculado. Outras desvantagens desta técnica são a suscetibilidade de deformação das cápsulas e a formação de manchas em cápsula colorida (2). Há ainda o problema da ingestão do medicamento com traços de formaldeído (PODCZECK & JONES, 2004).

STOKLOSA (1996) sugeriu o mergulho das cápsulas em uma mistura, contendo 45 partes de estearato de n-butila, 30 partes de cera de carnaúba e 25 partes de ácido esteárico fundidos a 75°C, como um método prático para aplicação no revestimento extemporâneo de cápsulas. Neste método, a cápsula é segurada por uma pinça, e então mergulhada uma a uma com uma sobreposição no centro. A aplicação de duas camadas completas demonstrou ser satisfatória, e o revestimento permaneceu estável por mais de 4 semanas sem o desenvolvimento de rachaduras.

O salol também foi utilizado em revestimentos extemporâneos de cápsulas gelatinosas, porquanto é insolúvel em meio ácido e se dissolve em pH superior a 7,0. Os revestimentos com salol são, contudo, cristalinos, e podem fendilhar facilmente, não garantindo uma eficaz proteção das cápsulas (PRISTA et al., 1995). CASADIO (1960) relata a obtenção de cápsulas gastro-resistentes através da imersão das mesmas em solução etérea, de cera de abelha a 10%, por duas vezes consecutivas e, em seguida, a imersão é repetida em salol fundido.

O revestimento da cápsula gelatinosa dura com goma laca também tem sido realizado com resultados irregulares. A goma laca é um material duro, quebradiço, transparente, esverdeado ou amarronzado, de origem natural. A natureza estérica dos componentes da goma laca condicionam a sua solubilidade em pH alcalino (SMOLINSKE, 1992). A qualidade da goma laca é passível de sofrer alterações e, com o tempo, perde sua solubilidade no suco intestinal. Desta forma, a não liberação do conteúdo da cápsula resulta na presença de cápsulas intactas nas fezes (THOMA & BECHTOLD, 1992).

PRISTA et al. também relatam o revestimento entérico de cápsulas gelatinosas, utilizando uma solução alcoólica, contendo 5% de goma laca e 1% de óleo de rícino, que é atomizada sobre as cápsulas. Os resultados, no entanto, são muito irregulares, e a aparência final é comprometida.

Experiências realizadas por PRISTA et al (1995) demonstraram que o revestimento com acetofalato de celulose (CAP) é adequado para obtenção de cápsulas gelatinosas duras gastro-resistentes e enterossolúveis. Utilizando uma solução composta por 8 partes de acetofalato de celulose, 4 partes de ftalato de etila e 88 partes de acetona, as cápsulas foram imergidas quatro vezes nesta solução, com a respectiva secagem em corrente de ar quente, entre a aplicação de cada duas camadas sucessivas. Segundo estes autores, as cápsulas tratadas por este método apresentam bom aspecto.

Polímeros específicos derivados do metacrilato, denominados comercialmente de Eudragit® e Rheapol®, também vêm sendo desenvolvidos para serem empregados no revestimento gastro-resistente, trazendo inúmeras vantagens, que devem ser destacadas: (1) o revestimento de todas as formulações orais sólidas convencionais, como cápsulas, comprimidos e grânulos, para obtenção de formas farmacêuticas de liberação retardada; (2) preparação de *pellets*; (3) obtenção de comprimidos de liberação sustentada, controlada por matrizes (DITGEN *et al.*, 1997; KHAN & REDDY, 1997).

De acordo com FERREIRA (2006), 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.

Métodos de revestimento de cápsulas em escala magistral

Método de revestimento no béquer – é realizado adicionando-se uma pequena quantidade do material de revestimento no béquer, que será aquecido brandamente até fusão. Em seguida, são adicionadas poucas cápsulas, fora do aquecimento, e, rotacionando o béquer, inicia-se a aplicação do revestimento. A adição contínua de pequenas quantidades do material de revestimento previne que as cápsulas se grudem umas às outras.

Método de imersão – o material de revestimento é aquecido em um béquer, na menor temperatura possível. Mergulha-se, em seguida, as cápsulas com o auxílio de uma pinça na solução de revestimento. Após secagem, repete-se o processo.

