

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Cristiane Ferreira do Vale e Mendonça

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE REVESTIMENTO
APLICADO A CÁPSULAS DE GELATINA DURA GASTRO-
RESISTENTES EM ESCALA MAGISTRAL**

Sorocaba/SP

2010

Cristiane Ferreira do Vale e Mendonça

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE REVESTIMENTO
APLICADO A CÁPSULAS DE GELATINA DURA GASTRO-
RESISTENTES EM ESCALA MAGISTRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Professor Doutor Newton Andréo Filho

Sorocaba/SP

2010

Ficha Catalográfica

Mendonça, Cristiane Ferreira do Vale e
M494d Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado a cápsulas de
gelatina dura gastro-resistentes em escala magistral / Cristiane Ferreira do
Vale e Mendonça. -- Sorocaba, SP, 2010.
99f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Newton Andréo Filho.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de
Sorocaba, Sorocaba, SP, 2010.

1. Química farmacêutica. 2. Formas de dosagem sólidas (Farmácia). 3.
Medicamentos – Formas de dosagem. 4. Cápsulas (Farmácia). I. Andréo
Filho, Newton, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Cristiane Ferreira do Vale e Mendonça

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE REVESTIMENTO
APLICADO A CÁPSULAS DE GELATINA DURA GASTRO-
RESISTENTES EM ESCALA MAGISTRAL**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 26/03/2010

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____

Presidente: Professor Doutor Newton Andréo Filho
Universidade de Sorocaba - Colaborador

Ass.: _____

1º. Examinador: Professor Doutor Robson Vicente Machado
de Oliveira
Universidade de Sorocaba

Ass.: _____

2º. Examinador: Professor Doutor Paulo Roberto Regazi
Minarini
Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema

Dedico este trabalho a meu
esposo, Luís Eduardo, e a
meus pais, Maria e Milton.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

Agradeço a meu esposo, Luís Eduardo, pelo tempo suprimido, pela paciência, incentivo e por todo apoio.

Agradeço a meus pais, Maria e Milton, pois sem eles nada seria possível.

Agradeço as minhas colegas, Zilda e Solange por toda a ajuda e por todo o trabalho extra durante as minhas ausências.

Agradeço a Valquíria e Maria Theresa, pela amizade e companheirismo.

Agradeço ao professor Dr. Newton Andréo Filho, pela orientação, considerações efetuadas e incentivo.

Meus sinceros agradecimentos a todos os funcionários da Universidade de Sorocaba, do laboratório e da coordenação do mestrado, pela atenção dispensada e por toda a ajuda que me foi concedida, durante o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao Laboratório Colorcon, em especial a Karina, por nos ter enviado as amostras de polímeros utilizadas, e à farmácia Nature Vita, pelo empréstimo de seu laboratório e equipamentos.

RESUMO

É crescente a preocupação do setor magistral em garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos. Cápsulas gelatinosas duras são muito utilizadas para a dispensação de medicamentos, cuja produção, se executada sem critérios, pode alterar a biodisponibilidade dos fármacos. Este trabalho visou avaliar a gastro-resistência de formulações magistrais em cápsulas de gelatina dura, produzidas por farmácias na cidade de Sorocaba-SP, bem como propor e avaliar uma ou mais formulações e método de revestimento gastro-resistente, passíveis de serem utilizados magistralmente. Dez farmácias aceitaram participar do estudo. Cápsulas gastro-resistentes, contendo 50 mg diclofenaco de sódio, foram adquiridas e submetidas aos ensaios: uniformidade de peso, uniformidade de conteúdo, desintegração e dissolução. O medicamento de referência utilizado foi o Voltaren[®] 50 mg. Para a execução do revestimento gastro-resistente, através da técnica proposta de imersão controlada, foram desenvolvidas formulações com os polímeros Kollicoat[®] MAE 100P e Opadry Enteric[®]. A avaliação dos filmes obtidos foi através da determinação da densidade aparente, viscosidade e espessura. A análise das amostras coletadas das farmácias demonstrou que todas atenderam às especificações de uniformidade de peso, 20% foram aprovadas nos ensaios de uniformidade de conteúdo, todas foram reprovadas nos ensaios de desintegração, e 40% foram reprovadas nos ensaios de dissolução. A técnica de revestimento proposta mostrou-se adequada em fornecer cápsulas gastro-resistentes. Foram desenvolvidas duas formulações de revestimento: Kollicoat[®] MAE 100P (K3A3) e Opadry Enteric[®] (OE4). Ambas foram aprovadas para os ensaios de desintegração e dissolução. Estes resultados comprovaram que é possível a obtenção de cápsulas gastro-resistentes através do processo de Imersão Controlada.

Palavras-Chaves: Diclofenaco de sódio. Gastro-resistente. Revestimento entérico. Kollicoat[®] MAE 100P. Opadry Enteric[®].

ABSTRACT

There is a growing concern in the industry masterful in ensuring the safety and efficacy. Hard gelatin capsules are widely used for dispensing drugs, whose production is performed without any criteria, you can change the bioavailability of drugs. This study aimed to evaluate the gastro-resistance of magistral formulas in hard gelatin capsules, produced by pharmacies in the city of Sorocaba-SP, and propose and evaluate one or more formulations and method of gastro-resistant coating, which can be used skillfully. Ten pharmacies agreed to participate. Gastro-resistant capsules containing 50 mg diclofenac sodium, were acquired and subjected to tests: weight uniformity, content uniformity, disintegration and dissolution. The reference drug was used Voltaren® 50 mg For the implementation of gastro-resistant coating using the technique proposed controlled dumping, formulations were developed with the polymers Kollicoat® MAE 100P and Enteric Opadry®. The evaluation of the films was obtained by determining the density, viscosity and thickness. The analysis of samples collected from pharmacies showed that all met the specifications of uniformity of weight, 20% were approved during the testing of content uniformity, all were disapproved in disintegration tests, and 40% were disapproved in dissolution tests. The proposed coating technique proved adequate to provide gastro-resistant capsules. We developed two formulations of coating: Kollicoat® MAE 100P (K3A3) and Opadry® Enteric (OE4). Both were approved for testing of disintegration and dissolution. These results confirm that it is possible to obtain a gastro-resistant capsules through the process of immersion controlled.

Keywords: Sodium diclofenac. Gastro-resistant. Enteric-coating. Kollicoat® MAE 100P. Opadry Enteric®.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático do sistema de bacia convencional para revestimento gastro-resistente.....	21
Figura 2	Desenho esquemático de um sistema com bacias perfuradas tipo “ <i>Glati</i> ” para revestimento gastro-resistente.....	21
Figura 3	Desenho esquemático de um sistema de leito fluidizado para revestimento gastro-resistente.....	22
Figura 4	Estrutura química do acetofalato de celulose	25
Figura 5	Estrutura química básica do ácido metacrílico	26
Figura 6	Estrutura química do PVAP	27
Figura 7	Estrutura química do HPMCP	28
Figura 8	Desenho esquemático do aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas	36
Figura 9	Desenho esquemático do aparelho para dissolução de comprimidos e cápsulas, aparato pá (dimensões em milímetros)..	38
Figura 10	Estrutura química da molécula do diclofenaco de sódio	40
Figura 11	Fluxograma das etapas realizadas para a avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais.....	45
Figura 12	Fluxograma das etapas realizadas para o desenvolvimento de processo de “Imersão Controlada” para a aplicação de revestimento gastro-resistente em ambiente magistral.....	46
Figura 13	Fotografia do aparelho processador estatístico para a determinação do peso médio das cápsulas.....	48
Figura 14	Fotografia do aparelho espectrofotômetro utilizado para fazer a determinação das concentrações de diclofenaco de sódio das amostras analisadas.....	49
Figura 15	Fotografia do aparelho de desintegração.....	49

Figura 16	Fotografia do aparelho dissolutor utilizado para a determinação dos perfis de dissolução das amostras de cápsulas gastro-resistentes.....	50
Figura 17	Fotografia do sistema para o revestimento de cápsulas pela técnica de imersão controlada.....	52
Figura 18	Desenho esquemático de uma cápsula e das posições tomadas para medidas de espessura de filme polimérico, onde tampa da cápsula é nomeada medida “T”, corpo da cápsula é nomeada medida “C” e cápsula inteira, longitudinalmente é nomeada medida “H”.....	54
Figura 19	Curva analítica de diclofenaco de sódio em água.....	59
Figura 20	Dados de uniformidade de peso das amostras provenientes das farmácias de F1 a F4. Os dados foram expressos em variação do peso médio em percentagem, cápsula a cápsula, onde variação máxima e mínima correspondem aos valores de desvio padrão, e os limites superiores e inferiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor declarado da unidade farmacotécnica.....	62
Figura 21	Dados de uniformidade de peso das amostras provenientes das farmácias de F5 a F8. Os dados foram expressos em variação do peso médio em percentagem, cápsula a cápsula, onde variação máxima e mínima correspondem aos valores de desvio padrão, e os limites superiores e inferiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor declarado da unidade farmacotécnica.....	63
Figura 22	Dados de uniformidade de peso das amostras provenientes das farmácias de F9 e F10. Os dados foram expressos em variação do peso médio em percentagem, cápsula a cápsula, onde variação máxima e mínima correspondem aos valores de desvio padrão, e os limites superiores e inferiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor da unidade farmacotécnica.....	64

- Figura 23** Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F1 e F2. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de 25 $\mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF]..... **67**
- Figura 24** Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F3 e F4. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de 25 $\mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF]..... **68**
- Figura 25** Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F5 e F6. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de 25 $\mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF]..... **69**
- Figura 26** Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F7 e F8. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de 25 $\mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF]..... **70**

Figura 27	Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F9 e F10. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de 25 $\mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF].....	71
Figura 28	Perfis de dissolução realizados das amostras provenientes das farmácias de manipulação, comparadas ao medicamento de referência Voltaren [®] 50 mg.....	75
Figura 29	Perfil de dissolução para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Kollicoat [®] MAE 100P K3A3.....	80
Figura 30	Fotografia das cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Kollicoat [®] MAE 100P K3A3.....	81
Figura 31	Perfil de dissolução para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Opadry Enteric [®] OE4.....	87
Figura 32	Fotografia das cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Opadry Enteric [®] OE4.....	87
Figura 33	Perfis de dissolução realizados para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com Voltaren [®] 50 mg, Kollicoat [®] MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric [®] OE4.....	89
Figura 34	Perfis de dissolução comparativas para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento proposto de Kollicoat [®] MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric [®] OE4, comparadas com o perfil obtido das farmácias aprovadas no ensaio de dissolução.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Grupos constituintes e nomes químicos de alguns polímeros acrílicos e metacrílicos.....	27
Tabela 2	Formulações das suspensões poliméricas utilizando Kollicoat [®] MAE 100P para aplicação através do processo de imersão controlada.....	55
Tabela 3	Formulações das suspensões poliméricas derivadas da formulação K3, utilizando-se o Kollicoat [®] MAE 100P para aplicação através do processo de imersão controlada.....	56
Tabela 4	Formulações das suspensões poliméricas utilizando o Opadry Enteric [®] para aplicação através do processo de Imersão Controlada.....	57
Tabela 5	Valores obtidos para as leituras de cada concentração de diclofenaco de sódio e seus respectivos desvios-padrão, bem como a média das absorvâncias obtidas e os valores da regressão linear.....	58
Tabela 6	Aspectos das amostras provenientes das farmácias analisadas.....	60
Tabela 7	Descrição dos ensaios de desintegração realizados para as amostras do medicamento de referência Voltaren [®] 50 mg, e para as amostras obtidas junto às farmácias de manipulação.....	72
Tabela 8	Ensaio de dissolução realizados para as amostras provenientes das farmácias de manipulação, comparadas com o medicamento de referência Voltaren [®] 50 mg, mostrando as farmácias F2, F3, F8 e F10, que não foram aprovadas.....	74
Tabela 9	Densidades relativas obtidas com diferentes concentrações de Kollicoat [®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.....	76

Tabela 10	Viscosidades obtidas com diferentes concentrações de Kollicoat [®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.....	77
Tabela 11	Espessuras médias dos filmes obtidos com diferentes concentrações de Kollicoat [®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.....	77
Tabela 12	Ganho de peso obtido com diferentes concentrações de Kollicoat [®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.....	79
Tabela 13	Ensaio de dissolução realizados para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Kollicoat [®] MAE 100P K3A3.....	80
Tabela 14	Densidades relativas obtidas com diferentes concentrações de Opadry Enteric [®] e dióxido de silício coloidal.....	82
Tabela 15	Viscosidades obtidas com diferentes concentrações de Opadry Enteric [®] e dióxido de silício coloidal.....	83
Tabela 16	Espessuras médias dos filmes obtidos com diferentes concentrações de Opadry Enteric [®] e dióxido de silício coloidal.....	83
Tabela 17	Valores de ganho de peso, em porcentagem, obtido após o revestimento através do processo de imersão controlada, com diferentes concentrações de Opadry Enteric [®] e dióxido de silício coloidal.....	84
Tabela 18	Descrição dos ensaios de desintegração realizados para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com diferentes concentrações de Opadry Enteric [®] e dióxido de silício coloidal.....	85
Tabela 19	Ensaio de dissolução realizados para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Opadry Enteric [®] OE4.....	86
Tabela 20	Ensaio comparativos de dissolução realizados para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com Voltaren [®] 50 mg, Kollicoat [®] MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric [®] OE4.....	88

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Sistemas de revestimento gastro-resistentes.....	18
1.2 Aplicação de filme gastro-resistente em escala magistral.....	19
1.3 Aplicação de filme gastro-resistente em escala industrial.....	20
1.4 Materiais formadores do filme de revestimento gastro-resistente.....	23
1.4.1 Polímeros gastro-resistentes.....	23
1.4.1.1 Acetatoftalato de celulose.....	24
1.4.1.2 Copolímeros do ácido metacrílico.....	25
1.4.1.3 Polímero acetato ftalato de polivinila (PVAP).....	27
1.4.1.4 Polímero hidróxi-propil-metil-celulose ftalato (HPMCP).....	28
1.4.2 Solventes.....	29
1.4.3 Plastificantes.....	30
1.4.4 Agentes de tixotropia.....	31
1.4.5 Corantes.....	31
1.4.6 Opacificantes.....	31
1.5 Classes farmacológicas em que faz necessário o revestimento gastro-resistente.....	32
1.6 Avaliação dos filmes de revestimento poliméricos.....	32
1.7 Critérios de avaliação dos filmes de revestimento gastro-resistentes.....	33
1.8 Métodos de avaliação dos filmes de revestimento gastro-resistentes.....	35
1.8.1 Ensaio de desintegração.....	35
1.8.2 Ensaio de dissolução	37
1.9 Diclofenaco de sódio.....	39
2 OBJETIVOS.....	42
2.1 Objetivo Geral.....	42
2.2 Objetivos Específicos.....	42

3 MATERIAL E MÉTODOS.....	43
3.1 Material.....	43
3.1.1 Reagentes.....	43
3.1.2 Equipamentos.....	44
3.1.3 Vidrarias e utensílios.....	44
3.2 Métodos.....	45
3.2.1 Avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais produzidas por farmácias de manipulação na cidade de Sorocaba-SP.....	46
3.2.1.1 Aquisição de amostras.....	46
3.2.1.2 Construção da curva analítica do diclofenaco de sódio.....	47
3.2.1.3 Ensaio de qualidade.....	47
3.2.1.3.1 Ensaio de uniformidade de peso.....	47
3.2.1.3.2 Ensaio de uniformidade de conteúdo.....	48
3.2.1.3.3 Ensaio de desintegração para cápsulas de liberação entérica.....	49
3.2.1.3.4 Ensaio de dissolução para cápsulas de liberação entérica.....	50
3.3 Desenvolvimento de processo para aplicação de revestimento gastro-resistente em ambiente magistral.....	51
3.3.1 Preparo das cápsulas com diclofenaco de sódio.....	51
3.3.2 Aplicação do filme de revestimento gastro-resistente através da técnica proposta imersão controlada.....	51
3.3.3 Avaliação das formulações de filmes de revestimento gastro-resistentes.....	52
3.3.3.1 Análise da densidade relativa.....	52
3.3.3.2 Análise da viscosidade.....	53
3.3.3.3 Análise da espessura do filme.....	53
3.3.4 Formulações de dispersões poliméricas de Kollicoat [®] MAE 100P para o revestimento gastro-resistente de cápsulas duras	54
3.3.5 Formulações de dispersões poliméricas de Opadry Enteric [®] para o revestimento gastro-resistente de cápsulas duras	56
3.3.6. Avaliação das cápsulas revestidas através do sistema de imersão controlada.....	57
3.3.6.1 Ensaio de desintegração para cápsulas de liberação entérica.....	57
3.3.6.2 Ensaio de dissolução para cápsulas de liberação entérica.....	57

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
4.1 Avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais produzidas por farmácias de manipulação na cidade de Sorocaba-SP.....	58
4.1.1 Curva analítica de diclofenaco de sódio.....	58
4.1.2 Aspectos das amostras de cápsulas.....	59
4.1.3 Ensaio de uniformidade de peso.....	61
4.1.4 Ensaio de uniformidade de conteúdo.....	65
4.1.5 Ensaio de Desintegração.....	72
4.1.6 Ensaio de Dissolução.....	73
4.2 Avaliação das cápsulas gastro-resistentes revestidas com filme obtido com o polímero Kollicoat[®] MAE 100P utilizando o processo de imersão controlada.....	75
4.2.1 Avaliação dos filmes de Kollicoat [®] MAE 100P.....	75
4.2.2 Ensaio de desintegração para cápsulas revestidas com filme polimérico Kollicoat [®] MAE 100P.....	79
4.2.3 Ensaio de dissolução para cápsulas revestidas com filme polimérico Kollicoat [®] MAE 100P.....	79
4.3 Avaliação das cápsulas gastro-resistentes revestidas com filme obtido com o polímero Opadry Enteric[®] utilizando o processo de imersão controlada.....	81
4.3.1 Avaliação dos filmes obtidos de Opadry Enteric [®]	81
4.3.2 Ensaio de desintegração para cápsulas revestidas com filme polimérico de Opadry Enteric [®]	85
4.3.3 Ensaio de dissolução para cápsulas revestidas com filme polimérico Opadry Enteric [®]	85
4.4. Ensaio de dissolução de cápsulas revestidas com Kollicoat[®] MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric[®] OE4, e sua comparação com o Voltaren[®] 50 mg e com as amostras obtidas das farmácias aprovadas.....	88
5 CONCLUSÃO.....	91
REFERÊNCIAS.....	92
APÊNDICE A.....	99

1 INTRODUÇÃO

A possibilidade de adquirir medicamentos de menor custo tem feito os consumidores procurarem as farmácias de manipulação, as quais se tornaram uma importante alternativa para a aquisição rotineira de medicamentos. Porém, apesar das inúmeras vantagens, que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, tais como, preços reduzidos, adequação de dose individualizada e a possibilidade de aviar fármacos que não estejam disponíveis na indústria farmacêutica, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade (ANFARMAG, 2007).

Segundo as Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos (BRASIL, 2007), a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deve assegurar a confiabilidade dos mesmos com relação aos fins para os quais tenham sido produzidos, não colocando os pacientes em risco, em função de eventual falta de adequação em termos de segurança, qualidade ou eficácia.

O crescimento elevado do número de farmácias com atividades de manipulação, setor que representa cerca de 8% de todo o mercado de medicamentos no país (ANFARMAG, 2007), tem levado ao desenvolvimento de estudos voltados à análise dos produtos manipulados, de modo a permitir a obtenção de dados específicos sobre a qualidade dos medicamentos produzidos por estes estabelecimentos. Estes dados podem ser indicativos sobre a real segurança com que os produtos manipulados vêm sendo dispensados à população. (ANFARMAG, 2007)

Qualidade é a palavra de ordem e deve ser inerente à qualquer produto ou prestação de serviço na atualidade e, para a farmácia de manipulação, isso é fundamental para a sua sobrevivência. Neste contexto de busca pela qualidade, a diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou em outubro de 2007, a RDC nº 67 que trata das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais (BRASIL, 2007), ficando revogadas a RDC nº 33, de 19 de abril de 2000, a RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003 e a RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006. Tal legislação reafirma a necessidade de profundas transformações na estrutura produtiva das farmácias, estabelecendo-se, em definitivo, a necessidade de implantação de um sistema de qualidade.

O sistema de qualidade exigido pela RDC nº 67/2007 está fazendo com que as farmácias magistrais passem a criar seus próprios manuais de boas práticas em manipulação, discriminando, com detalhes, todos os procedimentos envolvidos na manipulação dos

medicamentos conforme as prescrições. Foi determinado ainda que, toda farmácia deve ter seu laboratório de controle de qualidade, sendo este capaz de executar procedimentos analíticos, capazes de conferir maior confiabilidade e segurança aos medicamentos (BRASIL, 2007).

Apesar do aumento das exigências legais e de qualidade para execução de suas atividades, o setor vem crescendo e diversificando sua atuação. O crescimento traz novos desafios, decorrentes do aumento da demanda por medicamentos manipulados; somados a isso, tem-se a necessidade de atender a consumidores cada vez mais informados e exigentes, e ao crescimento da competição comercial.

Dentre as formas farmacêuticas preparadas nas farmácias magistrais, cápsulas gelatinosas duras, de liberação imediata, representam a forma sólida de maior utilização. Isto se deve à prática corrente em adaptar formulações industrializadas existentes na forma de comprimidos para a forma de cápsulas. As razões para tal prática se baseiam na possibilidade de realizar pequenas adequações de dose e regime terapêutico, além de possibilitar a seleção de excipientes de acordo com as necessidades dos pacientes (PAUMGARTTEN, 2005).

Tal prática, se executada sem critérios, representa um risco, visto que neste processo de adaptação são desconsideradas características físico-químicas importantes dos fármacos, como tamanho de partícula, estado cristalino ou amorfo, polimorfismo e grau de hidratação. Essas características estão diretamente relacionadas à solubilidade do fármaco que se deseja encapsular, podendo interferir diretamente na velocidade com que é disponibilizado para ser absorvido no trato gastrointestinal (BUCKTON, 2005; CONSIGLIERE; STORPIRTIS; FERRAZ, 2000; FIESE; HAGEN, 2001). Deste modo, fica claro que, ao desconsiderar tais características, corre-se o risco de alterar a biodisponibilidade dos fármacos, podendo ocasionar desde ineficiência terapêutica, no caso de redução da biodisponibilidade, até o aumento de reações adversas e tóxicas, levando-se, em casos extremos, à morte.

Outros fatores podem interferir na dissolução dos fármacos veiculados em cápsulas, e conseqüentemente na sua liberação. Cápsulas de gelatina, de modo geral, rompem-se rapidamente, expondo seu conteúdo aos líquidos do trato gastrointestinal, mas os diluentes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado. Os diluentes, na realidade, podem aumentar ou diminuir a taxa de dissolução conforme suas características físico-químicas, interferindo na quantidade de fármaco disponível para ser absorvido (BUCKTON, 2005; CONSIGLIERE; STORPIRTIS; FERRAZ, 2000).

Além das justificativas técnicas, o fator econômico assume grande importância na substituição de medicamentos industrializados por manipulados, visto que os gastos com inovação tecnológica, pesquisa, desenvolvimento, propaganda e marketing são, praticamente, inexistentes quando comparados aos gastos realizados pela indústria.

Dentre as formulações de cápsulas produzidas em ambiente magistral, algumas são produzidas com o objetivo de se alterar as características de liberação do fármaco, através da adição de excipientes especiais ou aplicação de material de revestimento. Uma das técnicas de liberação modificada mais comumente realizada pelas farmácias destina-se a obtenção de cápsulas gastro-resistentes, que são obtidas revestindo-se as cápsulas com um filme polimérico insolúvel em meio ácido, ou preenchendo-se os invólucros com granulados ou partículas já recobertas de um revestimento gastro-resistente.

Esta estratégia de revestimento com filme gastro-resistente é bastante aplicada quando se pretende a veiculação de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), como o diclofenaco de sódio em razão da irritabilidade gástrica que pode causar.

Neste sentido, para este estudo, foi utilizado como fármaco modelo o diclofenaco de sódio, desenvolvido na década de 60, sendo lançado no mercado, inicialmente no Japão, em 1974, pela Geigy Pharmaceuticals com o nome comercial de Voltaren[®] (CASTRO et al., 2005). Por ser um fármaco muito utilizado e pela possibilidade de diminuição dos custos, preparação da quantidade correta prescrita e associação com outros fármacos (tais como relaxantes musculares, anti-reumáticos e analgésicos), despertou o interesse do setor magistral para sua manipulação. Entretanto, a incidência de efeitos colaterais, sendo os mais comuns aqueles relacionados ao trato gastrointestinal, ocasionou na necessidade de se empregar substâncias capazes de proteger o meio gástrico da ação do fármaco, sendo a alternativa para o setor magistral a manipulação de cápsulas gastro-resistentes (SANTOS, 2007).

1.1 Sistemas de revestimento gastro-resistentes

Os revestimentos gastro-resistentes destinam-se a evitar que os comprimidos ou cápsulas se desagreguem no estômago, sendo, ao contrário, facilmente desagregados no intestino. Cápsulas nestas condições resistem, pelo menos, duas horas em contato com o suco gástrico, devendo desagregar ao fim de uma hora no intestino (BRITISH PHARMACOPEIA, 2002; FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2002).

Os revestimentos gastro-resistentes são importantes para: proteger fármacos que se decomponham em meio ácido, como enzimas e alguns antibióticos; prevenir mal estar

gástrico e náuseas, devido à irritação provocada pelo fármaco; administrar fármacos para ação local nos intestinos; administrar fármacos que são preferencialmente absorvidos no intestino delgado. Os revestimentos são utilizados também para mascarar sabor desagradável, facilitar a deglutição, promover melhor resistência mecânica, redução da abrasão e atrito durante o manuseio, minimizar o contato do paciente com o fármaco e prevenir, particularmente, a sensibilização dérmica (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; DAVIES, 2001).

Para a formação de filmes gastro-resistentes, são empregados polímeros que possuem grupamentos de ácido-carboxílicos livres na rede polimérica. Tais polímeros, apresentam um perfil de solubilidade diferenciado, sendo quase sempre insolúveis em meio aquoso de pH ácido. À medida que o pH aumenta, mostram um claro e definido aumento de solubilidade em valores de pH específico, por exemplo, em pH 6,0, no caso do acetofalato de celulose (HOGAN, 2007).

O revestimento gastro-resistente consiste na deposição, normalmente por meio de um método de aspersão ou submersão, de uma fina película de polímero sobre a forma farmacêutica a revestir, seja um grânulo, comprimido, pélete ou cápsula, podendo ocorrer em escala magistral ou industrial.

1.2 Aplicação de filme gastro-resistente em escala magistral

A preparação de formas farmacêuticas de liberação entérica na farmácia magistral tem sido realizada de diferentes formas, tais como: utilização de fármacos na forma de produtos semi-elaborados, como os grânulos com revestimento entérico, que são encapsulados no interior de cápsulas de gelatina dura; revestimento do invólucro de gelatina dura por diversos métodos, incluindo a utilização de goma laca e o tratamento com formaldeído; revestimento com polímeros gastro-resistentes (FERREIRA; QUARESMA, 2009).

O revestimento gastro-resistente de cápsulas de gelatina dura exige alguns requisitos básicos: revestimento flexível, que leva ao uso de plastificante na formulação, e que não pode se difundir para a gelatina da cápsula; proteção ou prevenção da evaporação de água da cápsula de gelatina, a fim de não haver perda de sua flexibilidade; adequada adesão da película de revestimento à cápsula de gelatina (BASF, 2005).

Nas farmácias magistrais, as cápsulas de gelatina dura podem ser revestidas por alguns métodos denominados clássicos (ALLEN, 2002; USP, 2005):

a) Método de revestimento em béquer: é realizado adicionando uma pequena quantidade do material de revestimento em béquer, que será aquecido até a fusão. Em

seguida, são adicionadas poucas cápsulas, fora do aquecimento e rotaciona-se o béquer manualmente, proporcionando a aplicação do revestimento. A adição contínua de pequenas quantidades do material de revestimento previne que as cápsulas se unam umas às outras.

b) Método de imersão (“*dipping*”): o material de revestimento é aquecido em um béquer, mergulham-se, em seguida, as cápsulas com o auxílio de uma pinça na solução de revestimento. Após a secagem, repete-se o processo até toda a cápsula apresentar uma película homogênea.

c) Método de vaporização ou atomização (“*spraying*”): consiste na preparação de uma solução alcoólica, etérea ou cetoalcoólica do material de revestimento. 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, então, aplicada em múltiplas camadas finas, sendo permitido um tempo para secagem entre uma aplicação e outra.

São observadas dificuldades técnicas para a obtenção de reprodutibilidade na prática farmacêutica magistral, por se tratarem de métodos artesanais (ANFARMAG, 2008).

É crescente a preocupação do setor em garantir a segurança e a eficácia de todos os medicamentos produzidos em escala magistral, objetivando a obtenção de produtos com alto padrão de qualidade, através de processos reprodutíveis e, principalmente, validados, atendendo-se às normas sanitárias vigentes e aos anseios dos profissionais prescritores e de seus pacientes. Em 2008, a ANFARMAG (Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais) lançou um Sistema Nacional de Aperfeiçoamento e Monitoramento Magistral (SINAMM), que por intermédio de um programa de educação à distância, propiciou a transmissão de orientações técnicas e gerenciais por meio de treinamentos para mais de quinze mil colaboradores em todo o país (ANFARMAG, 2009).

1.3 Aplicação de filme gastro-resistente em escala industrial

Na indústria farmacêutica, o revestimento de cápsulas e comprimidos consiste na aplicação do líquido de revestimento (na forma de suspensão ou solução) sobre as cápsulas ou comprimidos submetidos à fluidização, com o uso concomitante de ar aquecido, para facilitar a evaporação do solvente. A distribuição do revestimento é acompanhada pelo movimento das cápsulas ou comprimidos perpendicular (bacia de revestimento), ou verticalmente (revestimento por fluidização) à aplicação do material de revestimento. A maioria dos processos de revestimento recorre a um dos três tipos de equipamentos citados abaixo (ANDRÉO-FILHO et al., 2007; SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; PORTER, 2000):

a) Sistema de bacia convencional: consiste de uma bacia de metal circular montada num certo ângulo sobre uma base. A bacia gira sobre seu eixo por impulsão de um motor. O ar aquecido é direcionado para dentro da bacia e aplicado sobre a superfície do leito dos comprimidos ou cápsulas, sendo a exaustão realizada por tubos colocados à frente da bacia, conforme ilustrado na figura 1. As soluções de revestimento são aplicadas manualmente ou por aspersão sobre o leito de comprimidos ou cápsulas em movimento.

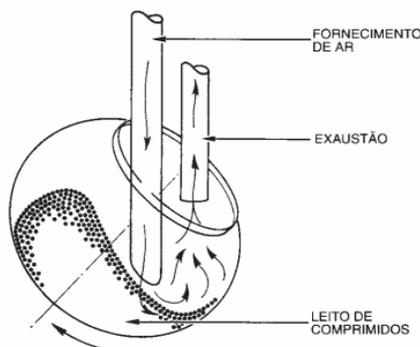


Figura 1 - Desenho esquemático do sistema de bacia convencional para revestimento gastro-resistente (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

b) Sistemas com bacias perfuradas: consiste em um tambor perfurado ou parcialmente perfurado que gira sobre seu eixo horizontal numa câmara fechada. A indústria utiliza o sistema “*Glatt*”, onde o ar quente pode ser direcionado desde o interior da bacia através do leito de comprimidos ou cápsulas, saindo da mesma através de um tubo de exaustão, como é possível observar na figura 2.

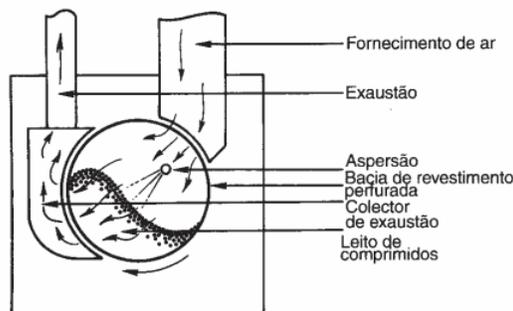


Figura 2 - Desenho esquemático de um sistema com bacias perfuradas tipo “*Glatt*” para revestimento gastro-resistente (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

c) Sistemas de leito fluidizado (suspensão em ar): a fluidização de um leito de comprimidos ou cápsulas é obtida em uma câmara com forma de coluna através do fluxo que ascende à mesma, promovendo-se a movimentação do leito de comprimidos e a secagem dos mesmos. A corrente de ar é controlada de forma que a maioria do ar entre no centro da câmara, e que os comprimidos ou cápsulas fiquem suspensos no centro da mesma. O movimento do leito do material a revestir se desenvolve no eixo vertical pelo centro da câmara, caindo junto à parede da mesma, e dirigindo-se novamente ao centro da câmara, para o início de um novo ciclo. As soluções de revestimento são aplicadas continuamente à partir de um bico de aspersão localizado no fundo da câmara (“*Bottom spray*”) ou são aspergidas sobre a parte superior do leito de comprimidos ou cápsulas, por bicos localizados na região superior da câmara (“*Top spray*”), como é possível verificar na figura 3. A aplicação do material de revestimento também pode ocorrer através de bicos localizados nas laterais da câmara (ANDRÉO-FILHO et al., 2007; SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; PORTER, 2000).

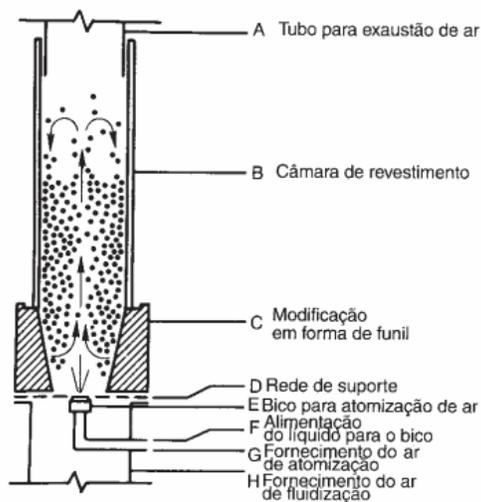


Figura 3 - Desenho esquemático de um sistema de leito fluidizado para revestimento gastro-resistente (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

Os materiais de revestimento podem, simplesmente, depositar-se fisicamente sobre um substrato de comprimido ou cápsula (é o caso dos revestimentos a base de açúcar, *shellac* ou ceras), ou podem formar um filme contínuo (película) com uma grande variedade de propriedades, dependendo das formulações de revestimento. No caso dos revestimentos gastro-resistentes, utiliza-se o segundo tipo mencionado, em que o material ideal deve ter propriedades como: resistência aos meios gástricos, susceptibilidade ou permeabilidade ao meio intestinal, compatibilidade com a maioria dos componentes da solução de revestimento,

estabilidade quando puros ou em soluções, não ser tóxico, ter baixo custo e facilidade de aplicação sem a necessidade de equipamentos especiais. Nenhum dos materiais disponíveis reúne todas estas características, logo, através da formulação adequada, é possível a obtenção das propriedades desejadas para o produto em revestimento (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; PORTER, 2000; HOGAN, 2005).

A suspensão de revestimento por película ou filme contínuo gastro-resistente pode ser com base aquosa ou de solventes orgânicos, podendo ser aplicada em múltiplas porções para formar uma cobertura espessa ou de modo a formar fina película de revestimento.

1.4 Materiais formadores do filme de revestimento gastro-resistente

O filme de revestimento gastro-resistente é basicamente formado por: polímero, solvente, plastificante, corante e opacificante (opcionais) (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; HOGAN, 2007; SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; PORTER, 2000; HOGAN, 2005).

1.4.1 Polímeros gastro-resistentes

Filmes poliméricos são frequentemente utilizados para a obtenção de formas modificadas de liberação de fármacos. Os sistemas pH dependentes exploram, geralmente, a variação de pH ao longo do trato gastro-intestinal humano, que aumenta progressivamente desde o estômago (pH 1-2, aumentando para 4 durante a digestão), intestino delgado (pH 6-7) e íleo distal (pH 7-8). (CHOURASIA; JAIN, 2003). Os polímeros gastro-resistentes demonstram variação em sua solubilidade em função do pH ao longo do trato gastro-intestinal, normalmente resistem à dissolução em pH mais ácido, como no estômago, e dissolvem-se em pH menos ácido, como no intestino (SIEPMANN et al., 2007; FUENTES et al., 2004).

As características ideais para um polímero gastro-resistente são: solubilidade em fluidos aquosos para facilitar a dissolução das substâncias ativas a partir do produto final; baixa viscosidade para fácil aspersão ou imersão; barreira eficiente à permeação de umidade e outros gases da atmosfera; elevada resistência ao impacto e abrasão (SIEPMANN et al., 2007; HOGAN, 2005).

Os filmes entéricos pH dependentes consistem de longas cadeias de polímeros com grupamentos carboxílicos que se ionizam conforme o pH se eleva. Em meios com pH mais baixo (como o suco gástrico) os grupamentos se encontram não ionizados, e o polímero,

portanto, é insolúvel. Em pH mais elevado (como no intestino), tais grupamentos sofrem ionização, e o polímero se torna solúvel em meio aquoso. A ionização dos grupos ácidos causa uma força de repulsão no interior do polímero mudando a sua conformação espacial, tornando-a mais linear, o que promove um aumento da permeabilidade à água, o que resulta na desintegração da camada entérica. Filmes entéricos têm, normalmente, pK_a entre 4 e 6 (STROYER; McGINITY; LEOPOLD, 2005).

Acetofalato de celulose, polímeros acrílicos e metacrílicos, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e acetofalato de polivinilo (PVAP) são exemplos de polímeros utilizados para o revestimento gastro-resistente de formas sólidas.

1.4.1.1 Acetofalato de celulose

O acetofalato de celulose é um polímero eficiente para revestimento gastro-resistente, que se dissolve acima de pH 6,0 e pode retardar a absorção de fármacos, isto é, sendo pH dependente, a absorção do mesmo será sempre no intestino e não no estômago (LEOPOLD, 1999; SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

As especificações farmacéicas variam, sendo descrito nas Farmacopéias Japonesa, Européia e Americana. As Farmacopéias Americana e Japonesa especificam sobre a porcentagem dos grupos químicos substituídos. A Japonesa recomenda para os grupos acetil e ftalato, respectivamente, 17-22 e 30-40%, enquanto que a Americana, 21,5-26 e 30-36%, respectivamente. As três farmacopéias requerem um limite máximo na quantificação de ácido livre (Farmacopéia Japonesa especifica o ácido ftálico) e a sua perda por dessecação (Farmacopéia Européia especifica o conteúdo de água) (HOGAN, 2007; ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

A estrutura química do acetofalato de celulose está descrita na figura 4.

O acetofalato de celulose pode sofrer hidrólise quando exposto a condições adversas prolongadas, como altas temperaturas e umidade, resultando em diminuição do seu conteúdo de ácido livre e perda de viscosidade, além da geração de odor de ácido acético (resultante da cisão dos grupos acetato), contribuindo para a perda da gastro-resistência (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005; LIMA NETO; PETROVICK, 1997). Apresenta boa estabilidade quando armazenado em recipientes bem fechados, sob temperatura e umidade controlados (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

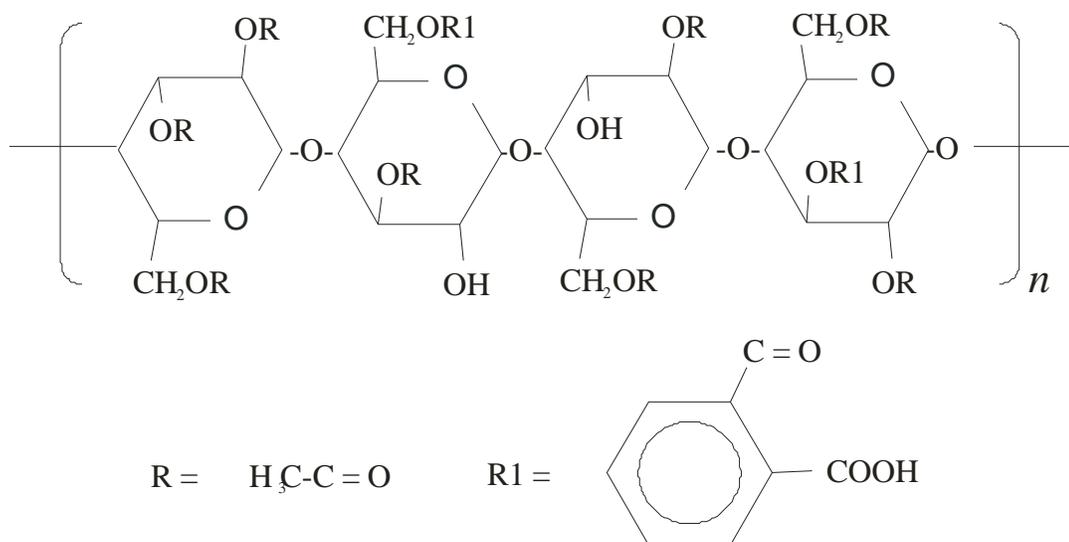


Figura 4 - Estrutura química do acetofalato de celulose (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Sobre os solventes utilizados para revestimento entérico com acetofalato de celulose, esta substância é insolúvel em água, etanol e hidrocarbonetos clorados e não-clorados. É solúvel em algumas cetonas, ésteres, éteres alcoólicos, éteres cíclicos e em certas misturas de solventes (HOGAN, 2007; ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Estudos têm demonstrado que o revestimento entérico de cápsulas gelatinosas com acetofalato de celulose dispersa em solvente acetona apresentam um bom perfil de dissolução na avaliação da gastro-resistência. Tal liberação está diretamente relacionada ao número de camadas de revestimento: quanto maior o número de camadas, menor a liberação durante a segunda etapa do ensaio de dissolução (SANTOS; GUTERRES; BERGOLD, 2007).

1.4.1.2 Copolímeros do ácido metacrílico

São polímeros que possuem grupamentos de ácidos carboxílicos livres, formando sais com álcalis, apresentando uma boa solubilidade em pH em torno de 5,5 (HOGAN, 2007; CHOURASIA; JAIN, 2003).

A estrutura química básica do ácido metacrílico está descrita na figura 5.

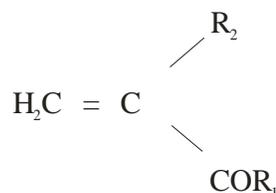


Figura 5 - Estrutura química básica do ácido metacrílico (VILLANOVA, 2001).

Os grupos constituintes e nomes químicos de alguns polímeros acrílicos e metacrílicos estão descritos na tabela 1 (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Tabela 1 - Grupos constituintes e nomes químicos de alguns polímeros acrílicos e metacrílicos.

Nome Químico	R ₂	R ₁
Ácido acrílico	H	OH
Ácido metacrílico	CH ₃	OH
Metilacrilato	H	O-CH ₃
Metilmetacrilato	CH ₃	O-CH ₃
Butilcianoacrilato	CN	O-C ₄ H ₉
Butilmetacrilato	CH ₃	O-C ₄ H ₉
N,N-dimetilaminoetil- metacrilato	CH ₃	O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
Etilacrilato	H	O-C ₂ H ₅
Hidroxietilmetacrilato	CH ₃	O-(CH ₂) ₂ -OH
Acrilamina	H	NH ₂

O Kollicoat[®] MAE 100P, é uma associação de dois polímeros: o ácido metacrílico e etilacrilato (1:1), com dois tensoativos, o lauril sulfato de sódio (0,7%) e o polissorbato 80 (2,3%), desenvolvido e produzido pelos Laboratórios BASF. Possuem características aniônicas e peso molecular na ordem de 250.000. É previamente tratado com hidróxido de sódio, a fim de se neutralizar parte dos grupamentos carboxílicos (fator que facilita sua dispersão no solvente) (BASF, 2006).

Estudos realizados demonstraram que a gastro-resistência obtida com este polímero está relacionada com o plastificante utilizado durante o preparo da suspensão polimérica. Alguns plastificantes, como o trietilcitrato, polietilenoglicol 400 e 1500, levaram à coagulação da suspensão, inviabilizando o processo de revestimento. O plastificante que apresentou

melhores resultados foi o propilenoglicol, cuja concentração indicada é até 20% em relação ao peso do polímero (DANGEL et. al, 2000; FLOBER et. al., 2000; ENDALE; MARIAM; SCHMIDT, 2008.)

1.4.1.3 Polímero acetato ftalato de polivinila (PVAP)

O PVAP é um polímero obtido pela reação entre o álcool polivinílico, com o ácido acético e o anidrido ftálico, utilizado em aplicações farmacêuticas com o objetivo de se obter revestimentos entéricos de formas farmacêuticas sólidas ou como camada de revestimento do núcleo de comprimidos em processos de drageamento (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005; FEGELY et al., 2007)

A estrutura química básica do PVAP está descrita na figura 6.

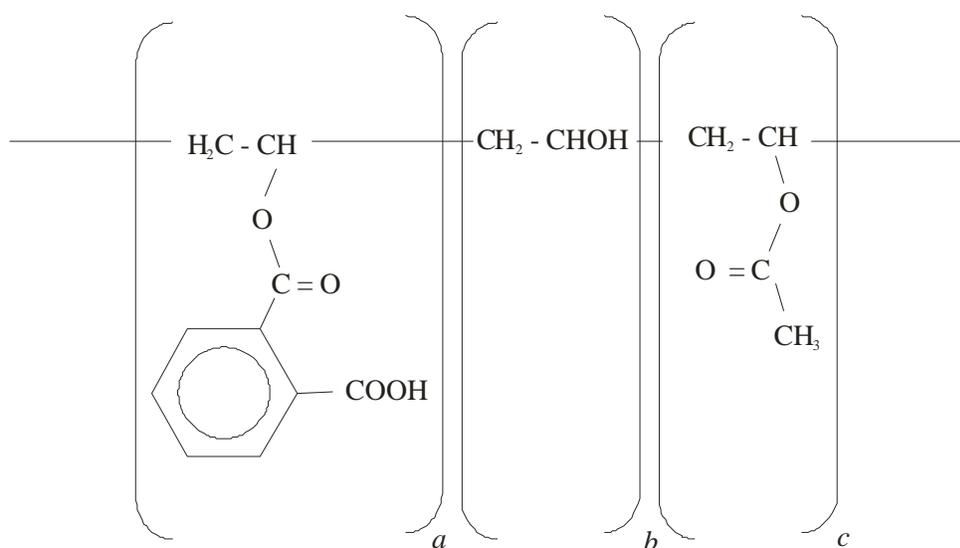


Figura 6 - Estrutura química do PVAP (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

O Opadry Enteric[®] é um sistema completo, desenvolvido e comercializado pelos Laboratórios Colorcon. O sistema é composto pelo polímero entérico acetato ftalato de polivinila, o pigmento dióxido de titânio, ácido esteárico e o plastificante dietilftalato; dissolve-se em pH igual ou superior a 5,0; solúvel em solventes orgânicos (como metanol, etanol, isopropanol e diclorometano) (COLORCON, 2007).

A escolha do sistema solvente para o preparo da suspensão polimérica é crítica quando os solventes indicados são orgânicos. O solvente tem grande impacto sobre a viscosidade da

suspensão. Misturas de álcool isopropílico e água (88:12 %v/v) e álcool isopropílico e cloreto de metileno (60:40 %v/v) apresentaram dispersões poliméricas adequadas para o revestimento de comprimidos em bacia convencional (FEGELY et. al., 2007). Na farmácia magistral, o revestimento é realizado em cápsulas de gelatina, logo, entre os solventes orgânicos mais acessíveis e com baixo risco à exposição, a escolha efetuada foi a mistura de etanol e acetona.

1.4.1.4 Polímero hidróxi-propil-metil-celulose ftalato (HPMCP)

O HPMCP é um polímero obtido pela reação entre a hidróxi-propil-metil-celulose com o ácido ftálico. As hidroxilas podem ser substituídas metil éteres, 2-hidróxi-propil éteres ou ftalil ésteres. Há no mercado diferentes tipos de HPMCP, com pesos moleculares na ordem de 20.000 a 200.000 (HOGAN, 2007; ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

A estrutura química básica do HPMCP pode ser descrita na figura 7.

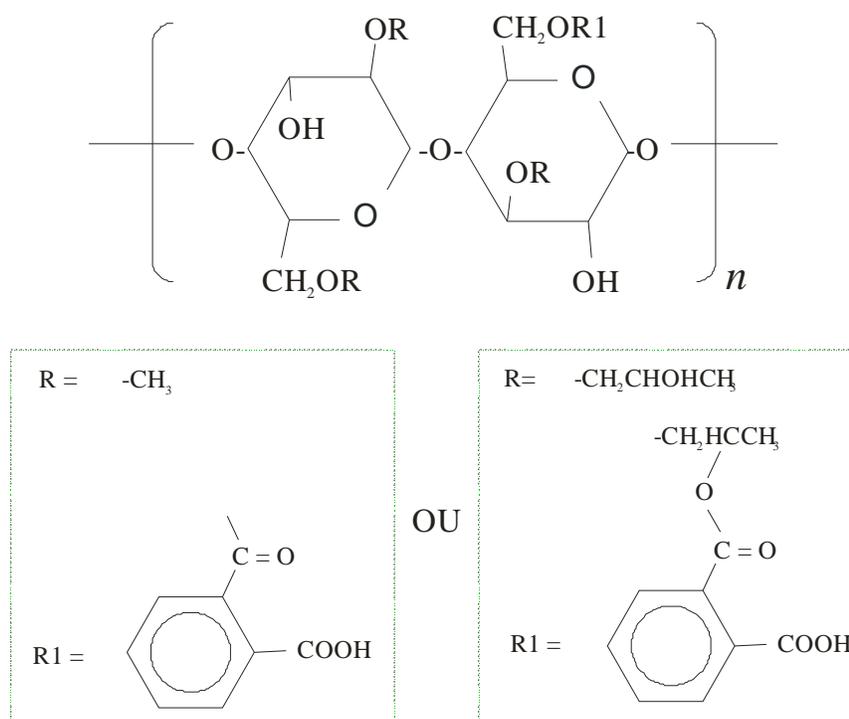


Figura 7 - Estrutura química do HPMCP (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

O HPMCP é um polímero que se dissolve em pH na faixa de 5,0 e 5,5, fator que depende dos radicais encontrados na molécula do polímero; é insolúvel em água, porém, é

solúvel em soluções aquosas de álcalis e misturas de acetona:água (95:5) (HOGAN, 2007; LIMA NETO et al., 1997).

1.4.2 Solventes

Os solventes têm a função principal de dissolver ou dispersar os polímeros e os outros aditivos, transportando-os para a superfície do substrato a ser revestido. São escolhidos em função das propriedades físico-químicas do polímero utilizado na formulação; porém, algumas características ideais devem ser consideradas, tais como: capacidade de dissolver ou dispersar o polímero, assim como, os outros componentes da solução de revestimento no sistema de revestimento; uso em pequenas concentrações de polímero (2 a 10%), não originar sistemas muito viscosos (>300cP) (problemas no processamento), incolor, inodoro, insípido, atóxico, inerte, baixo custo, não inflamável, secar rapidamente e não deixar resíduos; não deverá ter qualquer impacto ambiental (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; HOGAN, 2005; ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005). Os solventes mais utilizados, isolados ou combinados entre si, são a água e alguns solventes orgânicos (etanol, metanol, isopropanol, clorofórmio, acetona, metil-etil-acetona e cloreto de metileno). Devido às razões ambientais e econômicas, a água é o solvente de escolha, porém sua utilização é limitada, uma vez que, alguns polímeros não podem ser aplicados a partir de sistemas aquosos, e alguns fármacos se hidrolisam facilmente na presença de água; além disso, as cápsulas duras de gelatina (utilizada na farmácia de manipulação) são incompatíveis com a água, intumescendo-se à temperatura de 30°C, e solubilizando-se a 37°C. Neste caso, há a necessidade de solventes não-aquosos para o revestimento entérico em farmácias magistrais. (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; HOGAN, 2005; ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Os solventes utilizados neste estudo foram a acetona e o etanol 96° GL. Estes solventes são de fácil aquisição pela farmácia de manipulação.