Método de vaporização (atomização) – consiste na preparação de uma solução alcoólica, etérea ou cetoalcoólica, do material de revestimento. Em seguida, a solução é adicionada a um frasco *spray*. As cápsulas são acondicionadas em uma tela, em uma área ventilada, ou em uma turbina drageadora. A solução de revestimento é aplicada em múltiplas camadas finas, permitindo-se um tempo para a secagem entre uma aplicação e outra. Secar utilizando um secador de cabelos (ALLEN, 2002).

Embora alguns destes métodos resultem de estudos conclusivos, são observadas dificuldades técnicas para a obtenção de reprodutibilidade na prática farmacêutica magistral, por se tratar de métodos artesanais.

Tão importante como garantir um completo envolvimento da cápsula com material de revestimento é avaliar a eficiência do mesmo. Um método simples sugerido por FERREIRA (2002) seria submeter cápsulas revestidas em um fluido gástrico simulado, contendo cloreto de sódio, pepsina, ácido clorídrico a 37% e água destilada. Não deve haver sinal de desintegração após o período de uma hora. Posteriormente, as mesmas cápsulas são submetidas em fluido intestinal simulado, contendo fosfato monobásico de potássio, hidróxido de sódio, pancreatina e água

destilada. Deverá haver desintegração no prazo prescrito pela monografia farmacopéica. É de grande importância que a avaliação da eficiência do revestimento seja validada, garantindo que o processo conduza aos resultados esperados.

A farmácia deve, antes de promover qualquer revestimento, verificar cuidadosamente suas condições estruturais, recursos humanos capacitados, técnicas e dispositivos de suporte de forma a garantir que sejam atingidas e mantidas as especificações elaboradas para cada preparação.

A manipulação de formulações, em especial as formulações gastro-resistentes, consiste em uma arte farmacêutica – e toda arte demanda tempo, custos diversos e recursos humanos capacitados. Mesmo se tratando de um produto artesanal, o mesmo deve possuir a mesma qualidade de uma grande tecnologia, como na indústria farmacêutica. Entretanto, uma farmácia não pode querer produzir nas mesmas condições da indústria. Sendo assim, seria mais seguro e vantajoso que a farmácia manipulasse formulações gastro-resistentes apenas em casos de prescrição médica específica, e em situações em que não haja produto industrializado com esta característica no mercado.

Referências Bibliográficas

- ALLEN et al. *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*. 2th edition. Washington: Apha, 2002. p. 133-159.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000, p.90-93,233.
- AULTON, M.E. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.450-452.
- CASADIO, S. *Tecnologia farmacêutica*. Milano: Istituto Editoriale Cisalpino, 1960. p. 233-243.
- DITTMER, M.; DURRANI, M.; LEHMANN, K. *Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications*. **S.T.P. Pharma Sci.**, Paris, v. 6, p. 403-437, 1997.
- FERREIRA, A.O. *Guia Prático da Farmácia Magistral*. 2.ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002, p.130-140.
- FERREIRA, A.O. *Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica*. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 163p. 2006.
- KHAN, M. A.; REDDY, I. K. *Controlled drug delivery: development of solid oral dosage forms with acrylic polymers*. **S.T.P. Pharma Sci.**, Paris, v. 7, n. 6, p. 483-490, 1997.
- LACHMAN, L. et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger: 2001, v.2, p.332.
- PINA, M.E.; SOUSA, AT.; BROJO, AP. *Enteric coating of hard gelatin capsules. Part 2. Bioavailability of formaldehyde treated capsules*. *International Journal of Pharmaceutics*, v.148, p.73-84, 1997.
- PODCZECK, F.; JONES, B.E. *Pharmaceutical Capsules*. 2 ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. 272p.
- PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. *Formas farmacêuticas obtidas por divisão mecânica*. In: PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. *Tecnologia Farmacêutica*. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, 1995, p.562-567.
- SMOLINSKE, S. *C.Handbook of food, drug and cosmetic excipients*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992. p. 347-349.
- STOKLOSA, M. J.; ANSEL, H. C. *Pharmaceutical calculations*. 10th edition. USA: Williams & Wilkins, 1996.
- THOMA, K. BECHTOLD, K. *Cápsulas duras de gelatina com recobrimento entérico*. [s.l.s.n];1992. 21p. (Boletim técnico da Capsugel).