A acetona é um solvente volátil, inflamável, miscível com água e álcool. A sua exposição pode causar irritação aos olhos, nariz e garganta, dores de cabeça, dermatites e depressão do sistema nervoso central (O'NEIL, 2001).

O etanol 96° GL é um solvente volátil, inflamável, miscível com água e solventes orgânicos. A sua exposição pode causar irritação aos olhos, pele, nariz, dores de cabeça, náuseas e vômitos, fadiga, narcose, tosse, excitação nervosa e depressão, falta de coordenação e coma. Danos hepáticos, anemia, efeitos sobre a reprodução e teratogenicidade foram relatados (O'NEIL, 2001).

1.4.3 Plastificantes

Os agentes plastificantes têm como principais objetivos a modificação das propriedades físicas do polímero, tornando-o mais flexível e conseqüentemente, diminuindo a fragilidade do filme, além de alterar as propriedades de adesão do mesmo. Os plastificantes agem diminuindo as forças intermoleculares entre as cadeias do polímero, geralmente resultando na diminuição da temperatura de transição vítrea e rigidez do material, afetando desta forma as propriedades mecânicas dos filmes poliméricos formados; porém, o tipo e a concentração do plastificante utilizado pode também afetar a liberação do fármaco da forma farmacêutica revestida (KRAMAR; TURK; VRECER, 2002; ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Usualmente, os agentes plastificantes podem ser classificados em três grupos: os polióis (glicerina, propilenoglicol e polietilenoglicóis – PEG 200 a 6000); ésteres orgânicos (ésteres de citrato, triacetina) e os óleos e glicerídeos (óleo de rícino, monoglicerídeos acetilados, óleo de coco fracionado) (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Deve-se considerar que a viscosidade do plastificante influencia na formulação final do revestimento, particularmente sobre a permeabilidade do filme, a solubilidade, o sabor, a toxicidade, a compatibilidade com outros componentes da formulação, a estabilidade do filme e do produto final revestido. A concentração do plastificante depende de fatores, tais como, as características químicas do polímero, o método de aplicação do sistema de revestimento e a presença de outros componentes na formulação, normalmente é utilizado entre 1 e 50% em massa do polímero (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; HOGAN, 2005). Alguns dos plastificantes mais frequentemente utilizados são: propilenoglicol, glicerina, polietilenoglicóis (PEG 200 e 400), tensoativos (polissorbatos), ésteres do sorbitano, ésteres de ácidos orgânicos (dietilftalato, trietilcitrato) e óleos (óleo de rícino) (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; PORTER, 2000; HOGAN, 2005).

O propilenoglicol foi o plastificante de escolha neste estudo para o preparo das dispersões poliméricas. Produto de fácil aquisição pelas farmácias de manipulação, é um líquido viscoso, higroscópico, miscível com água. Tem ação umectante e solvente. É estável quando exposto a condições adversas de temperatura (O'NEIL, 2001). Apresenta baixa toxicidade (podendo ser utilizado como aditivo direto em alimentos e produtos farmacêuticos). Sua ação como plastificante é devida à sua viscosidade, baixa volatilidade e compatibilidade com diversos compostos (DOW, 2000).

1.4.4 Agentes de tixotropia

Uma breve definição de tixotropia seria a capacidade de um meio se liquefazer à medida que lhe aplicamos uma determinada quantidade de calor ou uma força mecânica, como cisalhamento ou vibrações. Cessado do calor ou a força aplicada, esse mesmo meio, então liquefeito, possui a capacidade de voltar ao seu corpo original (TONELI; MURR; PARK, 2005).

Os agentes de tixotropia, embora não sejam relatados na literatura para uso na composição de filmes gastro-resistentes, podem ser utilizados para aumentar a viscosidade do filme de revestimento após aplicação sobre a superfície do material a ser revestido, proporcionando uma maior aderência do filme a este (cápsula dura de gelatina ou comprimido) (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

Dentre as substâncias com propriedades tixotrópicas que podem ser utilizadas com segurança no âmbito farmacêutico, tem-se o dióxido de silício coloidal (SiO_2 , PM: 60,02g/mol), uma sílica com tamanho de partícula de aproximadamente 15 μm , de característica amorfa, inodora e insípida. A sua inalação pode levar a irritação do trato respiratório, porém não está relacionada a fibrose pulmonar (silicose) (ROWE; SHERKEY; OWEN, 2005).

1.4.5 Corantes

Os corantes são utilizados para proporcionarem uma cor e um aspecto próprio à forma farmacêutica (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

Podem ser utilizados como corantes materiais inorgânicos (como os sais de ferro, por exemplo, os óxidos de ferro amarelo e vermelho) e os materiais naturais (como por exemplo, as antocianinas, o caramelo, os carotenóides, a clorofila, o índigo e o açafrão) (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001; HOGAN, 2005).

1.4.6 Opacificantes

Os opacificantes são substâncias inorgânicas usadas nas formulações das soluções de revestimento para conferirem um leque maior de cores e melhorarem os aspectos do revestimento. O material mais utilizado com este propósito é o dióxido de titânio, porém, outros materiais também podem ser utilizados: silicatos (amido e aluminossilicato), carbonato

de magnésio, sulfato de cálcio, óxido de magnésio e hidróxido de alumínio (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

1.5 Classes farmacológicas em que se faz necessário o revestimento gastro-resistente

O revestimento gastro-resistente se faz necessário quando:

a) o fármaco é instável em meio ácido, não podendo, portanto, sofrer ação do suco gástrico. Alguns antibióticos como a eritromicina são parcialmente inativados pelo pH ácido do suco gástrico, enzimas e os inibidores da H^+ , K^+ - ATPase (“bomba de prótons”) como o omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, que sofrem degradação em contato com o pH ácido do estômago (MURAKAMI, et. al, 2008; CHOURASIA; JAIN, 2003; FERREIRA, 2002; GILMAN et al., 1996; ZANINI; OGA, 1994);

b) o fármaco é irritante para a mucosa gástrica. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) estão comumente associados a efeitos colaterais no trato gastrointestinal, tais como ulcerações gástricas e duodenal, inflamações na mucosa gástrica, que podem levar a sangramentos, com quadros de anemia, perfurações e até mesmo à morte do paciente. (GILMAN et al., 1996; ZANINI; OGA, 1994);

c) o fármaco produz náuseas ou vômitos, se liberado no estômago (por exemplo: ácido nicotínico) (MISSAGHI; FASSIHI, 2004; LEOPOLD, 1999; FERREIRA, 2002);

d) for importante que o fármaco não sofra diluições antes de atingir o intestino (mesalazina, sulfassalazina) (MISSAGHI; FASSIHI, 2004; LEOPOLD, 1999; FERREIRA, 2002);

e) o fármaco deverá produzir sua ação terapêutica máxima no duodeno ou jejuno. Como exemplo, tem-se as enzimas pancreáticas (pancreatina e pancrelipase), que para a obtenção de um tratamento bem sucedido na insuficiência pancreática, recomenda-se a liberação no duodeno (MISSAGHI; FASSIHI, 2004; LEOPOLD, 1999; FERREIRA, 2002; GILMAN et al., 1996);

1.6 Fatores influentes na produção de filmes de revestimento poliméricos

Os fatores que envolvem um revestimento com filme polimérico e sua estabilidade podem ser divididos em (MISSAGHI; FASSIHI, 2004):

a) Fatores relacionados ao processo de obtenção do filme: equipamento, condições de aspersão, processo de secagem, umidade; taxa de evaporação do solvente, formação do filme, integridade, uniformidade e espessura do filme, aderência do filme ao substrato;

b) Fatores relacionados ao filme polimérico: composição da solução de revestimento (solvente, polímero, plastificante, pigmentos, outros), viscosidade, tensão superficial, expansão térmica;

c) Fatores relacionados ao substrato: propriedades físico-químicas, expansão térmica, características de compatibilidade, porosidade, uniformidade e molhabilidade da superfície;

d) Fatores relacionados à estabilidade do produto final: mudanças na temperatura de transição vítrea do polímero, tempo, mudanças nas conformações espaciais das moléculas, falhas mecânicas do filme de revestimento quando o comprimido sofre expansão ou quando o filme encolhe.

Devido à alta complexidade dos processos de revestimento com filmes poliméricos, vários problemas podem ocorrer ou serem observados no produto final: aderência dos comprimidos ou cápsulas uns aos outros durante o processo de revestimento, podendo resultar em películas de revestimento pouco homogêneas; falta de uniformidade da película de revestimento, ficando áreas sem revestir; efeito com aparência rugosa semelhante a uma “casca de laranja”; filme quebradiço; revestimento cobrindo identificações, tornando-as ilegíveis; alterações nas propriedades físicas do polímero, levando a um endurecimento da camada de revestimento, e conseqüentemente, às modificações na cinética de liberação ou na estabilidade do fármaco contido no sistema revestido, ou na estabilidade da forma farmacêutica revestida; formação de bolhas; perda de brilho; espessura inadequada (MISSAGHI; FASSIHI, 2004; AULTON; TWITCHELL, 2007; GIBSON, 2001).

O fator espessura do filme de revestimento é particularmente importante para os filmes gastro-resistentes, em que além do aumento do custo no produto final no caso de se utilizar excesso de suspensão polimérica, filmes com espessura muito superior podem aumentar o tempo de desintegração e diminuir a velocidade dissolução da forma farmacêutica no intestino, levando as alterações na biodisponibilidade do fármaco (AULTON; TWITCHELL, 2007).

1.7 Avaliação dos filmes poliméricos

A avaliação dos filmes de revestimento pode ser efetuada através dos seguintes meios:

a) Exame visual à olho nu ou com lupa: defeitos como o aparecimento de bolhas, rugas, não uniformidade de revestimento da superfície, efeito com aparência rugosa semelhante a uma “casca de laranja” dentre outros podem ser observados e quantificados em relação à sua prevalência, forma de porcentagem na quantidade da amostra total (AULTON; TWITCHELL, 2007).

b) Microscopia ótica simples: utilizada para observar a rugosidade e a variação de espessura do filme ao longo da superfície onde está aplicado, auxiliando na observação da uniformidade final obtida (AULTON; TWITCHELL, 2007).

c) Microscopia de varredura: fornece clara visualização da qualidade do filme de revestimento. A propagação e a coalescência de gotas individuais de revestimento polimérico podem ser claramente vistas, bem como a formação de poros. Tais informações podem ser correlacionadas com a viscosidade da solução de revestimento e medidas de rugosidade obtidas (AULTON; TWITCHELL, 2007).

d) Perfilometria: a rugosidade da superfície pode ser verificada e quantificada através de um perfilômetro. Este aparelho consiste de uma agulha que é passada verticalmente sobre a superfície a ser analisada, cujo movimento é convertido em um sinal elétrico, que é amplificado e processado. Os valores obtidos são da ordem de 5 μm de medida de rugosidade da superfície analisada (AULTON; TWITCHELL, 2007). A rugosidade da superfície de comprimidos ou cápsulas revestidas pode estar relacionada à taxa de dissolução, permeabilidade e brilho da camada de revestimento (SEITAVUOPIO et al., 2007)

e) Dissolução: os perfis de dissolução são importantes para verificar se o filme de revestimento não tem efeito negativo sobre a biodisponibilidade do fármaco contido na formulação revestida, isto é, certificar se o fármaco não será liberado no estômago, mas sim no intestino em virtude da variação do pH ao longo do trato gastro-intestinal (HOGAN, 2007).

f) Adesão do filme: existem dois fatores que influenciam na adesão do filme ao substrato: a camada do filme de revestimento (suas características individuais, tais como, solvente, polímero, plastificante e pigmentos utilizados em sua composição, viscosidade, expansão térmica do filme) e a força e o número de ligações químicas entre a interface filme-substrato. Missaghi e Fassihi (2004) enumeram diferentes métodos e referências para medir esta propriedade, o qual deverá ser escolhido, caso a caso: teste da fita adesiva Scotch, realizado por Strong em 1935, consiste de um método qualitativo, em que um pedaço de fita adesiva é aplicada sobre a superfície com o filme, e abruptamente removida, não fornecendo nenhuma medida de força de adesão; compressão diametral, realizada por Felton em 1996,

método qualitativo, em que uma pressão uniforme é distribuída entre o filme e o núcleo do comprimido durante a compressão, a ruptura simultânea do filme e do núcleo indica boa adesão, não fornecendo nenhuma medida de força de adesão; teste de riscar, realizado por Heavens em 1950, método quantitativo, em que uma agulha é utilizada para riscar a superfície do filme, sendo a força de adesão, a força requerida para destacar o filme do núcleo durante o processo de riscar. Este teste não é adequado para formas farmacêuticas sólidas por causa de sua superfície rugosa; teste de “descascar”, realizado por Wood e Harder em 1970, método quantitativo, em que uma parte do filme é retirada ou descascada da superfície do substrato em um ângulo de 90°. A grande desvantagem deste método é que ele depende da uniformidade da adesão do filme à superfície aplicada e de sua elasticidade (MISSAGHI; FASSIHI, 2004; AULTON; TWITCHELL 2007).

g) Permeabilidade: um filme deverá agir como uma barreira aos gases e vapores, principalmente ao vapor de água e, em alguns casos, ao oxigênio da atmosfera. Normalmente a permeabilidade ao vapor de água de um filme pode ser alterada através do uso de plastificantes e pigmentos. A lei de difusão de Fick e a lei de Henry relacionam a quantidade de vapor de água dissolvida no polímero e a pressão parcial desse vapor; a quantidade Q (quantidade de vapor de água permeando o filme de espessura d no tempo t) pode ser equacionada em:

$$Q = \frac{P_t A \Delta p t}{d}$$

Em que: P_t é uma constante de permeabilidade, A a área de seção do filme e Δp a diferença da pressão de vapor ao longo do filme (AULTON; TWITCHELL, 2007).

1.8 Métodos de avaliação dos filmes de revestimento gastro-resistentes

1.8.1 Ensaio de desintegração

O ensaio de desintegração tem a finalidade de estabelecer a rapidez que uma forma farmacêutica sólida (comprimido ou cápsula) se desintegra em pequenos fragmentos ou finas partículas, porém não determina a quantidade de fármaco dissolvida no meio. Este teste complementa os ensaios de controle de qualidade aos quais são submetidas as formas farmacêuticas sólidas (QURESHI, 2002)

O termo desintegração refere-se ao processo de desestruturação de formas farmacêuticas sólidas, ao nível de pequenas partículas, quando estas são submetidas a um meio aquoso a 37°C, sob agitação constante. O ensaio de desintegração tem como finalidade determinar se a forma farmacêutica sólida, geralmente comprimidos ou cápsulas, desintegram dentro do tempo previsto, para uma forma farmacêutica específica ou conforme a monografia do produto em análise. A desintegração é considerada completa quando não existir mais resíduo da unidade farmacotécnica nos cestos em que fica depositada cada unidade no início do teste, exceto os fragmentos de revestimento insolúveis ou da matriz (USP, 2005).

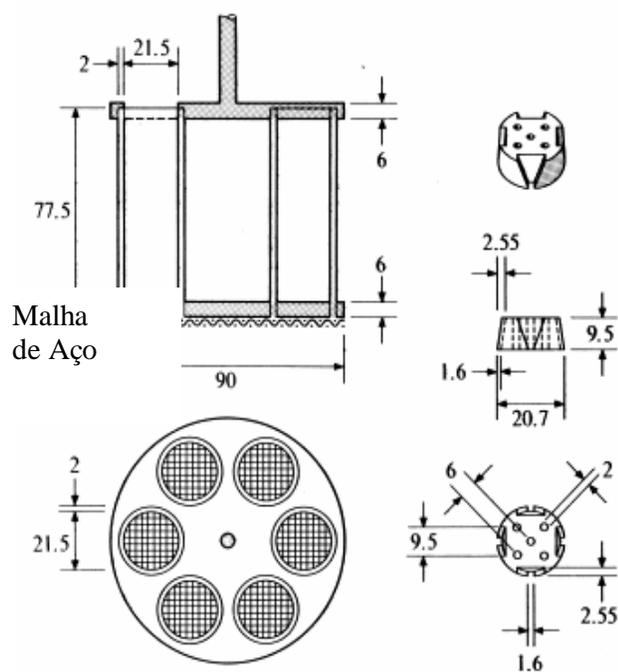


Figura 8 - Desenho esquemático do aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em milímetros) (USP, 2005).

O aparelho utilizado para o ensaio consiste de um conjunto de cestas e tubos, um recipiente para se realizar a imersão (cuba), um termostato para manter a temperatura do banho constante em $37 \pm 1^\circ \text{C}$ e um mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão a uma frequência constante. Quando necessário, utilizam-se “discos abrasivos” em cada um dos tubos para proporcionar movimento semelhante ao peristáltico durante a movimentação dos comprimidos ou cápsulas no interior dos tubos. O

disco abrasivo é um disco cilíndrico de material transparente, que possui cinco orifícios, as laterais dos discos possuem quatro mossas em “V”; tais características favorecem a passagem do líquido de imersão durante a realização do ensaio. A figura 8 apresenta um diagrama esquemático do aparelho de desintegração (USP, 2005).

É possível avaliar a qualidade de cápsulas produzidas em farmácia de manipulação através deste ensaio. Os resultados obtidos em conjunto com outras análises, como o ensaio de dissolução, permite verificar se as cápsulas entéricas aviadas estão de acordo com os parâmetros farmacopéicos (MARQUES-MARINHO et al., 2009; CASTRO et al., 2005; SANTOS; GUTERRES; BERGOLD, 2007).

1.8.2 Ensaio de dissolução

O ensaio de dissolução “*in vitro*” de formas farmacêuticas sólidas é o teste mais frequentemente utilizado para a avaliação de formulações e contempla: investigação dos mecanismos de liberação do fármaco; obtenção de perfis de dissolução pré-definidos considerando a influência de fatores fisiológicos na liberação do fármaco; fornecimento de dados relevantes da biodisponibilidade e bioequivalência do fármaco; validação do processo de fabricação; investigação dos efeitos de diferentes condições de estocagem (UNGELL; ABRAHAMSSOM, 2001).

Os ensaios de dissolução podem avaliar a liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida e a sua dissolução. A liberação será determinada por fatores relacionados à formulação, tais como, desintegração/dissolução dos excipientes da formulação ou a difusão do fármaco através destes componentes. A dissolução está relacionada às propriedades físico-químicas do fármaco, como solubilidade e difusão, suas características no estado sólido, como polimorfismos, por exemplo, e propriedades da formulação, como molhabilidade e solubilização. Estes ensaios deverão prever como será a liberação do fármaco e o seu processo de dissolução “*in vivo*”; para esta finalidade, faz-se necessário que as condições experimentais sejam muito semelhantes às fisiológicas (trato gastro-intestinal) (UNGELL; ABRAHAMSSOM, 2001).

Geralmente, os ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas são realizados pelos métodos “cesta” (Aparato 1 – United States Pharmacopeia) ou “pá” (Aparato 2 – United States Pharmacopeia), sob suave agitação (100 rpm com a cesta ou 50-75 rpm com a pá). Para fármacos insolúveis em água, pequenas quantidades de tensoativos (como o lauril sulfato de sódio) podem ser empregadas para se obter condições experimentais ideais (SHAH, 2005).

Está dividido em duas etapas, com o objetivo de confirmar se a forma farmacêutica revestida (comprimido, cápsula ou grânulo) se mantém íntegra em pH's mais baixos, e se sofrerão desintegração em pH's mais elevados.

Para formas farmacêuticas com revestimento gastro-resistente (comprimido, cápsula ou grânulo) a primeira etapa do ensaio de dissolução consiste em simular o suco gástrico, através de uma solução de ácido clorídrico 0,01 M, à velocidade de 50 rpm. Ao final de duas horas, o meio é neutralizado utilizando-se tampão fosfato 0,01 M, pH 6,8, onde as amostras são mantidas, sob a mesma agitação descrita anteriormente, por 45 minutos. O perfil de dissolução é obtido fazendo-se o doseamento do fármaco liberado nos intervalos de 0, 10, 20, 40, 60, 90 e 120 minutos na primeira etapa e 10, 20, 30 e 45 minutos na segunda etapa. As amostras poderão liberar não mais que 10% da quantidade declarada na primeira etapa utilizando-se ácido clorídrico 0,01 M, e não menos que 75% na segunda etapa, em que se utilizou o tampão fosfato 0.01 M pH 6,8. A figura 9 apresenta um diagrama esquemático do aparelho de dissolução, aparato pá (USP, 2005).

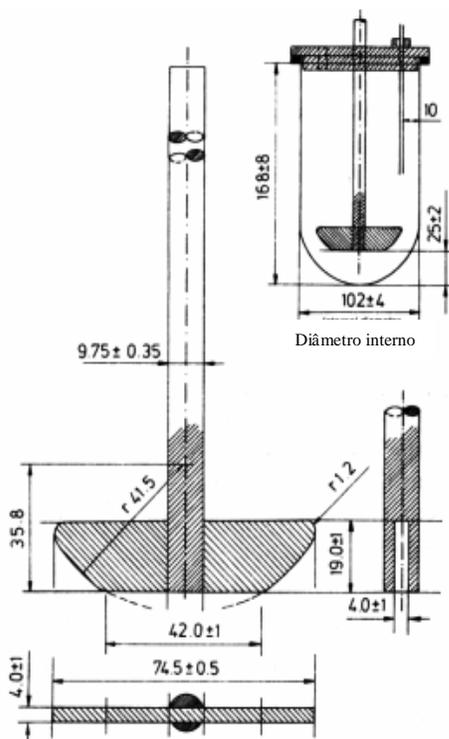


Figura 9 - Desenho esquemático do aparelho para dissolução de comprimidos e cápsulas, aparato pá (dimensões em milímetros) (USP, 2005).

Na monografia do diclofenaco de sódio, os comprimidos gastro-resistentes deverão ser testados em uma solução de HCl 0,1 M, por duas horas, utilizando-se pás, em rotação de 50 rpm, e então sendo alterado o pH para 6,8, pela adição do tampão fosfato 0,01 M, ajustando-se, se necessário, o pH com solução de NaOH 2 M ou HCl 2 M. Esta etapa com tampão é realizada por 45 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2001; USP, 2005).

O perfil de dissolução permite orientar o desenvolvimento e a otimização de formulações; monitorar os processos de fabricação; minimizar os riscos da falta de bioequivalência entre lotes; pesquisar e detectar a influência de variáveis críticas do processo de produção; estabelecer o mecanismo e a cinética de liberação; realizar correlações “*in vitro*” e estudos comparativos entre formulações diferentes (PILLAY; FASSIHI, 1998; CASTRO et al., 2005).

1.9 Diclofenaco de sódio

O diclofenaco de sódio, nomenclatura química 2-[(2,6-Diclofenil)amino]benzoacetato de sódio, peso molecular 318,13, pK_a 3,8 a 25°C pertence a classe dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), tendo sido utilizado em 120 países desde a sua introdução no Japão em 1974 (SMALL, 1989; SKOUTAKIS, 1988; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001.). Possui ação analgésica, antipirética e antiinflamatória; é derivado do ácido fenilacético, cujo mecanismo de ação ocorre através da inibição da enzima ciclooxigenase-2 (Cox-2), com diminuição da produção de prostaglandinas e tromboxano e inibição da lipooxigenase, levando a diminuição da produção de leucotrienos, e na liberação e recaptção do ácido araquidônico (CHUASUWAN et al., 2009; SKOUTAKIS, 1988; GILMAN et al., 1996). A estrutura química da molécula do diclofenaco de sódio pode ser observada na figura 10.

O diclofenaco de sódio é completamente absorvido após a administração oral; aproximadamente 90% da dose administrada é excretada em até quatro dias. Logo após sua administração oral, sofre o efeito de primeira passagem pelo fígado, e aproximadamente 60% da concentração inicial alcança a circulação sistêmica sem sofrer metabolização. Apresenta grande afinidade às proteínas plasmáticas, como a albumina, e seu tempo de vida médio de eliminação sérica em pacientes com funções renais normais é de 1,2 a 1,8 horas, e de seus metabólitos de 25,8 a 33,0 horas. Cerca de 65% da dose oral é excretada na urina e 35% nas fezes (CHUASUWAN et al., 2009; SKOUTAKIS, 1988; GILMAN et al., 1996).

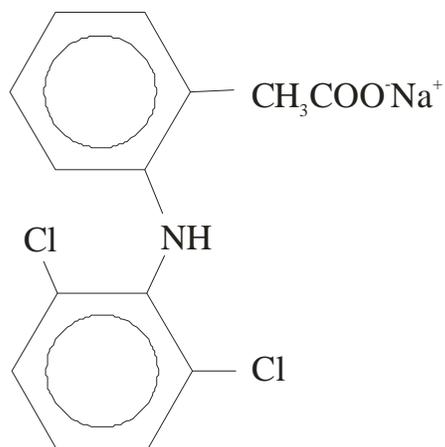


Figura 10 - Estrutura química da molécula do diclofenaco de sódio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001).

O diclofenaco de sódio produz efeitos colaterais em cerca de 20% dos pacientes e, aproximadamente 2% interrompem o tratamento por esse motivo. Entre os efeitos adversos apresentados, os gastrintestinais são os mais comuns (náuseas, vômitos, dores abdominais, dispepsia e diarréias) (CHUASUWAN et al., 2008; SKOUTAKIS, 1988).

Têm sido descritos sangramento e ulceração ou perfuração da parede intestinal, o que justifica a necessidade de revestimento gastro-resistente, em que se resulta na diminuição da frequência de úlceras e erosões gastrintestinais, com manutenção da eficácia e diminuição da toxicidade (SKOUTAKIS, 1988; DAVIES, 1999; GILMAN et al., 1996; KOROLKOVAS; BURCKHAETER, 1988). Os efeitos adversos mais raros são os transtornos do sistema nervoso central, quadros de depressão transitória da função renal e aumento da enzima aspartato amino transferase (SKOUTAKIS, 1988).

O diclofenaco de sódio é um fármaco frequentemente utilizado pelas farmácias de manipulação, seja pela possibilidade de diminuição de custos por parte do paciente ou pela sua associação com outros fármacos indisponíveis em medicamentos industrializados, tais como analgésicos e relaxantes musculares. Sendo um fármaco irritante para a mucosa gástrica, há a necessidade de empregar substâncias capazes de proteger o meio gástrico da ação do medicamento, sendo a alternativa viável para o setor magistral o revestimento gastro-resistente (SANTOS, 2007; DAVIES, 1999).

Faz-se necessário, desta forma, a realização de um estudo para o desenvolvimento de processo de revestimento em escala magistral, em que estejam incluídos a composição do material de revestimento e a técnica a ser aplicada, adequados à realidade das farmácias de

manipulação, a fim de que estes estabelecimentos de saúde possam entregar seus produtos a seus pacientes com um maior nível de qualidade, segurança e homogeneidade de características farmacotécnicas e terapêuticas.

A escolha do fármaco modelo como sendo o diclofenaco de sódio, o Voltaren[®], se justifica por existir no mercado farmacêutico como um produto reconhecido e previamente avaliado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária; seus comprimidos possuem revestimento gastro-resistente, tornando-se um excelente parâmetro de comparação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e avaliar formulação de filme de revestimento gastro-resistente em escala magistral para a aplicação em cápsulas de gelatina dura.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a gastro-resistência de formulações magistrais em cápsulas de gelatina dura produzidas por farmácias de manipulação na cidade de Sorocaba-SP;
- Propor e avaliar uma ou mais formulações e método de revestimento gastro-resistente, passíveis de serem utilizados em ambiente magistral.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Reagentes

Para a realização dos experimentos foram utilizados os seguintes reagentes:

- Voltaren[®]: lote Z0076, fab. Jan/2008; val. Jan/2010.
- Diclofenaco de sódio: fornecedor DEG, lote 060811-4, fab. Ago/2006; val. Ago/2010.
- Opadry Enteric[®]: fornecedor Colorcon, lote TS045130, fab. Fev/2008; val. Fev/2009.
- Kollicoat[®] MAE 100P: fornecedor BASF, lote 64536956P0, fab. Dez/2007; val. Jun/2009.
- Ácido clorídrico P.A.: fornecedor F. Maia Ind. E Com. Ltda, lote 33206, fab. Jan/2007; val. Jan/2010.
- Fosfato de sódio bibásico anidro P.A.: fornecedor F. Maia Ind. E Com. Ltda, lote 33806, fab. Mar/2007; val. Mar/2009.
- Água purificada;
- Propilenoglicol: fornecedor Synth, lote AQM-66015, fab. Out/2007; val. Out/2009;
- Etanol 96^oGL P.A.: fornecedor Ecibra, lote 17528, fab. Abr/2008; val. Abr/2011;
- Acetona P.A.: fornecedor Synth, lote 125993; fab. Ago/2008; val. Ago/2012;
- Dióxido de titânio: fornecedor Synth, lote K92081573, fab. Jun/2006; val. Jun/2009;
- Óxido de ferro amarelo: fornecedor Synth, lote 21822/07, fab. Dez/2007; val. Dez/2009;
- Talco farmacêutico: fornecedor Pharma Nostra, lote 1217/0006, fab. Nov/2008; val. Nov/2010;
- Dióxido de silício coloidal: fornecedor Synth, lote 051409, fab. Set/2006; val. Set/2009;
- Hidróxido de sódio P.A.: fornecedor Synth, lote 58076, fab. Out/2007; val. Out/2010;
- Cápsulas de gelatina dura incolor n^o3: fornecedor Catalent, lote 70433061#4, fab. Out/2008; val. Out/2013.
- Amido: fornecedor Pharma Nostra, lote LJ081, fab. Dez/2008; val. Dez/2009.

3.1.2 Equipamentos

Foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Balança analítica, marca OHAUS, modelo AS200S;
- Balança semi-analítica, marca Gehaka, modelo BG 440;
- Ultrapurificador de água, marca Elga, modelo Purilab Option Q7;
- Potenciômetro digital de bancada, marca Analyser, modelo 2A13CD;
- Aparelho dissolutor, marca American Lab, modelo AL1000;
- Espectrofotômetro UV-Vis, marca Shimadzu, modelo Multispec 1501;
- Centrífuga, marca Fanem, Excelsa Baby II, modelo 206-R;
- Aparelho desintegrador, marca Nova Ética, modelo NT 240;
- Microscópio, marca Zeiz, modelo Axiostar Plus;
- Micrômetro, marca Mitutoyo;
- Paquímetro, marca Mitutoyo;
- Processador estatístico para determinação do peso médio de cápsulas, marca Gehaka, modelo SP 1100;
- Agitador magnético, marca Ika, modelo Color Squid Harry;
- Encapsulador de PVC rígido para 180 cápsulas com placa para cápsulas número 3, marca Multilabor, modelo MO.

3.1.3 Vidrarias e utensílios de laboratório

Foram utilizados as seguintes vidrarias e utensílios:

- Balão volumétrico: 250 e 500 mL;
- Béquer 60, 100 e 4000 mL;
- Proveta 25, 50 e 1000 mL;
- Tubos de centrífuga de vidro 10 mL;
- Pipetas volumétricas de 1, 5 e 10 mL;
- Gral de porcelana com pistilo;
- Espátulas para pesagem (inox e polipropileno);
- Espátula pão-duro pequena e grande;
- Baguetas de vidro;
- Esfera de vidro;

- Picnômetro, marca Amitel, volume 10 mL;
- Cronômetro digital;
- Seringas para injetável de 5 mL;

3.2 Métodos

O presente estudo foi realizado em duas etapas, descritas a seguir:

a) Avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais produzidas em farmácia de manipulação de Sorocaba/SP, esquematizada no fluxograma descrito na figura 11.

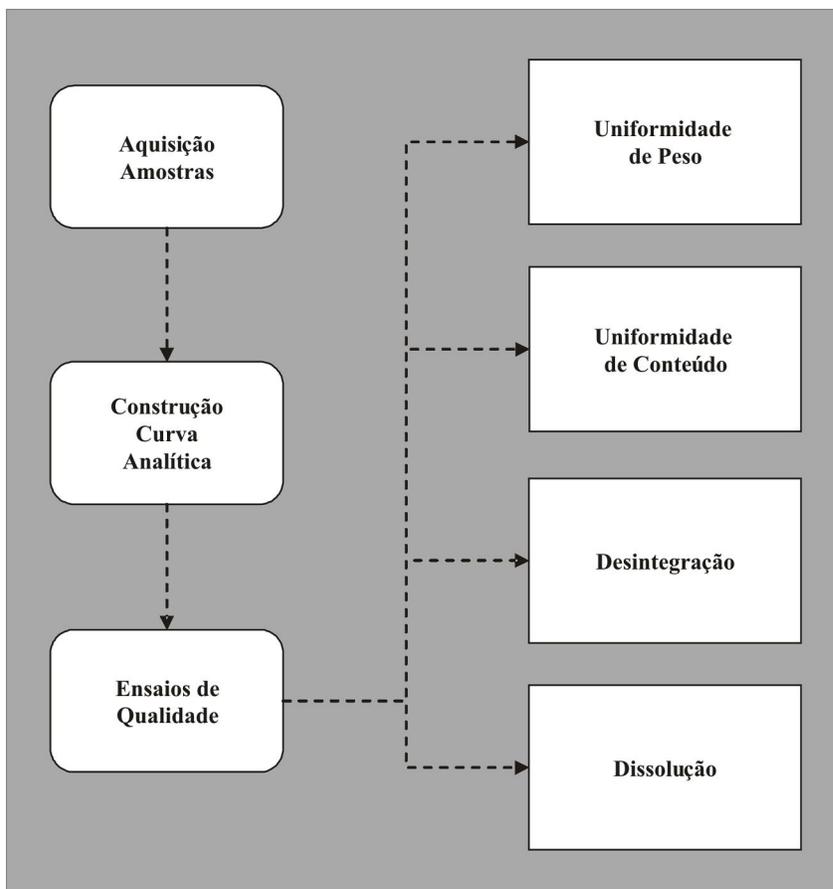


Figura 11 - Fluxograma das etapas realizadas para a avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais.

b) Desenvolvimento de processo de “Imersão Controlada” para a aplicação de revestimento gastro-resistente em ambiente magistral, esquematizada no fluxograma descrito na figura 12.

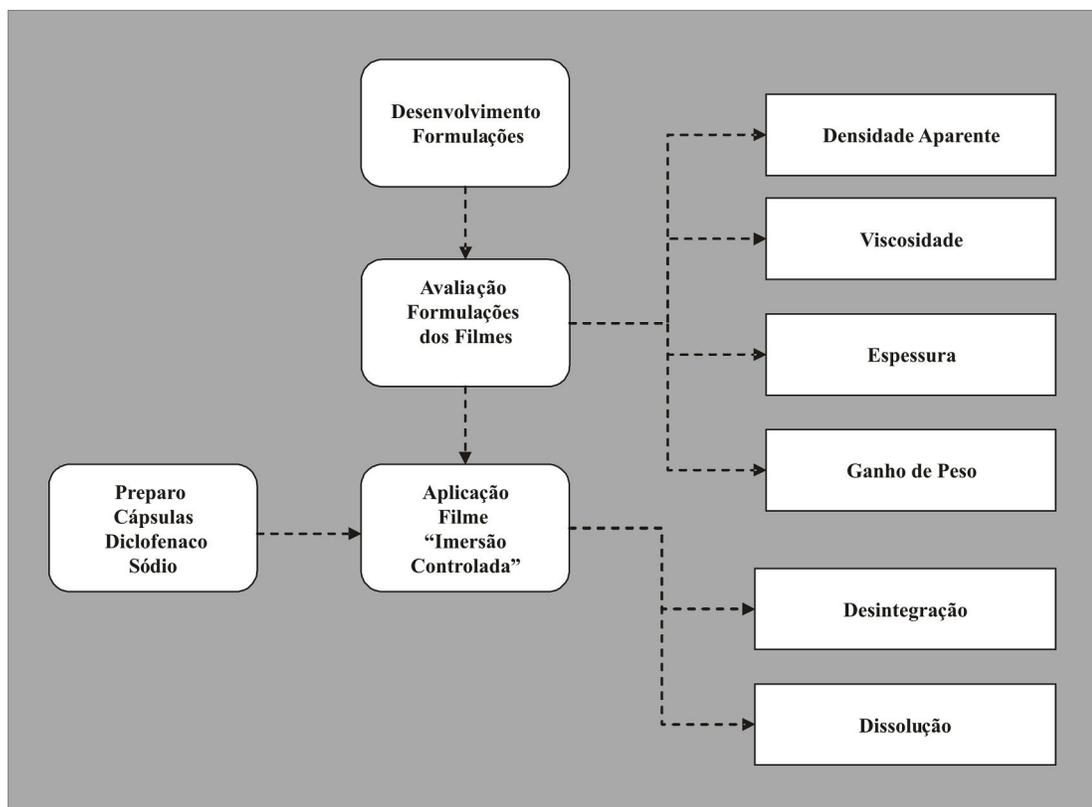


Figura 12 - Fluxograma das etapas realizadas para o desenvolvimento de processo de “Imersão Controlada” para a aplicação de revestimento gastro-resistente em ambiente magistral.

3.2.1 Avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais produzidas por farmácias de manipulação na cidade de Sorocaba-SP

3.2.1.1 Preparo e identificação das amostras

Foram entregues, em mãos, dezesseis ofícios onde havia o convite às farmácias de manipulação para participarem do estudo proposto (apêndice A). No ofício foi enfatizado que as amostras provenientes das farmácias não seriam identificadas e que as amostras seriam compradas e não doadas pelos estabelecimentos convidados. Dez farmácias da cidade de Sorocaba/SP aceitaram ao convite. Trinta cápsulas gastro-resistentes, contendo cada uma 50 mg diclofenaco de sódio, foram adquiridas de cada farmácia participante e submetidas aos ensaios de qualidade. As amostras provenientes de cada farmácia foram transferidas para frascos idênticos e nomeadas de F1 a F10. Este procedimento foi realizado por pessoa sem

interesse direto nos estudos, a fim de preservar o nome das farmácias participantes. Também foi adquirida uma amostra de Voltaren[®] 50 mg, medicamento de referência para o diclofenaco de sódio, junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2008), para a comparação dos resultados dos ensaios de desintegração e dissolução.

3.2.1.2 Construção da curva analítica do diclofenaco de sódio

A curva analítica de diclofenaco de sódio foi construída utilizando-se espectrofotometria UV-vis, através da quantificação do fármaco em 276 nm, na faixa de concentração entre 2,5 e 60 µg/mL.

Foram pesados 10 mg do diclofenaco de sódio, e posteriormente este foi diluído em 10 mL de etanol 96° GL, completando-se o volume em balão volumétrico para 50 mL com água purificada, obtendo-se diluição de 200 µg/mL. Foram medidos 1 mL desta solução e diluídos em 9 mL de água purificada, resultando em diluição de 20 µg/mL. Foi realizada a leitura em espectrofotômetro a fim de se confirmar a absorção em 276 nm. Utilizou-se como “branco” para a determinação da linha base no espectrofotômetro, a água purificada.

Foram medidos 10 mL da solução 200 µg/mL e diluídos em 10 mL de água purificada, resultando em uma solução 100 µg/mL. Esta diluição foi realizada em triplicata.

Para cada uma das soluções com diluição de 100 µg/mL, foram realizadas as seguintes diluições: 2,5, 5, 10, 20, 40 e 60 µg/mL

Todas as análises foram realizadas em triplicata, sendo determinada a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação dos valores de absorbância obtidos. Os valores de absorbância e concentração foram correlacionados e a equação da reta determinada.

3.2.1.3 Ensaios de qualidade

3.2.1.3.1 Ensaio de uniformidade de peso

Foi utilizado um aparelho processador estatístico (figura 13) para a determinação do peso médio de cápsulas e comprimidos. Foram pesadas vinte cápsulas de cada uma das farmácias (F1 a F10) sendo determinado, pelo aparelho, o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação. Estabeleceu-se como tolerância para a variação dos pesos individuais das cápsulas contendo 50 mg de diclofenaco de sódio $\pm 10\%$ do valor do peso médio de cada

uma das amostras. (BRITISH PHARMACOPEIA, 2002). Este ensaio não foi realizado para o medicamento de referência Voltaren[®].



Figura 13 - Fotografia do aparelho processador estatístico para a determinação do peso médio das cápsulas

3.2.1.3.2 Ensaio de uniformidade de conteúdo

Foram extraídos os conteúdos de dez cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg de cada amostra e transferidos, separadamente, para balão volumétrico de 200 mL. A parte interna dos invólucros foi lavada com etanol 96° GL, sendo o mesmo etanol transferido para o balão volumétrico, e o volume completado com o mesmo solvente, obtendo-se uma completa dissolução. A solução inicial (250 µg/mL) foi diluída com água purificada para 25 µg/mL, e analisada por espectrofotometria à 276 nm (figura 14). Os valores de absorbância foram registrados e aplicados na equação da reta para a determinação da concentração do fármaco (USP, 2005). Para comparação, foi preparado solução padrão de diclofenaco de sódio a 25 µg/mL utilizando-se a mesma metodologia descrita, sendo, neste caso, realizado em triplicata. Este ensaio não foi realizado para o medicamento de referência Voltaren[®].

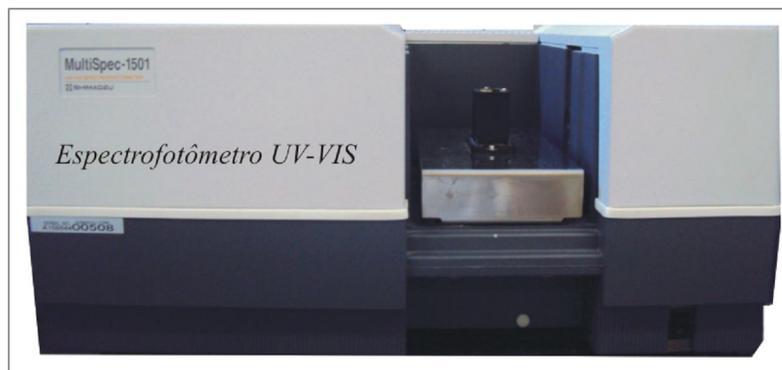


Figura 14 - Fotografia do aparelho espectrofotômetro utilizado para fazer a determinação das concentrações de diclofenaco de sódio das amostras analisadas.

3.2.1.3.3 Ensaio de desintegração para cápsulas de liberação entérica

Para o ensaio de desintegração das cápsulas de liberação entérica, foram utilizadas seis cápsulas de cada amostra, posicionadas em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho de desintegração (figura 15). Utilizou-se ácido clorídrico 0,1 M, $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, como líquido de imersão; com um dispositivo mecânico, a cesta é suspensa e mergulhada no líquido de imersão, com frequência entre 29 e 32 ciclos por minuto, mantendo-se o fundo das cestas sempre abaixo do nível do líquido (ANSEL; POPOVICH, ALLEN, 2000; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2001). Decorridos 2 horas, o movimento da cesta foi interrompido, o excesso de líquido escoado em papel absorvente e, em seguida, utilizou-se solução de tampão fosfato 0,01M pH 6,8 mantida a temperatura a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, como líquido de imersão. Este ensaio foi realizado também para o medicamento de referência Voltaren[®].

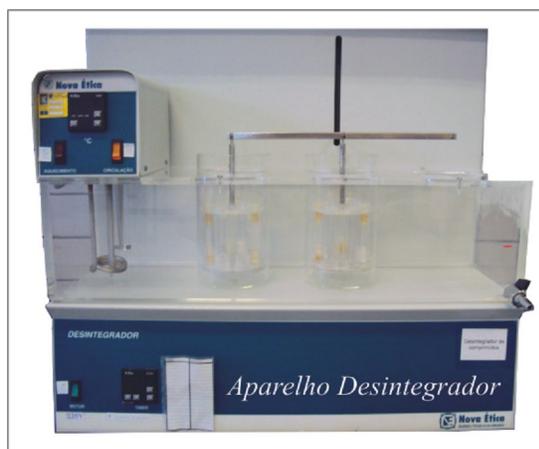


Figura 15 - Fotografia do aparelho de desintegração .

3.2.1.3.4 Ensaio de dissolução para cápsulas de liberação entérica

Neste estudo, foi acompanhado o perfil de dissolução do diclofenaco de sódio contido em cápsulas gastro-resistentes produzidas em farmácias magistrais. O ensaio foi realizado utilizando-se três unidades de cada amostra, utilizando-se o aparelho de dissolução (figura 16). Para manutenção das cápsulas no fundo das cubas de dissolução foram utilizados âncoras (“*sinkers*”) para evitar a flutuação das cápsulas. Após duas horas em solução de HCl 0,01M, as cápsulas foram transferidas para um meio contendo tampão fosfato 0,01M, pH 6,8, fazendo-se a correção do pH conforme descrito anteriormente. O controle de pH do meio de dissolução foi realizado com potenciômetro. Alíquotas de 5 mL foram retiradas em 0, 10, 20, 40, 60, 90 e 120 minutos na primeira etapa. Na segunda etapa, as alíquotas foram retiradas em 130, 140, 160 e 180 minutos. Todas as amostras foram centrifugadas, e analisadas em espectrofotômetro a 276 nm. Para cada amostra retirada, o meio de dissolução foi repostado com igual volume de meio, conforme a etapa correspondente da amostra (USP, 2005).

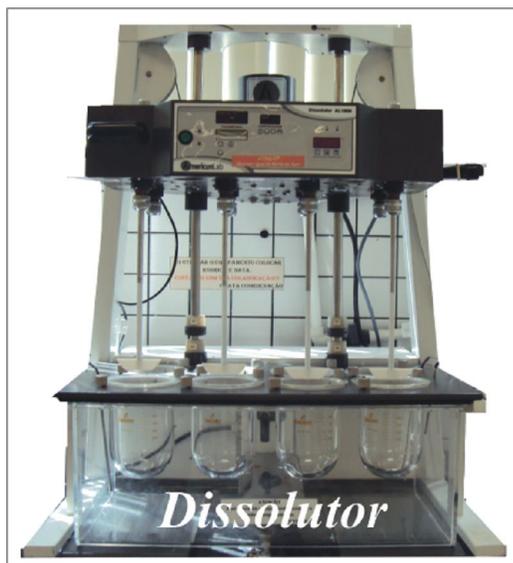


Figura 16 - Fotografia do aparelho dissolutor utilizado para a determinação dos perfis de dissolução das amostras de cápsulas gastro-resistentes.

Visando a comparação das formulações de cápsulas manipuladas com o medicamento de referência disponível no mercado (Voltaren[®] 50mg), foram executados, para este último, os mesmos ensaios de dissolução descritos acima.

3.3 Desenvolvimento de processo para aplicação de revestimento gastro-resistente em escala magistral

3.3.1 Preparo das cápsulas com diclofenaco de sódio

Foi manipulado um lote com 120 cápsulas com diclofenaco de sódio na dosagem de 50 mg, com o objetivo de garantir que fossem utilizadas cápsulas preparadas da mesma forma até o final do experimento, com o objetivo de diminuir erros ou variações provenientes do processo de pesagem e encapsulação. O diclofenaco de sódio foi homogeneizado utilizando-se a técnica de diluição geométrica (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1983), em gral de porcelana, com quantidade suficiente de excipiente para completar 150 mg por cápsula, preenchendo-se o volume de cápsulas duras de gelatina de tamanho 3, incolores .

O excipiente utilizado foi amido, o qual também é utilizado na composição do medicamento de referência Voltaren[®] .

Estas cápsulas foram utilizadas nos experimentos de aplicação de filme gastro-resistente através do processo de Imersão Controlada.

3.3.2 Aplicação do filme de revestimento gastro-resistente através da técnica proposta de imersão controlada

Para a execução do revestimento gastro-resistente através do processo de Imersão Controlada, foram fixadas três cápsulas pelas suas extremidades (porção convexa) em suporte adequado por meio de vácuo, permanecendo todo o corpo da cápsula exposto para imersão em dispersão polimérica. Após uma única imersão, com duração de dez segundos, as cápsulas foram secas, utilizando-se secador com ar frio, e novamente fixadas no suporte, porém pela extremidade recém revestida. A porção das cápsulas, ainda sem revestimento, foi imersa em dispersão polimérica, também por dez segundos, e mantida no suporte para secagem, da mesma forma descrita anteriormente. A figura 17 ilustra o sistema desenvolvido para a execução do processo de revestimento por Imersão Controlada.

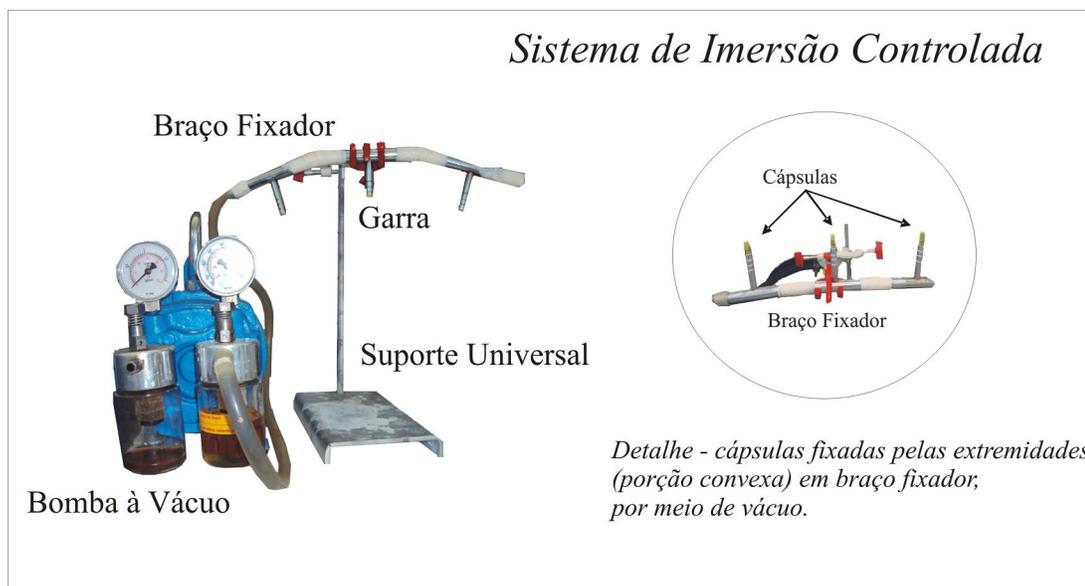


Figura 17 - Fotografia do sistema para o revestimento de cápsulas pela técnica de imersão controlada.

3.3.3 Avaliação das formulações de filmes de revestimento gastro-resistentes

A avaliação dos filmes obtidos através das diferentes concentrações do polímero Kollicoat[®] MAE 100P e Opadry Enteric[®], com e sem a adição do dióxido de silício coloidal, foi realizada considerando-se os quesitos densidade aparente, viscosidade do material de revestimento e espessura do filme obtido.

3.3.3.1 Análise da densidade relativa

Para a medida da densidade aparente das dispersões poliméricas foi utilizado um picnômetro, onde foram obtidas as densidades relativas de cada uma das amostras, através da seguinte equação:

$$D_{rel} = \frac{(m_3 - m_1)}{(m_2 - m_1)}$$

Onde: m_1 é a massa do picnômetro vazio, m_2 é a massa do picnômetro com água destilada e m_3 é a massa do picnômetro com a amostra (WOOD, 2001). A temperatura

ambiente para a realização dos ensaios estava ajustada em 20° C. Foi utilizado um picnômetro calibrado e de volume igual a 10 mL. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

3.3.3.2 Análise da viscosidade

A medida da viscosidade das amostras foi determinada pelo método de Stokes, cujo princípio baseia-se na determinação da velocidade de queda livre de uma esfera através do fluido do qual se deseja obter a viscosidade (WOOD, 2001), conforme indicado pela equação abaixo:

$$\mu = \frac{1}{18} \cdot \left[\frac{g \cdot D^2 \cdot (\rho_s - \rho_f)}{V[1 + 2,1044 \cdot (D/D_t)]} \right]$$

Onde: g é a aceleração da gravidade; D é o diâmetro da esfera; ρ_s é a densidade da esfera; ρ_f é a densidade do fluido; V é a velocidade terminal de queda livre ($V = L/\Delta t$, onde L é a distância percorrida pela esfera e Δt é o intervalo de tempo); 2,1044 é o fator de correção; D é o diâmetro da esfera; D_t é o diâmetro do tubo utilizado.

Para a determinação da viscosidade das amostras, utilizou-se uma proveta de vidro calibrada, volume de 25 mL, com $17,00 \pm 0,01$ mm de diâmetro, com uma distância a ser percorrida pela esfera de $5,20 \pm 0,01$ cm. Foi utilizada esfera de vidro, com diâmetro de $15,00 \pm 0,01$ mm. Para a determinação do tempo de queda da esfera foi utilizado um cronômetro. A temperatura ambiente para a realização dos ensaios foi ajustada para 20 °C.

Para a calibração das técnicas usadas para determinação da viscosidade e densidade das dispersões poliméricas utilizou-se glicerina, cuja densidade e viscosidade a 20 °C são conhecidas.

3.3.3.3 Análise da espessura do filme

A medida da espessura do filme, formado sobre as cápsulas de gelatina dura após o revestimento, foi realizada através do cálculo da diferença entre as medidas das cápsulas antes e após o revestimento. Os ensaios foram realizados em seis amostras de cada tipo de revestimento. As medidas de espessura T, C e H foram realizadas com micrômetro.

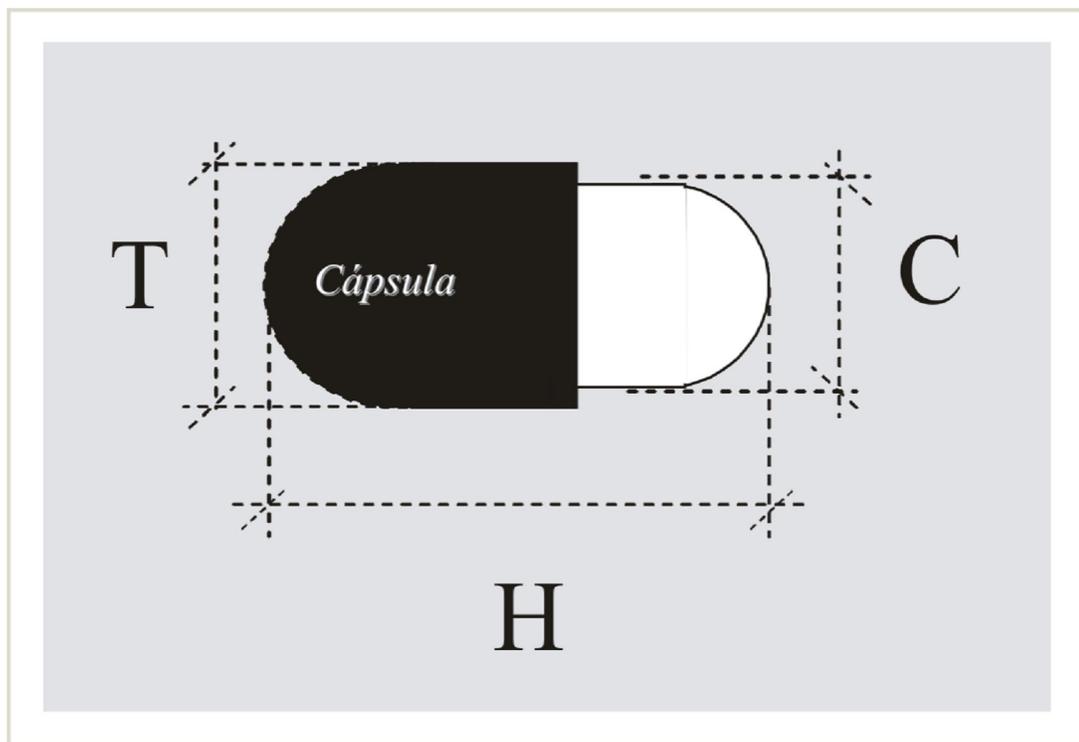


Figura 18 - Desenho esquemático de uma cápsula e das posições tomadas para medidas de espessura de filme polimérico, onde tampa da cápsula é nomeada medida “T”, corpo da cápsula é nomeada medida “C” e cápsula inteira, longitudinalmente é nomeada medida “H”.

3.3.4 Formulações de dispersões poliméricas de Kollicoat[®] MAE 100P para o revestimento gastro-resistente de cápsulas duras

A suspensão polimérica foi preparada através da dispersão do Kollicoat[®] MAE 100P em etanol 96°GL, utilizando-se agitador magnético. A dispersão foi mantida sob agitação por 1 hora, sendo o recipiente vedado com filme de PVC para reduzir a perda de solvente para o ambiente; em seguida, adicionou-se propilenoglicol. Após 30 minutos, foi adicionada a suspensão de pigmento, obtida previamente pela dispersão do dióxido de titânio com óxido de ferro amarelo e talco em etanol 96°GL, utilizando-se gral de porcelana. A preparação foi deixada sob agitação por 30 minutos.

Nas formulações contendo o dióxido de silício coloidal, este foi adicionado à preparação com 15 minutos após a adição do propilenoglicol, sendo o procedimento de preparo idêntico ao descrito anteriormente.

A evolução dos experimentos até se chegar a um filme ideal foi realizada na ordem das formulações propostas na Tabela 2.

Tabela 2 - Formulações das suspensões poliméricas utilizando Kollicoat[®] MAE 100P para aplicação através do processo de imersão controlada.

	Composição percentual (%) (p/v)			
	K1	K2	K3	K4
Matéria-prima	Suspensão de pigmento			
Dióxido de titânio	0,5	0,5	0,5	0,5
Óxido de ferro amarelo	0,5	0,5	0,5	0,5
Talco	4	4	4	4
Etanol 96°GL	10,5	10,5	10,5	10,5
	Suspensão polimérica			
Kollicoat [®] MAE 100P	18	20	22	25
Propilenoglicol	5,4	6	6,6	7,5
Etanol 96°GL q.s.p.	100	100	100	100

Foi utilizado como critério de seleção para as formulações de revestimento contendo Kollicoat[®] MAE 100P, além da viscosidade e densidades, os dados referentes à espessura do filme polimérico.

Para tanto, foram determinadas, com o uso do micrômetro, a espessura do filme polimérico em três pontos distintos diâmetro de parte referente à tampa da cápsula (T); diâmetro da parte referente ao corpo da cápsula (C) comprimento da cápsula (H), conforme ilustrado na figura 15. As medidas foram realizadas antes e após o revestimento.

Partindo-se da formulação K3, realizaram-se derivações da mesma, variando-se a concentração de dióxido de silício coloidal, conforme descrito na tabela 3. Os demais componentes da formulação foram mantidos, bem como o método de preparo.

Tabela 3 - Formulações das suspensões poliméricas derivadas da formulação K3, utilizando-se o Kollicoat[®] MAE 100P para aplicação através do processo de imersão controlada.

	Composição percentual (%)(p/v)		
	K3A1	K3A2	K3A3
Matéria –prima	Suspensão do pigmento		
Dióxido de titânio	0,5	0,5	0,5
Óxido de ferro amarelo	0,5	0,5	0,5
Talco	4	4	4
Dióxido de silício	0,5	1	2
Etanol 90° GL	10,5	10,5	10,5
	Suspensão polimérica		
Kollicoat [®] MAE 100P	22	22	22
Propilenoglicol	6,6	6,6	6,6
Etanol 96° GL q.s.p.	100	100	100

3.3.5 Formulações de dispersões poliméricas de Opadry Enteric[®] para o revestimento gastro-resistente de cápsulas duras

Foram desenvolvidas formulações utilizando-se como polímero formador de película gastro-resistente o Opadry Enteric[®].

A suspensão polimérica foi preparada através da dispersão do Opadry Enteric[®] em uma solução de acetona : Etanol 96°GL (1:1), utilizando-se agitador magnético. A dispersão foi mantida sob agitação por 45 minutos, sendo o recipiente vedado com filme de PVC, para reduzir a perda de solvente para o ambiente.

Na formulação contendo o dióxido de silício coloidal, este foi adicionado à preparação 30 minutos após o início do preparo da dispersão, sendo o mesmo procedimento descrito acima.

A evolução dos experimentos até se chegar a um filme ideal foi realizada na ordem das formulações propostas na Tabela 4.

Tabela 4 - Formulações das suspensões poliméricas utilizando o Opadry Enteric® para aplicação através do processo de imersão controlada.

	Composição percentual %(p/v)					
	OE1	OE2	OE3	OE4	OE5	OE5A
Matéria-prima	Suspensão polimérica					
Opadry Enteric®	15	20	25	30	35	35
Acetona	42,5	40	37,5	35	32,5	31,5
Dióxido de silício	-	-	-	-	-	2
Etanol 96° GL q.s.p.	100	100	100	100	100	100

3.3.6. Avaliação das cápsulas revestidas através do sistema de imersão controlada.

A avaliação da gastro-resistência das cápsulas revestidas com os polímeros Kollicoat® MAE 100P e Opadry Enteric® através do sistema de Imersão Controlada foi efetuada através da realização dos ensaios de desintegração e dissolução para cápsulas de liberação entérica.

3.3.6.1 Ensaio de desintegração para cápsulas de liberação entérica

Os ensaios de desintegração foram efetuados somente para as formulações K3A3, OE4, OE5 e OE5A. A metodologia para os ensaios de desintegração foi a mesma descrita para os ensaios efetuados para a análise de gastro-resistência das cápsulas produzidas pelas farmácias de manipulação (item 3.2.1.3.3).

3.3.6.2 Ensaio de dissolução para cápsulas de liberação entérica

Os ensaios de dissolução foram efetuados somente para as formulações K3A3, OE4, OE5 e OE5A.

A metodologia para os ensaios de dissolução foi a mesma descrita para os ensaios efetuados para a análise de gastro-resistência das cápsulas produzidas pelas farmácias de manipulação (item 3.2.1.3.4).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Avaliação da gastro-resistência de formulações magistrais produzidas por farmácias de manipulação na cidade de Sorocaba-SP

4.1.1 Curva analítica de diclofenaco de sódio

A curva analítica foi utilizada para a determinação do teor de diclofenaco de sódio nos seguintes ensaios: teor/uniformidade de conteúdo, teste de dissolução e perfil de dissolução das amostras; foi utilizada a metodologia para doseamento por espectrofotometria na região do ultravioleta, proposta pela Farmacopéia Brasileira IV Edição e pela Farmacopéia Americana 2005 para o teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio. A medida da absorbância das soluções foi realizada em 276 nm (USP, 2005).

Foi construída uma curva analítica utilizando-se diclofenaco de sódio nas concentrações de 2,5, 5,0, 10,0, 20,0, 40,0 e 60,0 µg/mL.

Na tabela 5 estão relacionados os valores obtidos para as leituras de cada concentração, e seus respectivos desvios-padrão, bem como a média das absorbâncias obtidas e os valores da regressão linear.

Tabela 5 - Valores obtidos para as leituras de cada concentração de diclofenaco de sódio e seus respectivos desvios-padrão, bem como a média das absorbâncias obtidas e os valores da regressão linear.

Absorbância (276 nm)					
[Diclofenaco Sódio] (µg/mL)	A	B	C	Média (n=3)	Desvio Padrão
2,5	0,089	0,099	0,090	0,093	0,006
5	0,166	0,167	0,167	0,167	0,001
10	0,313	0,317	0,307	0,312	0,005
20	0,636	0,618	0,624	0,626	0,009
40	1,246	1,269	1,201	1,239	0,035
60	1,972	1,891	1,988	1,95	0,052

Todas as análises foram realizadas em triplicata, sendo determinados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação dos valores de absorvância obtidos. Os valores de absorvância e concentração foram correlacionados, e a equação da reta determinada.

Na figura 19 está representado o gráfico da regressão linear entre as absorvâncias obtidas e suas respectivas concentrações. A equação da reta obtida ($Abs = 0,032 [Diclofenaco] - 0,007$) e o coeficiente de correlação (0,999) demonstram que se obteve correlação entre os valores. Como o coeficiente de correlação está muito próximo do valor 1, o uso desta curva analítica para concentrações com valores próximos aos utilizados na execução da mesma conduz a resultados dentro de parâmetros aceitáveis.

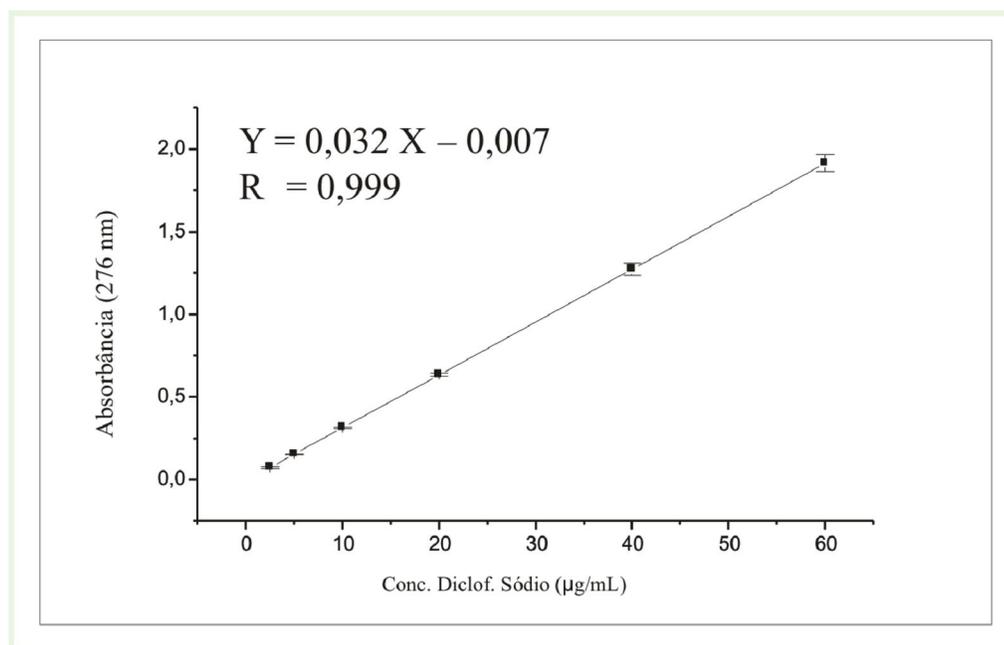


Figura 19 - Curva analítica de diclofenaco de sódio em água.

4.1.2 Aspectos das amostras de cápsulas

As amostras de cápsulas recebidas das farmácias que participaram do estudo foram primeiramente rotuladas, enumeradas e suas características macroscópicas observadas e registradas na tabela 6. Todas as amostras vieram em embalagens plásticas, de coloração branca, e devidamente rotulada.

Tabela 6 - Aspectos das amostras provenientes das farmácias analisadas.

Farmácia	Cor	Textura	Revestimento	Sílica Dessecante	Observações
1	Branca	Opaca	Espesso	Sim	N/A
2	Incolor	Transparente Brilhante	Fino	Sim	N/A
3	Branco-rosa	Transparente Brilhante	Fino	Sim	N/A
4	Branca	Transparente Brilhante	Fino	Sim	N/A
5	Branca	Transparente Brilhante	Fino	Sim	N/A
6	Branca	Transparente Brilhante	Fino	Não	Cápsulas Aderidas
7	Branco-escarlata	Opaca	Fino	Sim	Desprendimento de pó
8	Branco-creme	Opaca	Espesso	Sim	Aparência Rugosa
9	Incolor	Transparente Brilhante	Fino	Não	N/A
10	Branca	Opaca	Espesso	Sim	N/A

Legenda: N/A - Não se aplica

Todas as amostras adquiridas possuíam em seu interior um sachê de sílica, material dessecante utilizado para minimizar os efeitos da umidade do ambiente sobre as cápsulas, exceto as farmácias F6 e F9. A amostra da farmácia F6 apresentou as cápsulas aderidas umas às outras, como se estivessem coladas, indicando que sofreram alteração pela umidade do ar.

A amostra da farmácia F7 apresentou-se como cápsulas coloridas (branco-escarlata) que possuíam um revestimento em forma de um pó muito fino que se desprendia ao contato com as mãos, sugerindo que o revestimento utilizado não havia aderido de forma adequada à superfície das cápsulas.

As amostras provenientes das farmácias F1, F8 e F10 mostraram-se opacas, sugerindo que foi aplicado um revestimento muito espesso, conferindo uma aparência ruim ao produto final. A farmácia F8, também apresentava ao longo do revestimento das cápsulas manchas

amareladas, indicando uma falta de uniformidade na película formada pelo material de revestimento utilizado.

A falta de uniformidade dos revestimentos entre as farmácias, conferindo aspecto externo heterogêneo indesejável também pode ser observado em outros trabalhos de pesquisa, como descrito por Marques-Marinho et al. (2009) indicando que existe carência de técnicas e métodos previamente padronizados para a execução do revestimento gastro-resistente em farmácia de manipulação.

4.1.3 Ensaio de uniformidade de peso

O teste de uniformidade de peso revela a eficiência do processo de pesagem das matérias-primas e encapsulação. Este parâmetro influencia diretamente no teor de substância ativa contida nas cápsulas, uma vez que observada a diferença de peso entre as mesmas, não se pode garantir que todas contenham o mesmo teor de princípio ativo ao final (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001). A Resolução da Diretoria Colegiada nº. 67/2007, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, exige que todas as farmácias com manipulação realizem o ensaio de uniformidade de peso para todas as cápsulas manipuladas com o objetivo de assegurar ao paciente um produto com padrão de qualidade e segurança aceitáveis, sem grandes variações de dosagem (BRASIL, 2007).

Os ensaios de uniformidade de peso realizados para as cápsulas obtidas junto às farmácias de manipulação localizadas na cidade de Sorocaba/SP mostraram que todas as amostras testadas atenderam às especificações da Farmacopéia Britânica para este tipo de ensaio, ou seja, todas as formulações apresentaram os pesos de cada uma das cápsulas dentro da faixa de variação de $\pm 10\%$. Esta faixa é estabelecida para formulações cujo peso médio é inferior ou igual a 300 mg.

Os resultados dos ensaios de uniformidade de peso estão descritos nas figuras 19 a 21, onde estão especificadas as amostras analisadas de cada farmácia. Nestas figuras, observa-se a variação do peso médio em porcentagem, cápsula a cápsula, onde variação máxima e mínima corresponde aos valores de desvio padrão, e os limites inferiores e superiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor declarado de peso.

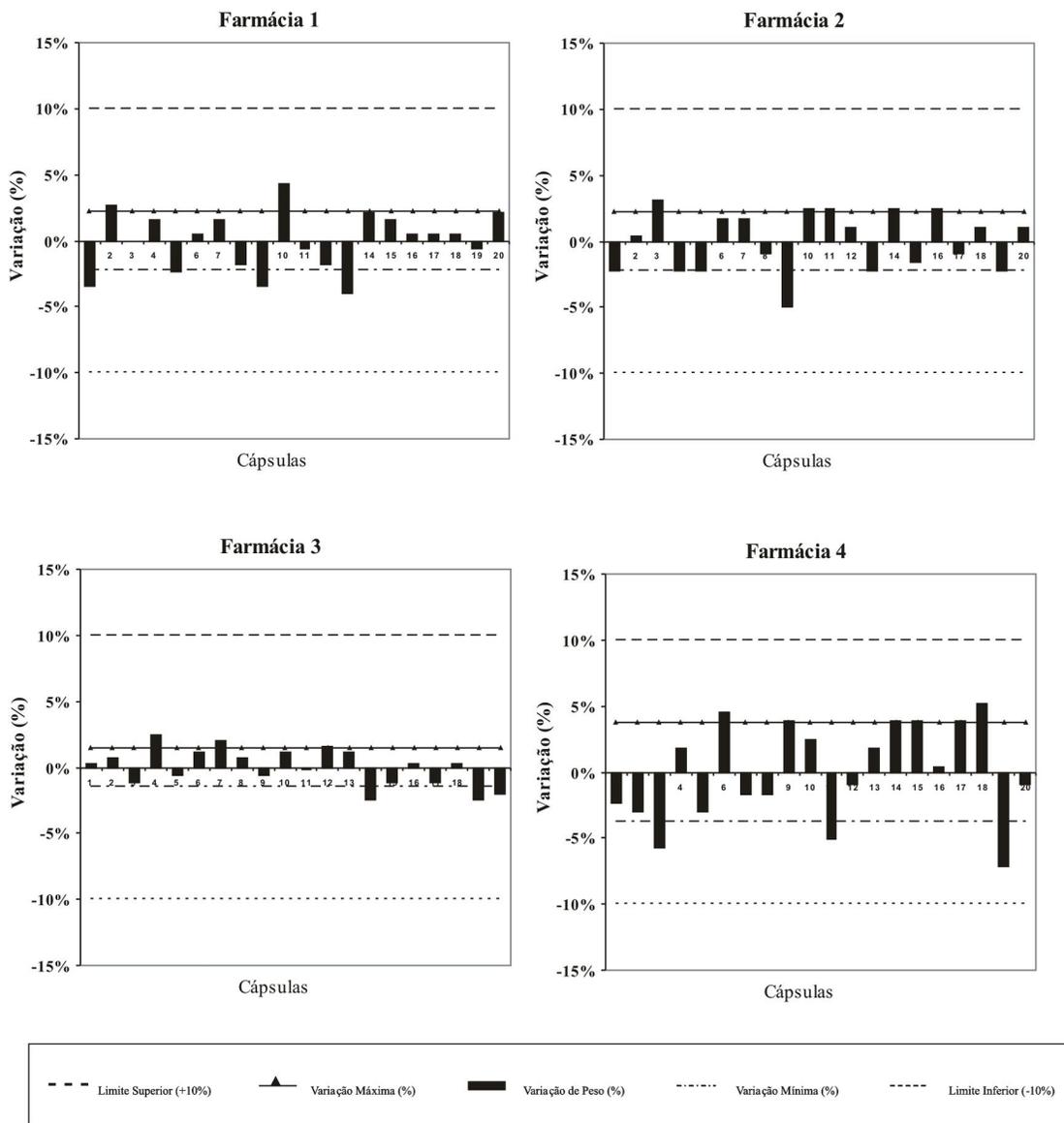


Figura 20 - Dados de uniformidade de peso das amostras provenientes das farmácias de F1 a F4. Os dados foram expressos em variação de peso em porcentagem, cápsula a cápsula, em que variação máxima e mínima correspondem aos valores de desvio padrão, e os limites superiores e inferiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor declarado da unidade farmacotécnica.

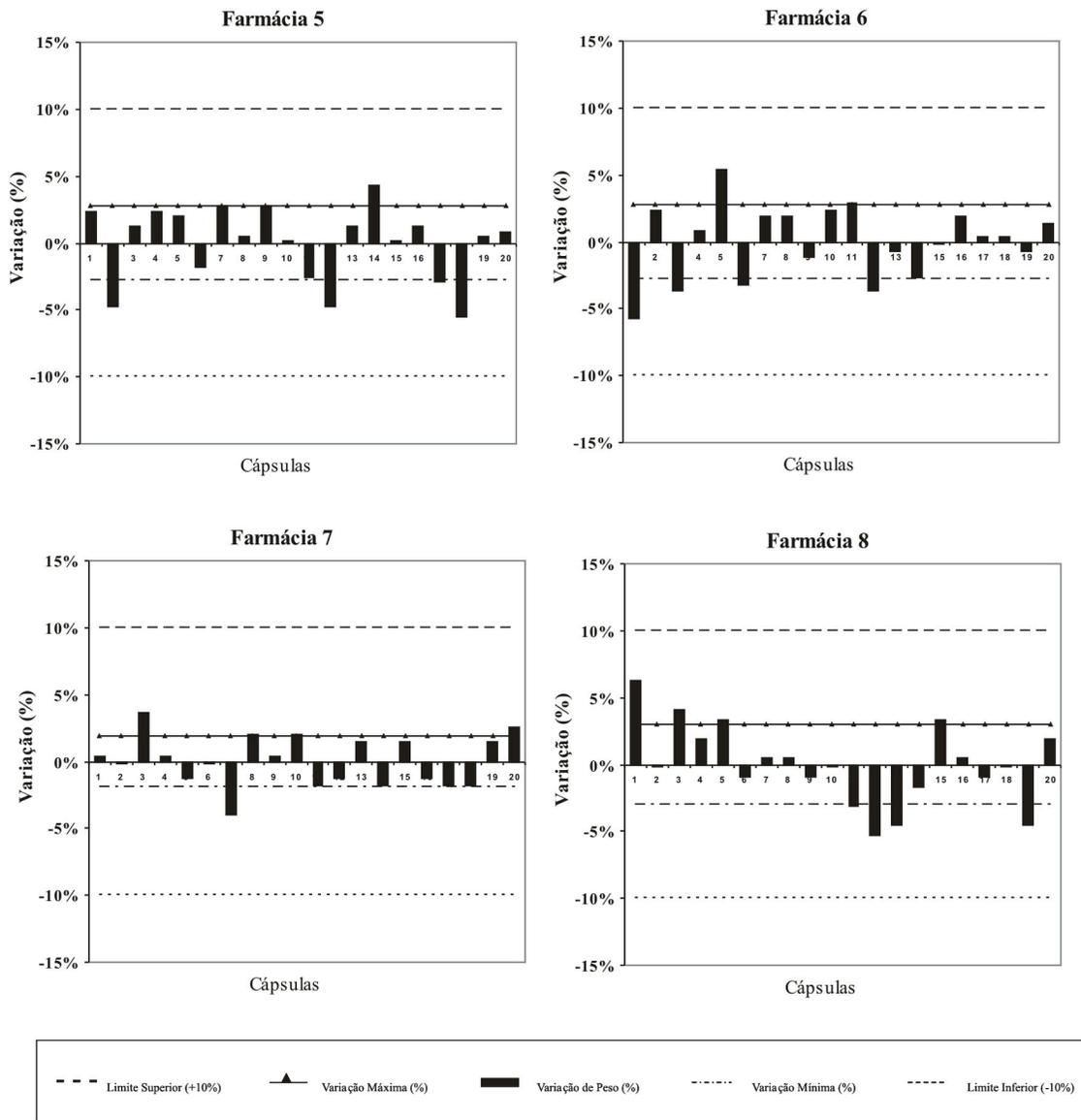


Figura 21 - Dados de uniformidade de peso das amostras provenientes das farmácias de F5 a F8. Os dados foram expressos em variação de peso em porcentagem, cápsula a cápsula, em que variação máxima e mínima correspondem aos valores de desvio padrão, e os limites superiores e inferiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor declarado da unidade farmacotécnica.

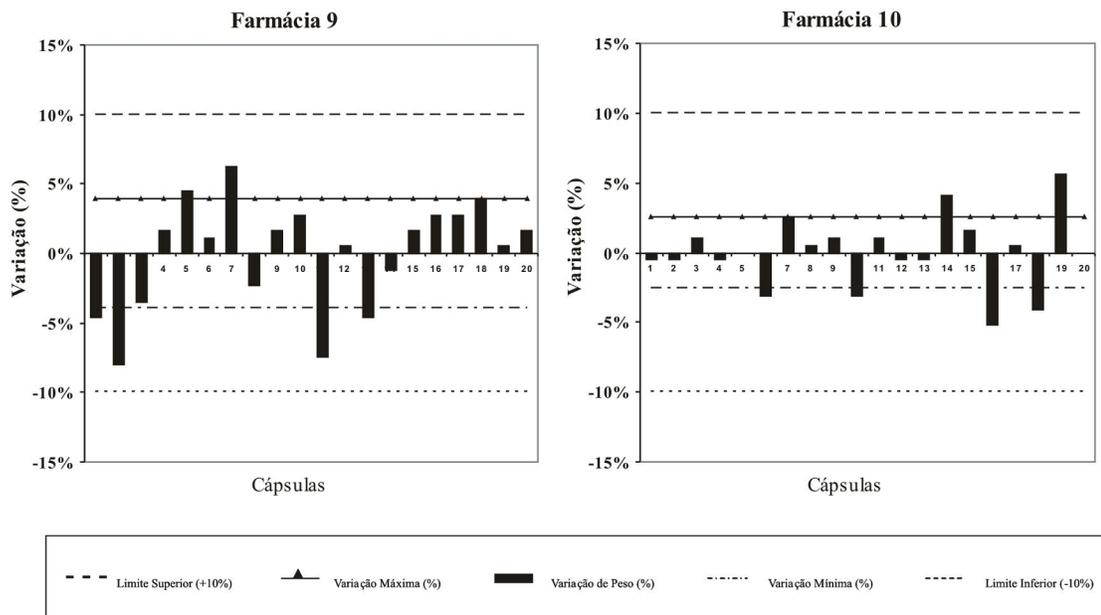


Figura 22 - Dados de uniformidade de peso das amostras provenientes das farmácias de F9 e F10. Os dados foram expressos em variação de peso em porcentagem, cápsula a cápsula, em que variação máxima e mínima correspondem aos valores de desvio padrão, e os limites superiores e inferiores aos valores aceitáveis pela Farmacopéia Britânica em $\pm 10\%$ de variação do valor declarado da unidade farmacotécnica.

Através da figura 20, percebe-se que as amostras das farmácias de F1 a F4 seguiram os parâmetros preconizados pela Farmacopéia Britânica. Revela também que a farmácia F3 apresentou maior reprodutibilidade em relação ao preenchimento das cápsulas, comprovado pelo menor desvio padrão, indicando melhor domínio da técnica de encapsulação. Por outro lado, as amostras da farmácia F4 apresentaram a maior variabilidade no peso individual das cápsulas.

A figura 21 mostra que as amostras das farmácias de F5 a F8 também seguiram os parâmetros preconizados pela Farmacopéia Britânica. Percebe-se que as amostras da farmácia F7 apresentaram maior consistência no processo de enchimento das cápsulas, comportamento próximo ao das amostras da farmácia F3 (figura 20).

Na figura 22, verificou-se que, embora as amostras das farmácias F9 e F10 também tenham seguido os parâmetros preconizados pela Farmacopéia Britânica, a técnica de enchimento apresentou significativa variabilidade, sugerindo inconsistência quanto ao processo de encapsulação.

Estes resultados sugerem que o domínio da técnica de enchimento de cápsulas se fez mais presente nas amostras das farmácias F1, F2, F3, F5 e F7, e menos presente nas amostras das farmácias F4, F6, F8, F9 e F10, embora todas aprovadas com base nos parâmetros farmacopéicos.

4.1.4 Ensaio de uniformidade de conteúdo

O ensaio de uniformidade de conteúdo permite avaliar a uniformidade da dose do fármaco contida em cada cápsula, individualmente, e a eficiência dos métodos de homogeneização e encapsulação, durante a sua produção. As especificações deste ensaio se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. Quando não especificado em monografia, o ensaio se aplica, individualmente, a cada constituinte ativo do produto (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001).

Os ensaios realizados de uniformidade de conteúdo, descritos nas figuras 23 a 27, mostraram que somente 20% das farmácias (F2 e F5) apresentaram, em 10 unidades testadas, análise de teor dentro dos parâmetros preconizados pela Farmacopéia Britânica, ou seja, apenas uma unidade poderia estar fora do intervalo de 85 a 115% da quantidade declarada e nenhuma unidade estar fora do intervalo de 75 a 125% da quantidade declarados.

Estas farmácias, F2 e F5, apresentaram excelente uniformidade da dose do fármaco contida em cada cápsula, e excelente eficiência dos métodos de homogeneização e encapsulação, durante a produção das mesmas. As amostras destas farmácias apresentaram a concentração média de diclofenaco de sódio divergindo do valor declarado (25 µg/mL) em menos de 5%; também, um desvio padrão próximo a 5%, indicando maior reprodutibilidade no processo. Assim como pôde ser observado pelos ensaios de uniformidade de peso, aparecem listadas entre as farmácias que apresentaram melhor domínio da técnica de preparo das cápsulas.

Embora as amostras das farmácias F8 e F10 também tenham apresentado desvio padrão próximo a 5%, sugerindo maior reprodutibilidade no processo de homogeneização das cápsulas, estas farmácias registraram uma concentração média do diclofenaco de sódio abaixo do declarado, evidenciando uma deficiência no processo de preparo.

Esta deficiência do processo de preparo foi ainda maior nas amostras da farmácia F9, com valor de concentração média de diclofenaco de sódio divergindo do valor declarado em mais de 15%.

As amostras das farmácias F1 e F7 apresentaram os maiores valores de desvio padrão, permitindo concluir que apesar de terem apresentado boa uniformidade de peso, não apresentaram uniformidade de conteúdo, com problemas durante o processo de homogeneização.

As cápsulas utilizadas nos ensaios de uniformidade de peso não foram as mesmas utilizadas para os ensaios de uniformidade de conteúdo. Embora tenham apresentado suas uniformidades de peso dentro dos limites farmacopéicos, as amostras F1, F3, F4, F6, F7, F8, F9 e F10 foram reprovadas no ensaio de uniformidade de conteúdo, mostrando que a eficiência do processo de homogeneização do pó apresentou-se inadequado.

Para afirmarmos que as amostras das farmácias reprovadas não estariam cumprindo com o teste, seria necessária a análise de mais 20 unidades, o que não foi realizado por insuficiência de disponibilidade de amostras.

Os resultados dos ensaios de uniformidade de conteúdo estão descritos nas figuras 23 a 27, em que estão especificadas as amostras analisadas de cada farmácia. Os limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de 25 $\mu\text{g/mL}$) foram apresentados, bem como, os valores de concentração média de diclofenaco de sódio [DF] em $\mu\text{g/mL}$, com os respectivos desvios-padrão encontrados para cada uma das cápsulas analisadas.

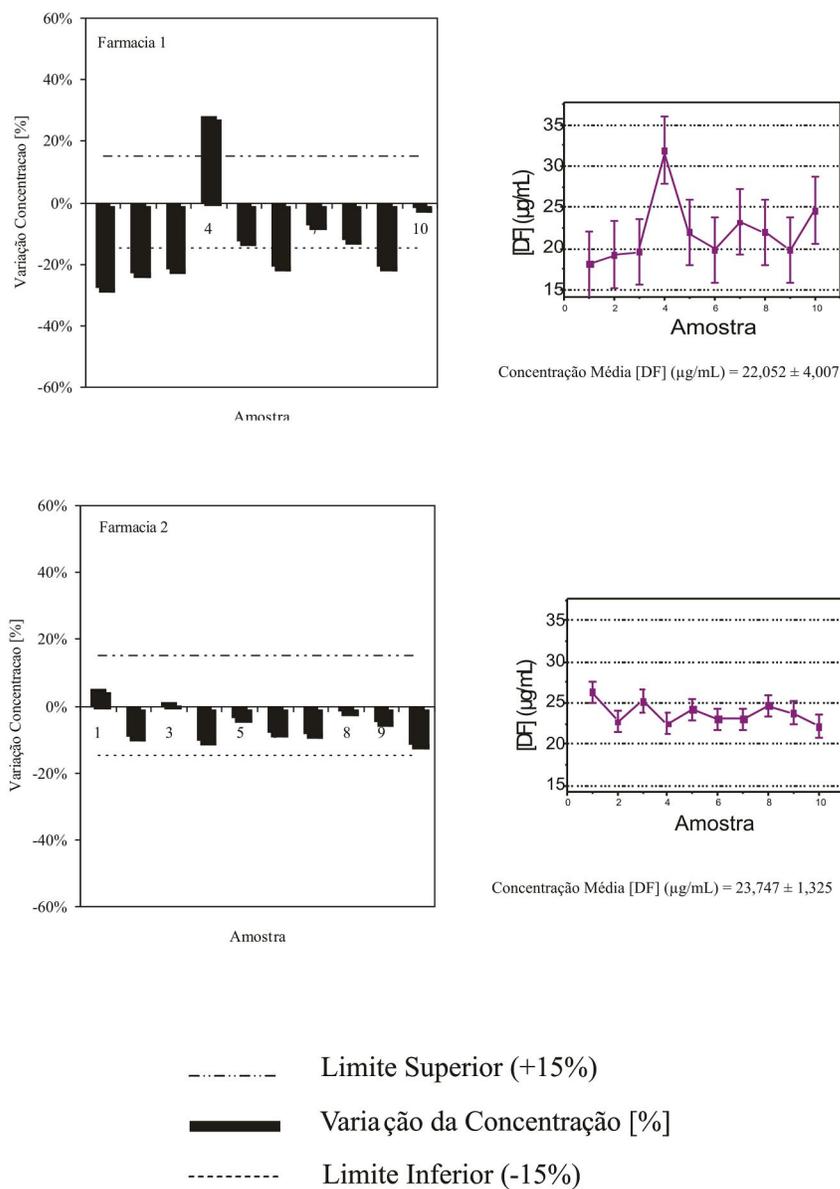


Figura 23 - Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F1 e F2. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de $25 \mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF].

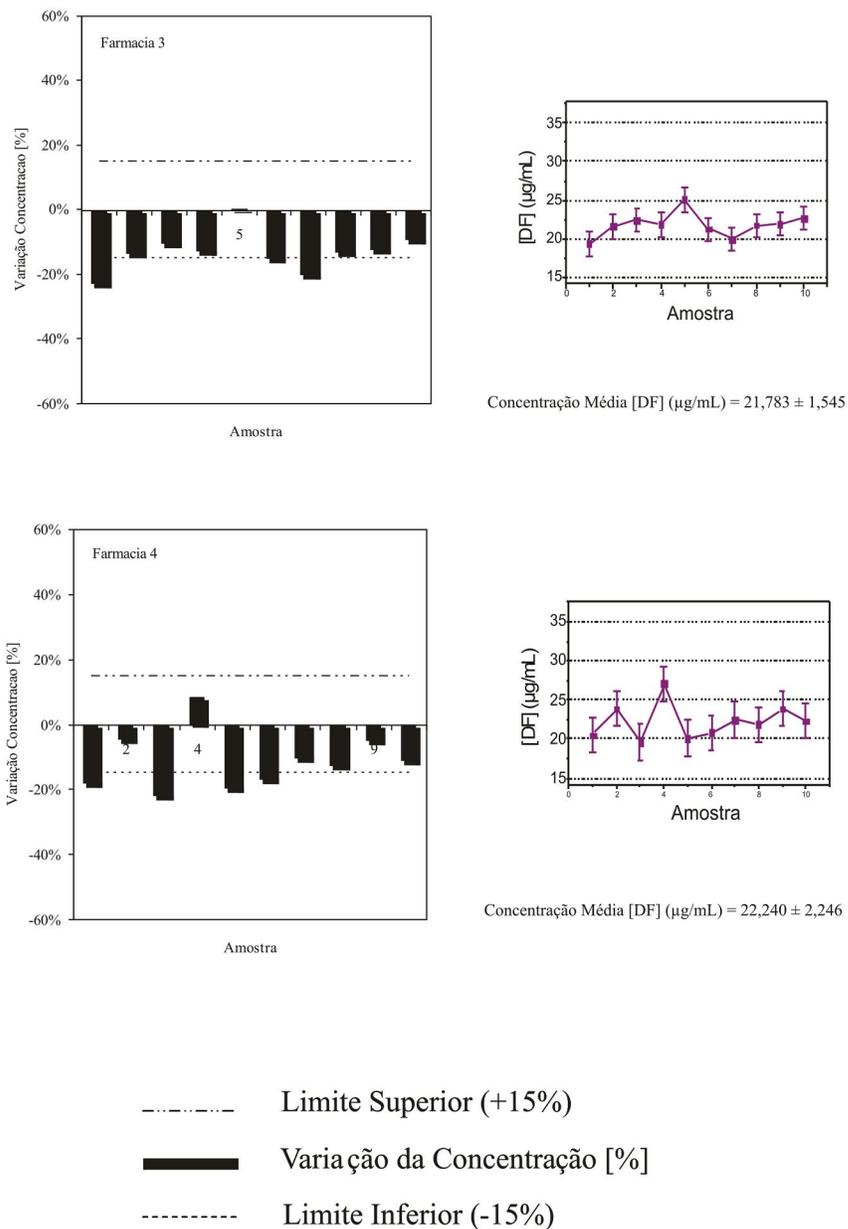


Figura 24 - Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F3 e F4. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de $25 \mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF].

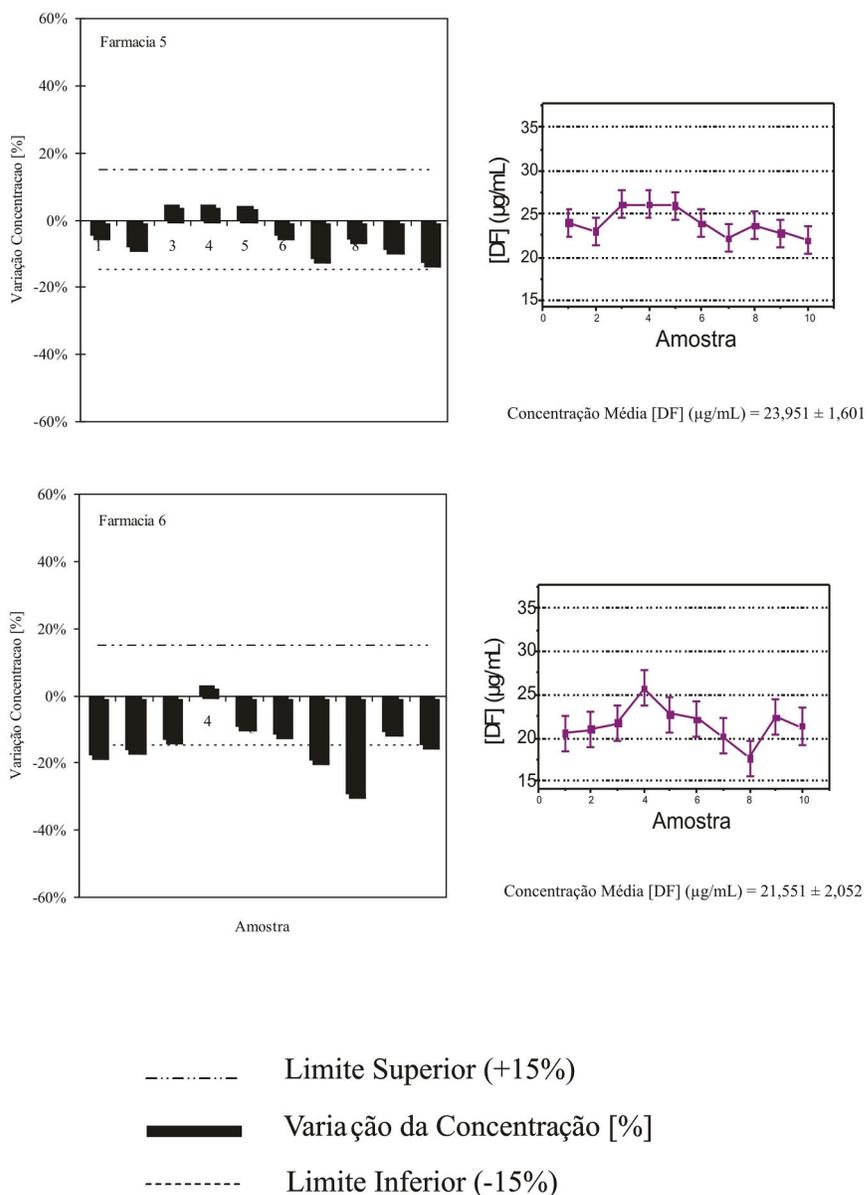


Figura 25 - Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F5 e F6. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de $25 \mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF].

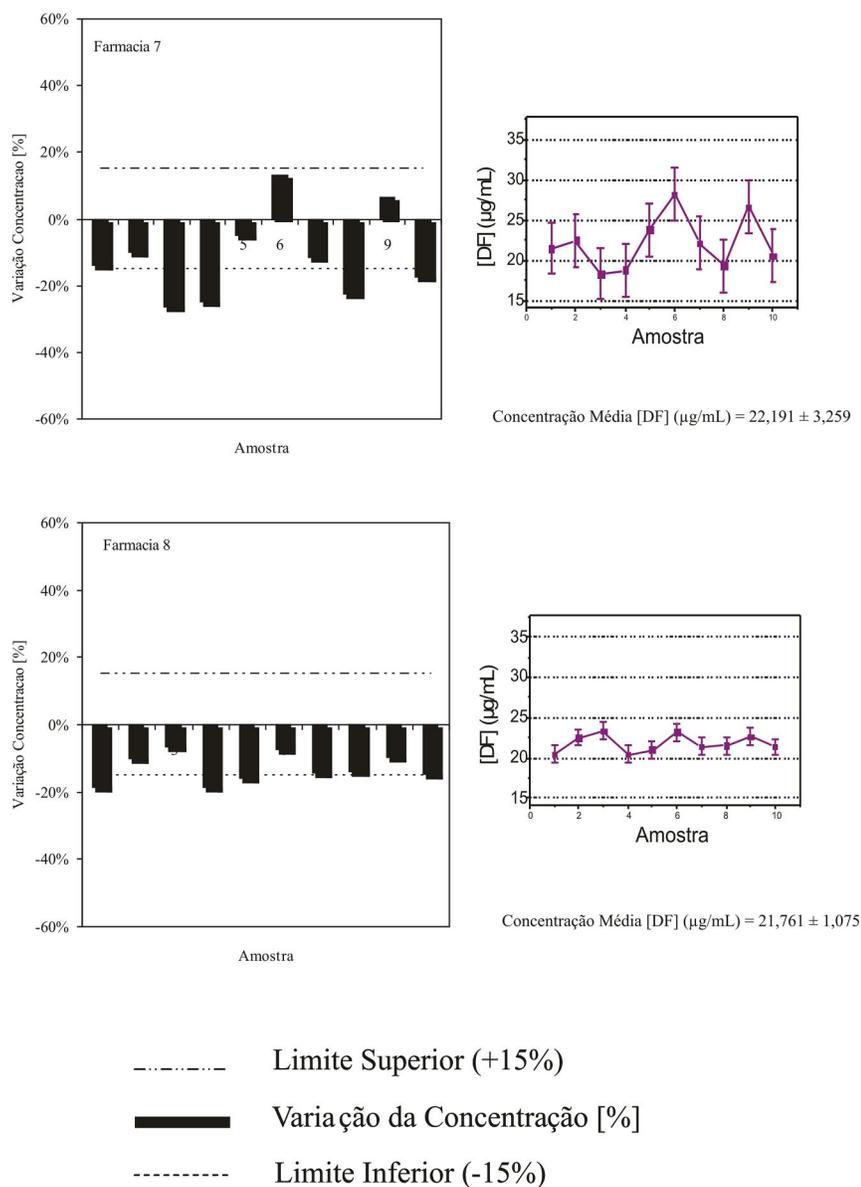


Figura 26 - Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F7 e F8. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de $25 \mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF].

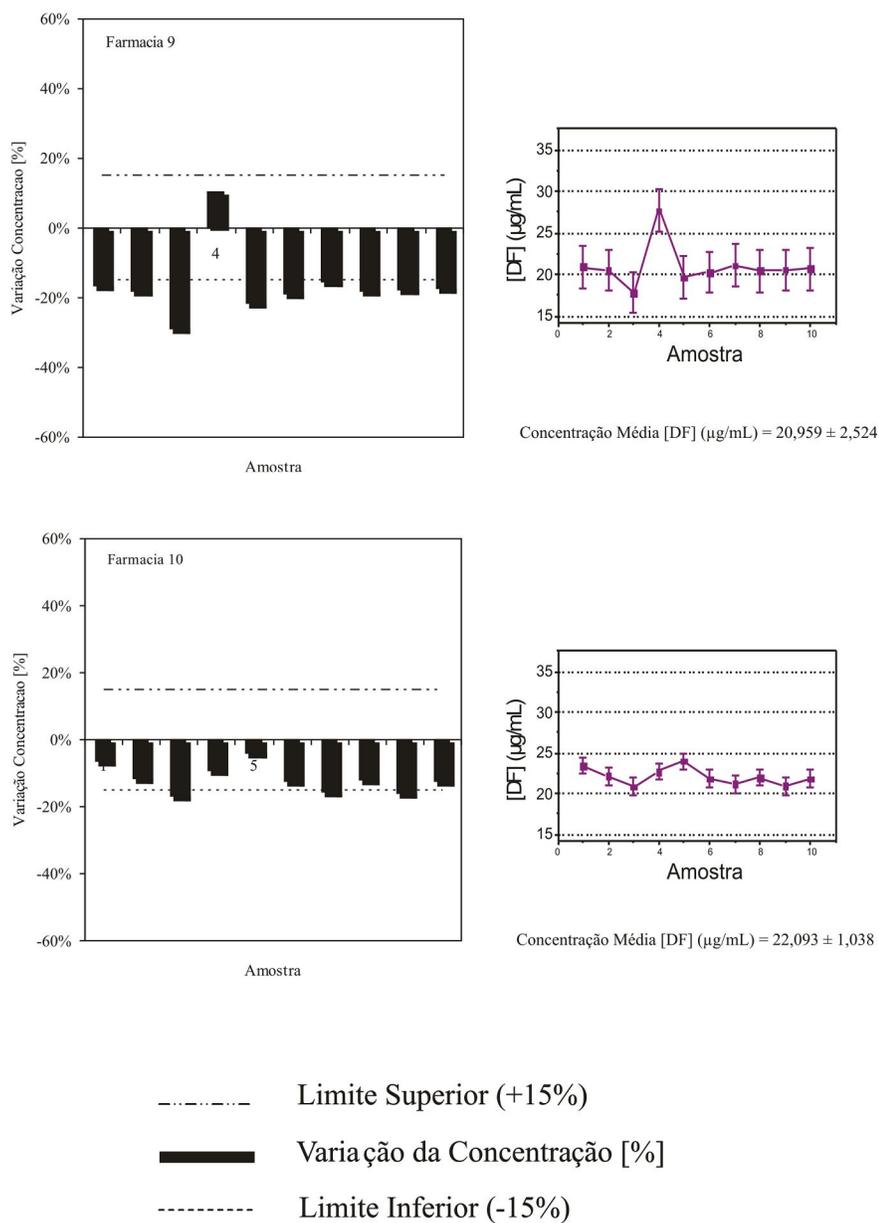


Figura 27 - Uniformidade de conteúdo das amostras provenientes das farmácias F9 e F10. Os limites superior e inferior indicados na legenda correspondem, respectivamente, aos limites farmacopéicos de $\pm 15\%$ (entre 85 a 115% da quantidade declarada, neste caso, de $25 \mu\text{g/mL}$). Notar que, para cada gráfico, é apresentada uma informação complementar sobre a concentração de diclofenaco de sódio [DF].

4.1.5 Ensaio de Desintegração

Os ensaios de desintegração foram realizados para todas as amostras obtidas das farmácias de manipulação, bem como, para a amostra do medicamento de referência Voltaren® 50 mg. A amostra do Voltaren® 50 mg foi aprovada, conforme descrito na tabela 7, resultado esperado para um produto de referência e utilizado como padrão de comparação durante todo o presente estudo.

A Farmacopéia Americana estabelece que comprimidos e cápsulas de liberação entérica não podem se desintegrar após 2 horas de teste em solução de ácido clorídrico 0,1M a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (primeira etapa), e devem se desintegrar totalmente na solução de tampão fosfato, pH 6,8, findo o tempo estabelecido na monografia, ou 45 minutos (segunda etapa) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001; USP, 2005). A tabela 7 descreve os ensaios de desintegração realizados com as amostras provenientes das farmácias.

Tabela 7 - Descrição dos ensaios de desintegração realizados para as amostras do medicamento de referência Voltaren® 50 mg, e para as amostras obtidas junto às farmácias de manipulação.

Amostras	Tempo de desintegração		Gastro-resistência
	1a. Etapa (min.)	2a. Etapa (min.)	
Voltaren® 50 mg	120	40	Presente
Farmácia 01	80	N/A	Ausente
Farmácia 02	12	N/A	Ausente
Farmácia 03	25	N/A	Ausente
Farmácia 04	62	N/A	Ausente
Farmácia 05	68	N/A	Ausente
Farmácia 06	24	N/A	Ausente
Farmácia 07	70	N/A	Ausente
Farmácia 08	120	45 (apenas 1 cápsula desintegrada)	Ausente
Farmácia 09	11	N/A	Ausente
Farmácia 10	45	N/A	Ausente

Legenda: N/A – Não se aplica

Os resultados mostraram que 100% das amostras obtidas das farmácias foram reprovadas, ocorrendo a desintegração de 90% das cápsulas gastro-resistentes ainda na primeira etapa; somente a amostra da farmácia F8 resistiu à primeira etapa; neste caso, porém, ao final dos 45 minutos desta segunda etapa, não ocorreu a sua desintegração, mostrando-se a

necessidade evidente de estudos sobre revestimentos gastro-resistentes aplicáveis ao ambiente magistral, corroborando para a importância da presente pesquisa para este setor.

4.1.6 Ensaios de Dissolução

O ensaio de dissolução (liberação do fármaco em nível molecular de sua forma de dosagem) se apresenta como uma importante ferramenta no desenvolvimento de fármacos e formas farmacêuticas; permite implementar o controle sobre o processo de manufatura, perfis de liberação de fármacos, sendo um meio de identificação de potenciais problemas de biodisponibilidade (KRAMER; GRADY; GAJENDRAN, 2005).

Os ensaios de dissolução para avaliação da gastro-resistência foram conduzidos conforme orientado pela Farmacopéia Americana (USP, 2005), que estabelece que pode haver até 10% de liberação da quantidade declarada de diclofenaco de sódio da amostra na primeira etapa com ácido clorídrico 0,1M, e, não menos que 75% da quantidade declarada deverá ser liberada na segunda etapa com tampão fosfato 0,01M pH 6,8, para se verificar os perfis de liberação dos fármacos. Efetuaram-se, primeiramente, os ensaios de dissolução com o medicamento de referência Voltaren[®] 50 mg. Foram calculados para cada ensaio a média das porcentagens de dissolução, seu desvio padrão e seu coeficiente de variação, conforme ilustrado na tabela 8 e figura 28, mostrando o cumprimento do teste, segundo os parâmetros farmacopéicos.

Os resultados mostraram que 40% das farmácias (F2, F3, F8 e F10) foram reprovadas, pois não cumpriram com o que preconiza a Farmacopéia Americana. Observou-se que as amostras da farmácia F2, apesar de terem apresentado boa uniformidade de peso e teor/uniformidade de conteúdo, liberaram 22,4% do fármaco em apenas 10 minutos da primeira etapa, sugerindo falta de gastro-resistência. As amostras da farmácia F3, apesar de terem apresentado uma boa uniformidade de peso, com baixa variabilidade, foram reprovadas no ensaio de uniformidade de conteúdo e apresentaram perfil de dissolução abaixo de esperado (74,8% a final de 180 minutos). Já as amostras das farmácias F8 e F10, por outro lado, não apresentaram uma boa uniformidade de peso, mas também foram reprovadas no ensaio de uniformidade de conteúdo. Ambas apresentaram perfil de dissolução abaixo do esperado aos 180 minutos (52,1% e 44,1%, respectivamente). Ressalta-se que as amostras da farmácia F10 foram as únicas que não sofreram desintegração durante as duas etapas do ensaio efetuado. Estas cápsulas apresentaram um revestimento diferenciado das demais, aparentemente espesso, heterogêneo, não identificado.

Tabela 8 - Ensaio de dissolução realizados para as amostras provenientes das farmácias de manipulação, comparadas com o medicamento de referência Voltaren[®] 50 mg, mostrando as farmácias F2, F3, F8 e F10, que não foram aprovadas.

Fármaco: Diclofenaco de sódio 50 mg		Porcentagem Dissolvida (%) em função do tempo (min.)									
Média (n=3) ± Desvio padrão											
Tempo (min.)	Voltaren [®] 50 mg	Farmacia (1)	Farmacia (2)	Farmacia (3)	Farmacia (4)	Farmacia (5)	Farmacia (6)	Farmacia (7)	Farmacia (8)	Farmacia (9)	Farmacia (10)
0	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
10	0,094 ± 0,000	0,094 ± 0,000	22,432 ± 2,498	1,097 ± 0,620	3,744 ± 0,968	0,956 ± 0,795	7,049 ± 4,037	4,465 ± 1,419	0,893 ± 0,663	7,645 ± 0,799	0,987 ± 1,163
20	0,094 ± 0,000	0,094 ± 0,000	11,122 ± 1,370	1,222 ± 0,723	3,525 ± 0,497	0,314 ± 0,380	7,096 ± 0,981	3,854 ± 0,286	2,256 ± 0,653	5,060 ± 0,098	1,128 ± 0,508
40	0,095 ± 0,000	4,246 ± 7,190	9,000 ± 0,742	1,809 ± 0,501	4,411 ± 0,921	1,103 ± 1,009	7,190 ± 1,243	3,946 ± 0,575	2,466 ± 0,272	4,516 ± 0,489	1,824 ± 0,776
60	0,096 ± 0,000	3,542 ± 5,969	7,508 ± 0,823	2,068 ± 0,695	4,936 ± 1,226	1,607 ± 0,376	7,661 ± 1,355	5,131 ± 0,319	4,486 ± 0,480	5,850 ± 1,618	2,583 ± 1,271
80	0,096 ± 0,000	2,505 ± 3,579	5,766 ± 0,724	2,331 ± 0,509	5,420 ± 1,758	1,160 ± 1,001	8,225 ± 1,581	4,703 ± 0,504	4,612 ± 0,402	5,864 ± 0,335	3,598 ± 0,311
100	0,097 ± 0,000	2,779 ± 2,423	5,611 ± 0,853	2,955 ± 0,671	5,499 ± 1,503	1,468 ± 0,499	8,965 ± 1,452	5,160 ± 0,357	5,503 ± 0,259	4,790 ± 0,651	3,459 ± 1,632
120	0,098 ± 0,000	2,874 ± 2,157	5,569 ± 0,720	3,096 ± 0,409	5,253 ± 1,770	2,337 ± 0,503	9,755 ± 1,560	5,379 ± 0,075	5,581 ± 0,734	5,298 ± 0,898	4,203 ± 2,079
130	0,130 ± 0,000	14,717 ± 18,985	62,348 ± 18,241	14,203 ± 0,607	15,145 ± 1,059	20,051 ± 3,347	95,608 ± 21,676	31,927 ± 11,472	33,388 ± 7,057	90,252 ± 2,622	24,638 ± 13,234
140	3,814 ± 3,190	31,017 ± 26,668	75,149 ± 19,117	19,099 ± 2,333	24,660 ± 6,606	30,488 ± 15,538	102,871 ± 17,612	35,855 ± 13,053	37,380 ± 10,063	100,792 ± 3,924	30,002 ± 13,301
160	40,751 ± 20,748	87,489 ± 5,540	81,192 ± 16,627	46,438 ± 26,226	63,680 ± 18,812	57,354 ± 29,037	108,055 ± 11,582	70,397 ± 18,082	46,377 ± 16,136	105,845 ± 3,749	37,763 ± 12,660
180	78,104 ± 10,055	94,905 ± 2,713	83,093 ± 15,454	74,826 ± 18,955	91,593 ± 13,023	89,608 ± 9,630	111,224 ± 9,521	87,107 ± 21,659	52,109 ± 17,267	106,388 ± 4,601	44,065 ± 12,706

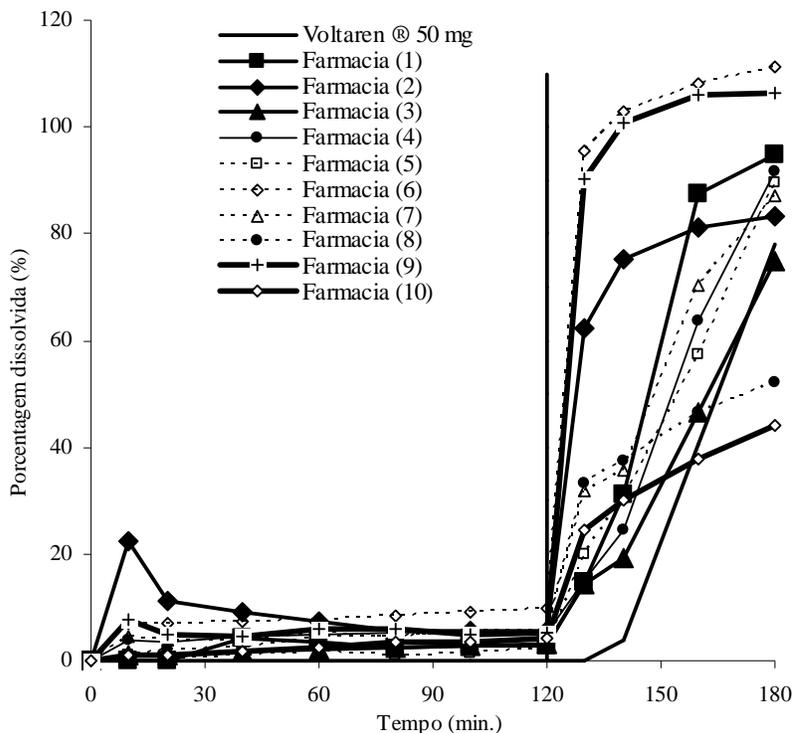


Figura 28 - Perfis de dissolução das amostras provenientes das farmácias de manipulação, comparadas ao medicamento de referência Voltaren[®] 50 mg.

4.2 Avaliação das cápsulas gastro-resistentes revestidas com filme obtido com o polímero Kollicoat[®] MAE 100P utilizando o processo de imersão controlada.

4.2.1 Avaliação dos filmes de Kollicoat[®] MAE 100P

Foram testadas diferentes concentrações do polímero na ausência e na presença do dióxido de silício coloidal, utilizado com agente tixotrópico, conforme anteriormente descrito nas Tabelas 2 e 3.

Considerando-se que o braço fixador do sistema de Imersão Controlada desenvolvido (figura 17) comporta três unidades de cápsulas, os revestimentos foram realizados em duplicata, para obtenção de maior número de amostras válidas.

Para a caracterização das suspensões poliméricas desenvolvidas, foram determinadas medidas das densidades relativas de cada amostra utilizando-se um picnômetro (análise

realizada em triplicata), das viscosidades (calculadas através da Lei de Stokes), conforme descrito nos itens 3.3.3.1 a 3.3.3.3, e da espessura do filme polimérico, obtida através da diferença das medidas das cápsulas antes e após o revestimento, fazendo-se a subtração dos valores com uso de um micrômetro, em seis amostras de cada tipo de revestimento.

a) Densidade relativa: os valores obtidos de cada amostra estão relacionados na tabela 9. Analisando-se estes resultados, foi possível observar que conforme se aumenta a concentração do polímero, maior a densidade relativa; com a adição do agente tixotrópico (dióxido de silício coloidal) na concentração de 0,5% (amostra K3A1), não houve mudança na densidade relativa; porém, na concentração de 1% (amostra K3A2), foi possível observar um discreto aumento; na concentração de 2% (Amostra K3A3), o aumento na densidade foi mais significativo.

Tabela 9 - Densidades relativas obtidas com diferentes concentrações de Kollicoat[®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.

Densidades relativas	
Filmes desenvolvidos com Kollicoat [®] MAE 100P	Densidade relativa média (g/mL) (n=3)
K1	1,031 ± 0,001
K2	1,040 ± 0,001
K3	1,064 ± 0,001
K4	1,080 ± 0,001
K3A1	1,064 ± 0,001
K3A2	1,065 ± 0,001
K3A3	1,097 ± 0,001

b) Viscosidade: os resultados obtidos de cada amostra estão relacionados na tabela 10. Como controle da técnica, realizou-se, sob as mesmas condições da amostra, a medida da viscosidade da glicerina em temperatura de 20° C, cujo valor encontrado ($14,926 \text{ g.cm}^{-1}.\text{s}^{-1}$) foi próximo ao descrito na literatura (valor igual a $14,9 \text{ g.cm}^{-1}.\text{s}^{-1}$) (O'NEIL, 2001). Os resultados mostraram que a viscosidade da suspensão polimérica aumentou em função da concentração do polímero; porém, com adição do agente tixotrópico, a viscosidade diminuiu, para uma mesma concentração de polímero. Com o aumento na concentração do agente tixotrópico, observou-se que a viscosidade sofreu um pequeno aumento, mas ainda bastante inferior ao valor da mesma com idêntica concentração do polímero sem a adição do dióxido de silício coloidal (K3 versus K3A3). Esta queda na viscosidade sugere que possa existir uma possível competição entre o polímero e o agente tixotrópico pelo solvente da preparação.

Tabela 10 - Viscosidades obtidas com diferentes concentrações de Kollicoat[®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.

Viscosidades	
Filmes desenvolvidos com Kollicoat [®] MAE 100P	Viscosidade (g.cm ⁻¹ .s ⁻¹) (n=3)
K1	18,017
K2	28,349
K3	71,866
K4	76,871
K3A1	45,233
K3A2	46,291
K3A3	48,548

As médias das espessuras obtidas para cada uma das amostras de filme desenvolvidas estão descritas na tabela 11.

Tabela 11 - Espessuras médias dos filmes obtidos com diferentes concentrações de Kollicoat[®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.

Espessura do filme (mm) (n=6)			
Filmes desenvolvidos com Kollicoat [®] MAE 100P	Medida T	Medida C	Medida H
K1	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,38 ± 0,07
K2	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,67 ± 0,01
K3	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01	1,36 ± 0,05
K4	0,22 ± 0,02	0,24 ± 0,01	4,22 ± 0,12
K3A1	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01	1,18 ± 0,02
K3A2	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,99 ± 0,02
K3A3	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,66 ± 0,08

c) Espessura dos filmes: a medida H mostra a formação de depósito de filme nas bases das cápsulas revestidas (tampa e corpo). Quanto maior esta medida H, maior o depósito observado, levando-se à conclusão de que o filme “escorreu” mais através da superfície da cápsula, indicando uma menor aderência do filme à mesma. Portanto, podemos concluir que quanto maior a medida H, menor a aderência do filme à superfície da cápsula. Os resultados obtidos mostram que para as concentrações maiores de polímero (K2, K3 e K4), a espessura do filme obtido é maior, porém a diferença entre as espessuras nas medidas C e T para as amostras K2 e K3 é pequena; já na medida H, esta diferença mostrou-se maior. As amostras

K3 e K4 obtiveram as maiores medidas H, com maior formação de depósito nas extremidades das cápsulas. A amostra K4, devida à alta concentração de polímero, também obteve o filme mais espesso nas medidas T e C. Quando foi adicionado à formulação o dióxido de silício coloidal, já na concentração a 0,5% (amostra K3A1) observou-se que as espessuras do filme (medidas T e C) estavam iguais à amostra K3 (sem adição do dióxido de silício coloidal, porém com a mesma concentração do polímero), porém na medida H houve um decréscimo na formação de depósito nas extremidades das cápsulas revestidas. Com o aumento do agente tixotrópico, o decréscimo no depósito de filme nas extremidades das cápsulas foi facilmente observado (amostras K3A2 com 1% de dióxido de silício coloidal e K3A3 com 2%). Estes dados levam à conclusão de que a adição do agente tixotrópico à formulação aumentou a aderência do filme à cápsula. Nas amostras do filme K3A3, além da diminuição da medida H ocorreu um aumento das medidas T e C sugerindo uma maior adesão da suspensão polimérica à superfície da cápsula.

d) Ensaios de desintegração: foram realizados somente para as cápsulas revestidas com a formulação K3A3; tal escolha foi efetuada em função dos resultados obtidos através das espessuras médias dos filmes (Tabela 11), que mostram que a formulação K3A3 apresentou o menor valor de H, dentre aqueles com viscosidade viável de aplicação através do processo de imersão controlada. Assim, por apresentar menor valor de H, o filme obtido com a formulação K3A3 apresentou maior aderência à superfície da cápsula, e como consequência, uma distribuição mais uniforme de revestimento, formando menor depósito de material nas extremidades das cápsulas.

e) Ensaios de dissolução: foram realizados somente para as cápsulas revestidas com a formulação K3A3, conforme descrito anteriormente.

f) Determinação do ganho de peso: o ganho de peso foi realizado para todas as amostras dos filmes obtidos com diferentes concentrações de Kollicoat[®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal, cujos valores estão descritos na tabela 12. Segundo a literatura do fabricante, a gastro-resistência é obtida com ganho de peso teórico entre 10 e 30% (BASF, 2005). Com os resultados obtidos, é possível concluir que o ganho de peso teórico das cápsulas revestidas aumenta em função da concentração do polímero na formulação.

Tabela 12 - Ganho de peso obtido com diferentes concentrações de Kollicoat[®] MAE 100P e dióxido de silício coloidal.

Filmes desenvolvidos com Kollicoat [®] MAE 100P	Ganho de peso (%) (n=6)
K1	9,94% ± 0,53
K2	16,62% ± 0,49
K3	22,71% ± 0,57
K4	27,64% ± 0,36
K3A1	22,85% ± 0,67
K3A2	23,46% ± 0,59
K3A3	24,45% ± 0,34

A presença do agente tixotrópico altera o ganho de peso das cápsulas possivelmente por conferir uma maior aderência do filme de revestimento às mesmas. Como pode ser evidenciado na tabela 12, para uma mesma concentração de polímero (formulações K3, K3A1, K3A2 e K3A3, igual a 22%) a adição do agente tixotrópico resulta em aumento de ganho de peso teórico. Nas suspensões poliméricas com agente tixotrópico observou-se, durante o processo de Imersão Controlada, uma diminuição da formação de gota na porção convexa da cápsula. Portanto, constata-se que uma quantidade maior de polímero fica aderida à superfície da cápsula.

4.2.2 Ensaios de desintegração para cápsulas revestidas com filme polimérico Kollicoat[®] MAE 100P.

No ensaio de desintegração, todas as amostras se mantiveram íntegras por duas horas durante a primeira etapa, e na segunda etapa, o processo de desintegração iniciou-se aos 15 minutos, estando, ao final de 40 minutos, totalmente desintegradas; portanto, consideradas aprovadas para a gastro-resistência segundo a Farmacopéia Americana (USP, 2005).

4.2.3 Ensaios de dissolução para cápsulas revestidas com filme polimérico Kollicoat[®] MAE 100P

Os ensaios de dissolução para avaliação da gastro-resistência foram conduzidos conforme orientado pela Farmacopéia Americana (USP, 2005).

Tabela 13 - Ensaio de dissolução realizados para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Kollicoat[®] MAE 100P K3A3.

Tempo (min.)	Média (n=3)	Desv. Pad.
0	0,000	0,000
10	1,630	0,828
20	1,113	0,665
40	1,092	0,146
60	1,429	0,271
80	1,436	0,568
100	1,680	0,160
120	1,846	0,211
130	29,417	4,426
140	76,536	23,157
160	113,431	11,597
180	116,157	7,577

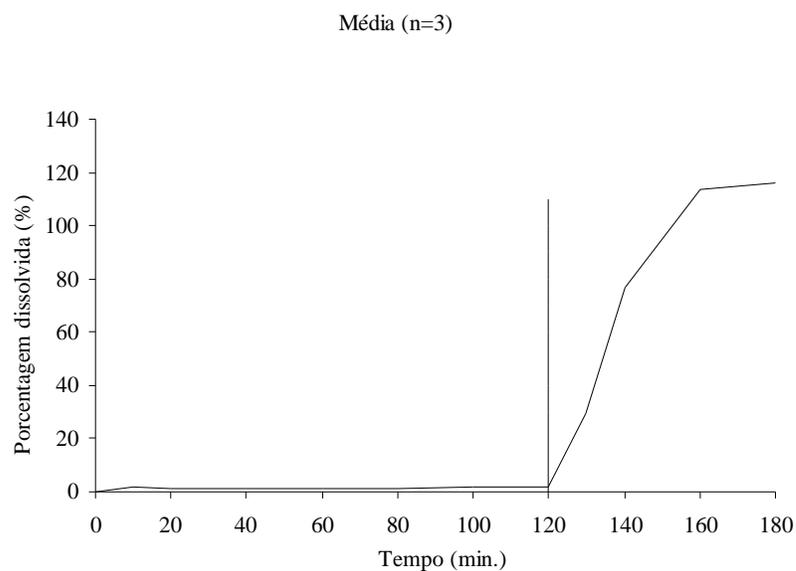


Figura 29 - Perfil de dissolução para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Kollicoat[®] MAE 100P K3A3.

As amostras da formulação K3A3 foram aprovadas no ensaio de dissolução para cápsulas gastro-resistentes conforme descrito na tabela 13 e figura 29. Os resultados obtidos indicam que as cápsulas revestidas com a formulação K3A3 apresentaram um perfil de dissolução dentro do esperado para amostras com revestimento gastro-resistentes. Ao final dos 120 minutos da primeira etapa do ensaio de dissolução foram liberados somente $1,846 \pm 0,211$ % de diclofenaco de sódio e ao final dos 180 minutos, já na segunda fase do ensaio, todas as amostras se encontravam totalmente dissolvidas. Tais resultados comprovam que é possível a obtenção de cápsulas gastro-resistentes através do processo de imersão controlada.



Figura 30 - Fotografia das cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Kollicoat® MAE 100P K3A3.

Na figura 30, observa-se o resultado final do revestimento gastro-resistente através da técnica de Imersão Controlada, utilizando-se o polímero Kollicoat® MAE 100P, formulação K3A3. As cápsulas apresentaram-se com boa aparência, brilho e revestimento homogêneo.

4.3 Avaliação das cápsulas gastro-resistentes revestidas com filme obtido com o polímero Opadry Enteric® utilizando o processo de imersão controlada.

4.3.1 Avaliação dos filmes obtidos de Opadry Enteric®.

Foram testadas diferentes concentrações do polímero na ausência e na presença do dióxido de silício coloidal, utilizado com agente tixotrópico, conforme anteriormente descrito na tabela 4.

Considerando-se que o braço fixador do sistema de Imersão Controlada desenvolvido (figura 17) comporta 3 unidades de cápsulas, os revestimentos foram realizados em duplicidade, para obtenção de maior número de amostras válidas.

Para a caracterização das suspensões poliméricas desenvolvidas, foram determinadas medidas das densidades relativas de cada amostra utilizando-se um picnômetro (análise realizada em triplicata), das viscosidades (calculadas através da Lei de Stokes), conforme descrito nos itens 3.3.3.1 a 3.3.3.3, e da espessura do filme polimérico, obtida através da diferença das medidas das cápsulas antes e após o revestimento, fazendo-se a subtração dos valores com uso de um micrômetro, em seis amostras de cada tipo de revestimento.

a) Densidade relativa: as densidades relativas obtidas de cada amostra estão relacionadas na tabela 14. Através dos resultados obtidos, é possível observar que conforme se aumenta a concentração do polímero, aumenta-se também a densidade relativa da dispersão polimérica. Entretanto, a adição de 2% de dióxido de silício coloidal como agente tixotrópico não interferiu no aumento ou decréscimo da densidade relativa, como também verificado com o polímero Kollicoat[®] MAE 100P.

Tabela 14 - Densidades relativas obtidas com diferentes concentrações de Opadry Enteric[®] e dióxido de silício coloidal.

Densidades relativas	
Filmes desenvolvidos com Opadry Enteric [®]	Densidade relativa média (g/mL) (n=3)
OE1	0,930 ± 0,001
OE2	0,932 ± 0,002
OE3	0,938 ± 0,001
OE4	1,011 ± 0,001
OE5	1,018 ± 0,001
OE5A	1,017 ± 0,001

b) Viscosidade: as viscosidades obtidas de cada amostra estão relacionadas na tabela 15. Através dos resultados mostrados, observa-se que conforme a concentração do polímero aumenta, maior a viscosidade obtida, fato que também se repete após a adição do agente tixotrópico (dióxido de silício coloidal 2%) na formulação OE5A.

Tabela 15 - Viscosidades obtidas com diferentes concentrações de Opadry Enteric[®] e dióxido de silício coloidal.

Viscosidades	
Filmes desenvolvidos com Opadry Enteric [®]	Viscosidade (g.cm ⁻¹ .s ⁻¹ ou poise) (n=3)
OE1	0,209
OE2	0,388
OE3	0,510
OE4	1,612
OE5	5,809
OE5A	6,335

c) Espessura dos filmes: as médias das espessuras obtidas para cada uma das amostras de filme desenvolvidas estão descritas na tabela 16. Os resultados obtidos mostram que para as concentrações maiores de polímero (OE3, OE4 e OE5) a espessura do filme obtido é maior em todas as medidas (C, T e H). As amostras OE4 e OE5 obtiveram as maiores medidas de H, com maior formação de depósito nas extremidades das cápsulas. A amostra OE5A possui a mesma concentração de polímero da amostra OE5, porém adicionado do agente tixotrópico dióxido de silício coloidal a 2%, não existindo diferença entre as medidas H para as duas amostras, levando-se à conclusão de que, para este polímero, a adição do agente tixotrópico não influencia na aderência do filme à superfície da cápsula.

Tabela 16 - Espessuras médias dos filmes obtidos com diferentes concentrações de Opadry Enteric[®] e dióxido de silício coloidal.

Espessura do filme (mm) (n=6)			
Filmes desenvolvidos com Opadry Enteric [®]	Medida T	Medida C	Medida H
OE1	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,09 ± 0,01
OE2	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,01	0,10 ± 0,01
OE3	0,14 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,27 ± 0,08
OE4	0,17 ± 0,04	0,18 ± 0,02	0,55 ± 0,05
OE5	0,19 ± 0,08	0,22 ± 0,02	0,72 ± 0,09
OE5A	0,19 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,72 ± 0,06

d) Ensaio de desintegração: os ensaios de desintegração foram realizados somente para as cápsulas revestidas com as formulações OE3, OE4, OE5 e OE5A. Tal escolha foi efetuada em função dos resultados obtidos através das espessuras médias dos filmes, em que foi constatado que estas amostras possuíam maior espessura quando comparadas com as amostras OE1 e OE2, além da medida H de todas elas mostraram uma maior aderência à superfície da cápsula, formando menor depósito de material nas extremidades das mesmas, obtendo-se um produto final mais uniforme visualmente.

e) Ensaio de dissolução: os ensaios de dissolução também foram realizados somente para as cápsulas revestidas com as formulações OE3, OE4, OE5 e OE5A. A escolha foi realizada obedecendo-se os mesmos critérios descritos anteriormente para os ensaios de desintegração.

f) Determinação de ganho de peso: para as cápsulas revestidas através do sistema de imersão controlada com as dispersões poliméricas com diferentes concentrações de Opadry Enteric[®], foi calculado o ganho de peso obtido para as formulações OE3, OE4, OE5 e OE5A, cujos valores estão descritos na tabela 17. Com os resultados obtidos, é possível concluir que o ganho de peso das cápsulas revestidas aumenta em função da concentração do polímero na formulação. A presença do agente tixotrópico não altera o ganho de peso das cápsulas, conforme os valores encontrados para a formulação OE5 e OE5A, em que possuem a mesma concentração do Opadry Enteric[®], diferindo apenas na adição do dióxido de silício coloidal, presente somente na formulação OE5A.

Tabela 17 - Valores de ganho de peso, em porcentagem, obtido após o revestimento através do processo de imersão controlada, com diferentes concentrações de Opadry Enteric[®] e dióxido de silício coloidal.

Formulações Opadry Enteric [®]	Ganho de peso (%) (n=6)
OE3	5,50 ± 0,41
OE4	18,67 ± 0,23
OE5	24,97 ± 0,15
OE5A	25,63 ± 0,13

4.3.2 Ensaios de desintegração para cápsulas revestidas com filme polimérico de Opadry Enteric[®]

Os ensaios de desintegração para avaliação da gastro-resistência foram conduzidos conforme orientado na Farmacopéia Americana (USP, 2005).

Os ensaios de desintegração foram realizados para as cápsulas revestidas com as formulações OE3, OE4, OE5 e OE5A. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 18. Todas as amostras se mantiveram íntegras por duas horas durante a primeira etapa, e na segunda etapa, ao final de 45 minutos, todas se mostraram desintegradas, concluindo-se, portanto, que todas as amostras para as diferentes concentrações de Opadry Enteric[®] e dióxido de silício coloidal foram aprovadas nos ensaios de desintegração para cápsulas com revestimento entérico.

Tabela 18 - Descrição dos ensaios de desintegração realizados para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com diferentes concentrações de Opadry Enteric[®] e dióxido de silício coloidal.

Formulações Opadry Enteric [®]	Tempo de desintegração		Gastro-resistência
	1a. Etapa (Min.)	2a. Etapa (Min.)	
OE3	120	33	Presente
OE4	120	40	Presente
OE5	120.	45	Presente
OE5A	120	45	Presente

4.3.3 Ensaios de dissolução para cápsulas revestidas com filme polimérico Opadry Enteric[®]

Os ensaios de dissolução para avaliação da gastro-resistência foram conduzidos conforme orientado na Farmacopéia Americana (USP, 2005).

As amostras OE5A e OE5 foram reprovadas no ensaio de dissolução por apresentarem a liberação do fármaco inferior a 75% da quantidade declarada na segunda etapa do ensaio. Os perfis de dissolução entre as duas amostras foram muito semelhantes, indicando que a adição do agente tixotrópico não altera as propriedades da dispersão polimérica.

A amostra OE4 se mostrou a mais adequada, pois apresentou uma liberação de 4,014% do fármaco na primeira etapa do ensaio (cujo valor poderia ser de até 10%), e na segunda etapa de 84,5% (cujo valor deve ser maior que 75%).

A amostra OE3 foi reprovada na primeira etapa do ensaio de dissolução, quando apresentou uma liberação ao final dos primeiros 120 minutos de 12,3%, cujo valor teria que ser inferior a 10%.

Este ensaio demonstrou que a garantia da gastro-resistência para o polímero Opadry Enteric[®] está relacionada à sua concentração na dispersão polimérica. Quando utilizamos uma quantidade menor de polímero, no caso da formulação OE3, cuja concentração do Opadry Enteric[®] é de 25%, e o ganho de peso teórico de aproximadamente 5,5%, temos uma liberação muito rápida do fármaco, antes inclusive da mudança de pH do meio para 6,8.

A literatura do fabricante informa que a gastro-resistência do Opadry Enteric[®] é obtida com ganho de peso teórico entre 6 e 8% (COLORCON, 2007). Nas amostras que utilizaram concentrações do polímero igual a 35%, foi observado um tempo maior para a liberação do fármaco (formulações OE5 e OE5A), nestas amostras o ganho de peso teórico estava próximo a 25%. Na amostra OE4, cuja concentração de polímero na formulação é igual a 30%, e ganho de peso teórico de 18,67%, as cápsulas apresentaram um perfil de dissolução dentro do esperado para fórmulas com revestimento gastro-resistente, como descrito na tabela 19 e figura 31.

Tabela 19 - Ensaio de dissolução realizados para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Opadry Enteric[®] OE4.

Tempo (min.)	Média (n=3)	Desv. Pad.
0	0,000	0,000
10	0,893	0,491
20	1,442	0,426
40	1,025	0,024
60	0,939	0,140
80	0,971	0,152
100	1,028	0,099
120	4,014	5,230
130	20,614	2,700
140	32,087	1,010
160	56,152	0,835
180	84,501	4,156

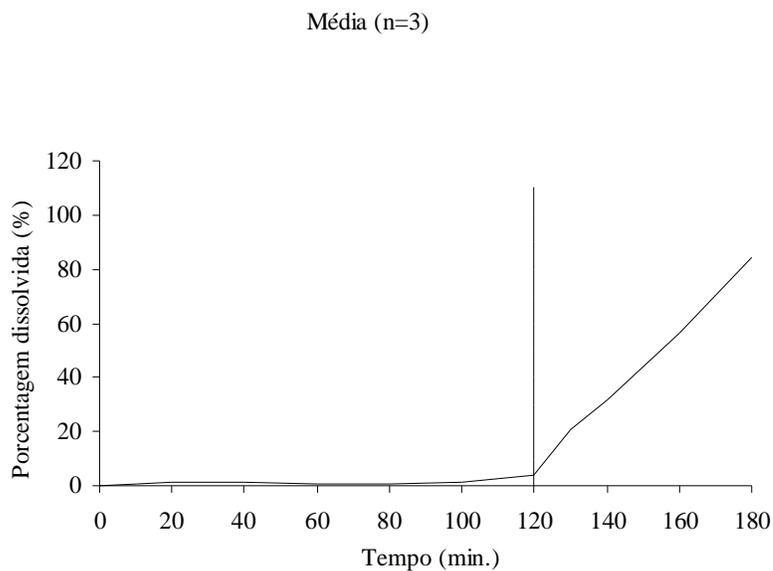


Figura 31 - Perfil de dissolução para as amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Opadry Enteric® OE4 .



Figura 32 - Fotografia das cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg revestidas com o filme Opadry Enteric® OE4.

Assim, para o processo de Imersão Controlada, a formulação OE4 apresentou um perfil de dissolução dentro do esperado para amostras com revestimento gastro-resistente; seu ganho de peso teórico foi apropriado, e o resultado foi a obtenção de cápsulas íntegras, com

filme contínuo, conferindo um produto final de boa aparência, podendo ser observado através da figura 32.

4.4. Ensaio de dissolução de cápsulas revestidas com Kollicoat[®] MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric[®] OE4, e sua comparação com o Voltaren[®] 50 mg e com as amostras obtidas das farmácias aprovadas.

Como é possível ser observado na tabela 20 e figura 33, os filmes desenvolvidos com os polímeros Kollicoat[®] MAE 100P (formulação K3A3) e Opadry Enteric[®] (formulação OE4) apresentaram os melhores resultados quando comparados com o medicamento de referência, Voltaren[®] 50 mg. Na realidade, estes resultados evidenciam que a combinação do processo proposto de Imersão Controlada com as formulações desenvolvidas com Kollicoat[®] MAE 100P (formulação K3A3) e Opadry Enteric[®] (formulação OE4) resultaram em uma forma segura de proteção gastro-resistente, passível de ser utilizada pelas farmácias magistrais, desde que, seja desenvolvido um equipamento adequado e compatível com a aplicação da suspensão de revestimento em um número maior de cápsulas, objetivando otimização da técnica e do processo.

Tabela 20 - Ensaio comparativos de dissolução realizados para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com Voltaren[®] 50 mg, Kollicoat[®] MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric[®] OE4.

Fármaco:		Diclofenado de Sódio 50 mg			
Média ± Desvio padrão		Porcentagem Dissolvida (%) em função do tempo (min.)			
Tempo (min.)	Voltaren [®] 50 mg		Kollicoat [®] MAE 100P K3A3		Opadry Enteric [®] OE4
0	0,000 ±	0,000	0,000 ±	0,000	0,000 ± 0,000
10	0,094 ±	0,000	1,630 ±	0,828	0,893 ± 0,491
20	0,094 ±	0,000	1,113 ±	0,665	1,442 ± 0,426
40	0,095 ±	0,000	1,092 ±	0,146	1,025 ± 0,024
60	0,096 ±	0,000	1,429 ±	0,271	0,939 ± 0,140
80	0,096 ±	0,000	1,436 ±	0,568	0,971 ± 0,152
100	0,097 ±	0,000	1,680 ±	0,160	1,028 ± 0,099
120	0,098 ±	0,000	1,846 ±	0,211	4,014 ± 5,230
130	0,130 ±	0,000	29,417 ±	4,426	20,614 ± 2,700
140	3,814 ±	3,190	76,536 ±	23,157	32,087 ± 1,010
160	40,751 ±	20,748	113,431 ±	11,597	56,152 ± 0,835
180	78,104 ±	10,055	116,157 ±	7,577	84,501 ± 4,156

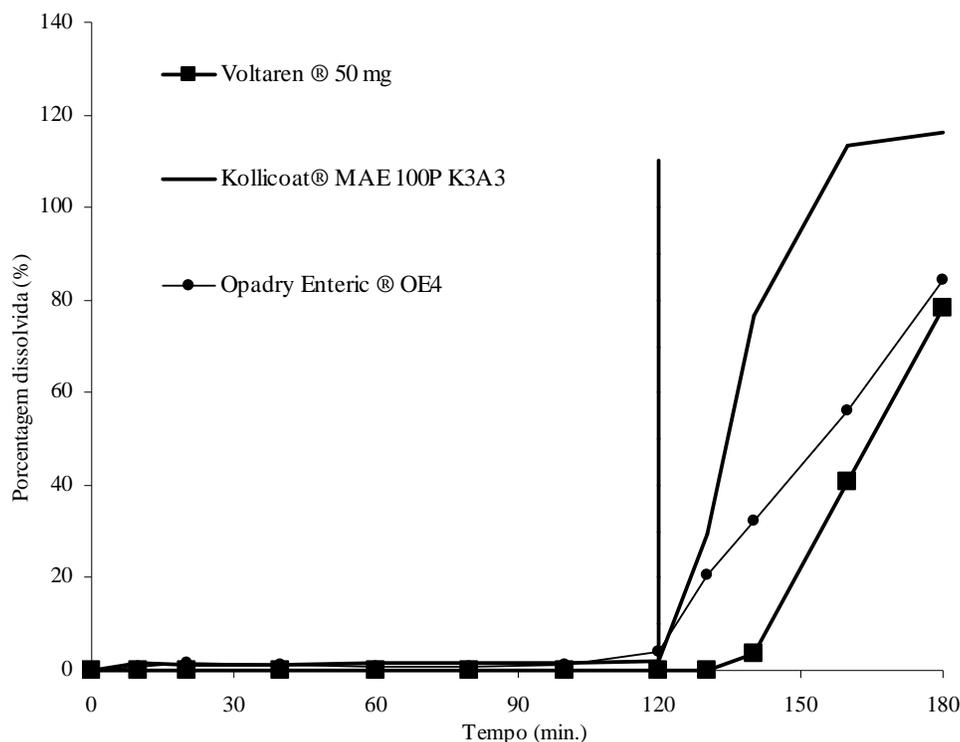


Figura 33 - Perfis de dissolução realizados para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com Voltaren® 50 mg, Kollicoat® MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric® OE4.

Pela comparação das curvas de dissolução das amostras de cápsulas obtidas após o revestimento com Kollicoat® MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric® OE4 com aquelas obtidas para as amostras colhidas das farmácias de manipulação magistral aprovadas, ou seja, que apresentaram conformidade ao ensaio de dissolução, observou-se que existe semelhança importante entre os perfis de dissolução apresentados; porém, as cápsulas são revestidas em menor tempo, e com menor utilização de suspensão polimérica, ou seja, este processo não requer a reaplicação da dispersão polimérica por diversas vezes; adiciona-se a esta vantagem, uma potencial economia pela minimização do desperdício de suspensão polimérica utilizada, pois torna-se desnecessário o consumo de uma quantidade adicional de suspensão para se certificar que todas as cápsulas sejam revestidas.

Assim, conclui-se que este método de Imersão Controlada e formulações propostas, além de conferirem um produto final com padrão de qualidade aceitável para sua aplicação, apresentam vantagens importantes quanto aos quesitos “tempo” e “rendimento”. A figura 34 mostra as curvas de dissolução comparativas para as amostras de cápsulas obtidas após o

revestimento proposto de Kollicoat® MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric® OE4, comparadas com o perfil obtido das farmácias aprovadas no teste de dissolução.

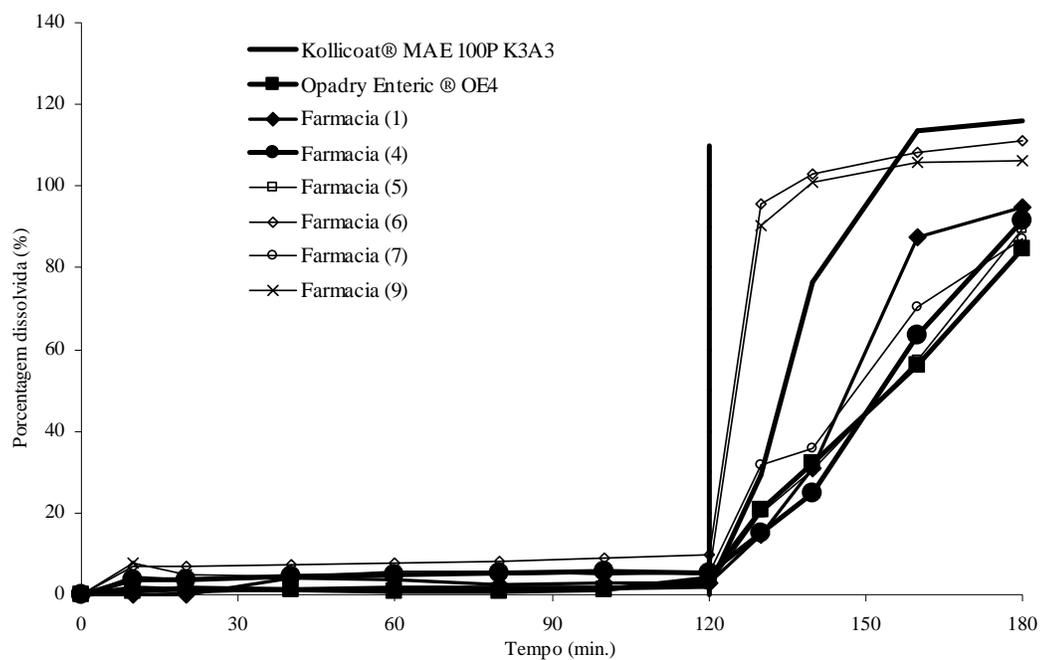


Figura 34. Perfis de dissolução comparativos para as amostras de cápsulas obtidas após o revestimento proposto de Kollicoat® MAE 100P K3A3 e Opadry Enteric® OE4, comparadas com o perfil obtido das farmácias aprovadas no ensaio de dissolução.

5 CONCLUSÃO

A análise das amostras coletadas das farmácias de manipulação em Sorocaba/SP revelou que 40% não apresentaram gastro-resistência, evidenciando a necessidade da criação de um processo de revestimento passível de ser realizado em escala magistral, onde o produto final seja mais seguro para o usuário de produtos manipulados.

A técnica de revestimento proposta denominada Imersão Controlada demonstrou-se adequada em fornecer cápsulas gastro-resistentes, sendo passível de ser utilizada em ambiente magistral. Duas formulações de revestimento gastro-resistente foram propostas utilizando-se diferentes polímeros: Kollicoat[®] MAE 100P, formulação K3A3 e Opadry Enteric[®], formulação OE4.

Os filmes desenvolvidos com estas formulações apresentaram resultados aceitáveis, quando comparados com o do medicamento de referência, Voltaren[®] 50 mg. Estes resultados são comparáveis com os das amostras das farmácias de manipulação aprovadas. Entretanto, cápsulas uniformes puderam ser produzidas através de uma única etapa, revestidas em menor tempo, e com menor utilização de suspensão polimérica, com potencial economia pela minimização do desperdício, não requerendo equipamentos pouco acessíveis ao universo da farmácia magistral, levando-se à simplificação do processo de revestimento gastro-resistente.

REFERÊNCIAS

ALLEN, L. V. **The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding**. 2. ed. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 2002.

ANDRÉO-FILHO, N., et. al. Aplicación de recubrimiento gastro-resistente em núcleos comprimidos conteniendo didanosina utilizando diferentes equipos: bombo grageador convencional, tambor perforado y lecho fluido. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 669-76, 2007.

ANFARMAG. Revestimento entérico – uma revisão bibliográfica. **Revista Anfarmag**, n. 75, p. 13-16, 2008.

ANFARMAG. Anfarmag desenvolve novos padrões de relacionamento com o mercado. **Revista Anfarmag**, n. 76, p. 8-15, 2009.

ANSEL, C. H.; POPOVICH, G. N.; ALLEN, V. L. **Farmacotecnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**, 6 ed. São Paulo: Premier, 2000.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AULTON, M. E.; TWITCHELL, A. M. Film coating quality. In: COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare, 2007. p.363-408.

BASF. Kollicoat[®] MAE grades. Technical Information. 2006.

BASF. Generic drug formulations with Kollicoat[®] MAE grades. Technical Information. 2005.

BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications**. New York: Informa Healthcare, 2007.

BRASIL. RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 jun. 2001 (Retificação).

BRASIL. RDC nº 210, de 4 de agosto de 2003. Dispõe sobre as boas práticas para a fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 ago. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210_03rdc.pdf> . Acesso em: 17 mar. 2008.

BRASIL. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 9 out. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/inspecao/farmacias/rdc_67.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2008.

BRITISH Pharmacopeia, London: British Pharmacopeia Commission, 2002.

BUCKTON, G. Propriedades do estado sólido. In: AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.151-161.

CASTRO, W. V. et al. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. **Ver. Bras. Farm.**, v. 86, n. 1, p. 45-50, 2005.

CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. **J. Pharm. Pharmaceutical Sci.**, v. 6, n. 1, p. 33-66, 2003.

CHUASUWAN, B. et. al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 4, p. 1206-1219, 2009.

CONSIGLIERE, V.O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H.G. Aspectos farmacotécnicos relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v. 21, n. 1, p. 23-41, 2000.

COLORCON. Opadry Enteric[®]. Technical Data Sheet. West Point, 2007.

DANGEL, C. et al. Comparative studies with Kollicoat[®] MAE 30 D and Kollicoat[®] MAE 30 DP in aqueous spray dispersions and enteric coatings on highly swellable caffeine cores. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 415-421, 2000.

DAVIES, N. M. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe?. **J. Pharm. Pharmaceutical Sci.**, v. 2, n. 1, p. 5-14, 1999.

DOW. Propileno Glicol USP/EP. Technical Information. 2000.

ENDALE, A.; MARIAM, T. G.; SCHIMIDT, P. C. Granulation by roller compaction and enteric coated tablet formulation of the extract of the seeds of *Glinus lotoides* loaded on Aeroperl[®] 300 Pharma . **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 9, n. 1, p. 31-38, 2008.

FARMACOPÉIA brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. V.1

FARMACOPÉIA portuguesa VII: edição oficial. 7 ed. Lisboa, Portugal: Rainho & Neves, 2002. v. 2.

FEGELY, K. et. al. The influence of solvent system on the performance of polyvinyl acetate phthalate (PVAP) delayed release coating systems. **Controlled Release Society**, Colorcon, July, 2007.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2002.

FERRAZ, H. G.; PINHO, J. J. R. G.; FERREIRA, C. A. M.; IKEDO, M. T.; PEREIRA, R. R.; RUSSO, R. M. S.; LEISTER, V. B.; SOUSA, Z. V. L. Estudo comparativo do perfil de dissolução de comprimidos e drágeas contendo diclofenaco potássico disponíveis no mercado nacional. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 1/2, p. 15-16, 1998.

_____. Avaliação do perfil de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico sob a forma de comprimidos de liberação entérica. **Rev. Cienc. Farm.**, v. 21, n. 1, p. 191-199, 2000.

FERREIRA, A. O.; QUARESMA, C. H. Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica. **Revista Anfarmag**, n. 76, p. 2-13, 2009.

FIESE, E. F.; HAGEN, T. A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1, p.295-339.

FLOBER, A. et. al. Variation of composition of an enteric formulation based on Kollicoat[®] MAE 30 D. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 2, p. 177-187, 2000.

FUENTES, J. A. et. al. Development of enteric-coated timed-release matrix tablets for colon targeting. **Journal of Drug Targeting**, v. 12, p. 607-612, 2004.

GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **The pharmacological basis of therapeutics**. 9. ed. New York: Mc Graw Hill, 1996.

GILMAN, A. G. et. al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos multiparticulados. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.444-452.

HOGAN, J. E. Film coating materials and their properties. In: COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 6-51.

HOGAN, J. E. Modified release coatings. In: COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 427-437.

KOROLKOVAS, A., BURCKHAETER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

KRAMAR, A.; TURK, S.; VRECER, F. Statistical optimisation of diclofenac sustained release pellets coated with polymethacrylic films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, p. 43-52, 2003.

KRAMER, J.; GRADY, L. T.; GAJENDRAN, J. Historical development of dissolution testing. In: DRESSMAN, J.; KRAMER, J. **Pharmaceutical dissolution testing**. New York: Informa Healthcare, 2005.

LEOPOLD, C. S. Coated dosage for colon specific drug delivery. **Pham. Sci. Tech. Today**, v. 5, p. 197-204, 1999.

LIMA NETO, S. A.; PETROVICK, P. R. A celulose na farmácia. **Caderno de Farmácia**, v. 13, n. 1, p. 19-23, 1997.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharm. Tech.**, Washington, v. 20, n. 6, p. 64-74, 1996.

O'NEIL, M. J. **Merck Index an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals**. 13 ed. Whitehouse Station NJ: Merck, 2001.

MARQUES-MARINHO, C. D. et. al. Avaliação da qualidade de pantoprazol cápsula manipuladas gastro-resistentes. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 6, p. 899-906, 2009.

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

MURAKAMI, F. S. et al. Desenvolvimento e avaliação de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 519-527, 2008.

O impacto da norma RDC 214. **Anfarmag**. Disponível em: <http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codcategoria_menu=232&codcategoria=442>. Acesso em: 02 jun. 2008.

PAUMGARTTEN, F. J. Papel das farmácias magistrais deve ser complementar. **Boletim Informativo Anvisa**, Brasília, DF, jun. 2005. p. 4-5. Entrevista. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/public/boletim/56_05.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2008.

PILLAY, V.; FASSIHI, R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. **J. Control. Release**, v. 55, p. 45-55, 1998.

PORTER, S. C. Coating of pharmaceutical dosage forms. In: REMINGTON, J. P.; GENNARO, A. R. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20 ed. Philadelphia: University of the Sciences, 2000. p. 894-902.

QURESHI, S. A. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, New York: Marcel Dekker Inc., 2002.

ROWE, R. C.; SHERKEY, P. J.; OWEN, C. S. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 5ed. London: Pharmaceutical Press, 2005.

SANTOS, L.; GUTERRES, S. S.; BERGOLD, A. M. Preparação e avaliação de cápsulas gastro-resistentes de diclofenaco de sódio. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 3, p. 355-361, 2007.

SEITAVUOPIO, P. et. al. Monitoring tablet surface roughness during the film coating process. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 7, n. 2, art. 31, 2006.

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. Revestimento de comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, A. H.; KANIG, L. J. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, p. 599-649.

SHAH, V. P. The role of dissolution testing in the regulation of pharmaceuticals: the FDA perspective. In: DRESSMAN, J.; KRAMER, J. **Pharmaceutical dissolution testing**. New York: Informa Healthcare, 2005. p. 81-96.

SIEPMANN, F. et al. Polymer blends for controlled release coatings. **Journal of Controlled Release**, v. 125, p. 1-15, 2008.

SILVA, O. S. et. al. *In vitro* dissolution studies of sodium diclofenac granules coated with Eudragit L-30D-55[®] by fluidized-bed system. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 32, p. 661-667, 2006.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Coating polymers for colon specific drug delivery: a comparative *in vitro* evaluation. **Acta Pharm.**, v. 53, p. 41-47, 2003.

SKOUTAKIS, V. A. et al. Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a nosteroidal anti-inflammatory agent. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, v. 22, n. 11, p. 850-559, 1988.

STROYER, A.; MCGINITY, J. W.; LEOPOLD, C. S. Solid state interactions between the proton pump inhibitor omeprazole and various enteric coating polymers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 6, p. 1342-1353, 2006.

TONELI, J. T. C. L.; MURR, F. E. X.; PARK, K. J. Estudo da reologia de polissacarídeos utilizados na indústria de alimentos. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v. 7, n. 2, p. 181-204, 2005.

UNGELL, A. L.; ABRAHAMSSON, B. Biopharmaceutical support in candidate drug selection. In: GIBSON, M. **Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form**. 4ed. New York: CRC Press, 2001. p. 97-153.

USP Pharmacist's Pharmacopeia. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, 2005. part 2. p. 745-823.

VILLANOVA, J. C. **Desenvolvimento de comprimidos de liberação modificada contendo cloridrato de propranolol : avaliação do perfil de dissolução.** 2001. 194 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

WOOD, J. H. Reologia farmacêutica. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, A. H.; KANIG, L. **J. Teoria e prática na indústria farmacêutica**, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.1, p. 221-243.

ZANINI, A. C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada.** 5 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 1994.

APÊNDICE A



Universidade de Sorocaba

Sorocaba, 22 de Setembro de 2.008.

Ilmo. Sr.

A Universidade de Sorocaba (Uniso) vem através deste, solicitar a vossa senhoria a compra de trinta cápsulas de diclofenaco de sódio de 50 mg por unidade posológica e com revestimento gastro-resistente. O material será utilizado para um estudo sobre os revestimentos gastro-resistentes realizados pelas farmácias com manipulação magistral.

Ressaltamos que todas as amostras serão analisadas no mais absoluto sigilo, onde não será possível a identificação do estabelecimento responsável pela manipulação do referido medicamento.

O setor magistral tem passado por muitas mudanças nas legislações que o rege, onde o principal foco é sempre a melhoria da qualidade, a segurança e eficácia dos seus produtos, sendo através de uma pesquisa sistemática e séria, o meio de mostrar às agências regulatórias que o setor pode se consolidar e atender a toda demanda que a promoção da saúde dos cidadãos exige.

Na certeza de contar com a vossa colaboração, desde já antecipamos nossos agradecimentos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Newton Andréo Filho

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Nível Mestrado