

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Cápsulas de liberação modificada: é possível produzir em Farmácia?

Vania Becker Deponti

Porto Alegre, junho de 2012

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Cápsulas de liberação modificada: é possível produzir em Farmácia?

Vania Becker Deponti

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Prof^ª. Dra. Letícia Scherer Koester

Orientadora

Doutoranda Cristiane Bastos de Mattos

Co-Orientadora

Porto Alegre, junho de 2012

O trabalho foi elaborado na forma de artigo de divulgação, a ser submetido à Revista Infarma, do Conselho Federal de Farmácia, cujas normas estão apresentadas em anexo.

Resumo

As cápsulas de gelatina duras são as formas farmacêuticas de uso oral mais produzidas em farmácia magistral. Permitem, além da produção de cápsulas de liberação imediata, a obtenção de sistemas de liberação modificada, através da utilização de excipientes ou a aplicação de um material de revestimento. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo avaliar os trabalhos encontrados na literatura que descrevem a possibilidade da obtenção de cápsulas de liberação modificada em farmácias magistrais. Para isso, foi realizado um levantamento das técnicas mais empregadas para o revestimento de cápsulas gastro-resistentes assim como dos tipos de polímeros mais utilizados e do grau de sucesso alcançado nesta estratégia, além de outras formas de liberação modificada relatadas. Entre os polímeros mais utilizados para tornar as cápsulas gastro-resistentes estão o acetofalato de celulose e o Eudragit®. Os revestimentos das cápsulas são realizados através de métodos artesanais, como o método de revestimento em béquer, de imersão e de vaporização ou atomização. Embora diversos estudos indiquem a possibilidade de obtenção de cápsulas gastro-resistentes, há muitas dificuldades na obtenção em escala magistral de revestimentos estáveis e que garantam realmente uma liberação retardada do fármaco. No que se refere ao uso de matrizes poliméricas no interior das cápsulas, embora os trabalhos encontrados indiquem sucesso no prolongamento ou no aumento da velocidade da liberação de fármacos em testes *in vitro*, seu uso se mostra ainda mais complexo. Isto torna cada formulação particular e carente de estudos que demonstrem a reprodutibilidade dos resultados *in vitro* para diferentes lotes.

Cápsulas de liberação modificada: é possível produzir em farmácia?

Vania Becker DEPONTI 1

Cristiane Bastos de MATTOS 2

Letícia Scherer KOESTER 3

1- Discente do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2- Doutoranda em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3- Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Autor responsável: Letícia Scherer Koester

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Avenida Ipiranga, 2752 – Bairro Azenha CEP 90610-000

Porto Alegre – RS/ Brasil

Email: leticia.koester@ufrgs.br

1) INTRODUÇÃO

A procura por medicamentos manipulados em farmácias magistrais tem crescido atualmente por serem preparados nas mais diversas formas farmacêuticas, demonstrando uma importante área da prática farmacêutica. Destacam-se por terem um menor custo, pela possibilidade de adequação da dose individualizada e pela possibilidade de aviar fármacos que não estejam disponíveis no mercado (ALLEN Jr. et al., 2007; FERREIRA, 2006; FERREIRA & QUARESMA, 2009; MENDONÇA, 2010).

As cápsulas de gelatina dura são as formas farmacêuticas de uso oral mais produzidas na farmácia magistral, sendo geralmente utilizadas para liberação imediata de fármacos. Além disso, permitem também a produção de sistemas de liberação modificada, como prolongado e entérico, através da utilização de excipientes ou a aplicação de um material de revestimento (ALLEN Jr. et al., 2007; FERREIRA & QUARESMA, 2009).

No que se refere à liberação modificada, a obtenção principalmente de cápsulas gastro-resistentes tem sido realizada nos últimos anos em Farmácia. Entre as diversas formas de preparo, destacam-se: (a) a utilização de fármacos na forma de *pellets* com revestimento entérico, que são encapsulados em cápsulas gelatinosas duras; (b) o revestimento da própria cápsula gelatinosa dura por diversos métodos, incluindo a utilização de goma laca e o tratamento com formaldeído; (c) o revestimento com polímeros gastro-resistentes (FERREIRA, 2006).

Os polímeros frequentemente utilizados para o revestimento dessas cápsulas são os pH dependentes, que apresentam uma variação de sua solubilidade ao longo do trato gastrointestinal, normalmente resistindo à dissolução em pH mais ácido, como no estômago, e dissolvendo-se em pH menos ácido, como no intestino (MENDONÇA, 2010). Entre estes polímeros estão: os derivados da celulose, como acetofalato de

celulose; os derivados do ácido metacrílico, como os vários tipos de Eudragit®; e os derivados vinílicos, como acetato ftalato de polivinila (PVAP) (FERREIRA, 2006).

Neste sentido, este trabalho teve como objetivo avaliar os trabalhos encontrados na literatura que descrevem a possibilidade da obtenção de cápsulas de liberação modificada em farmácias magistrais. Um levantamento das técnicas e dos tipos de polímeros mais empregados para o revestimento de cápsulas gastro-resistentes, e o grau de sucesso alcançado nesta estratégia, assim como em outras formas de liberação modificada relatadas são enfocados neste trabalho.

2) FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA (FFLM)

Os medicamentos de liberação modificada surgiram no final da década de 1940 e início da década de 1950 como a nova classe de formas farmacêuticas. Este é um termo genérico que engloba diferentes modificações da liberação convencional ou imediata, tais como liberação sustentada, ação sustentada, ação prolongada, liberação controlada, liberação prolongada, liberação determinada, ação longa, entre outros. Estas denominações, que muitas vezes são intercambiáveis, têm sido utilizadas pelos fabricantes para se referirem aos tipos e às características dos produtos, que podem se distinguir quanto ao seu desempenho e desenho (GENNARO, 2000; LACHMAN et al., 2001; SHARGEL et al., 2005; ALLEN Jr. et al., 2007).

Nos últimos anos, o termo liberação modificada tem sido utilizado para descrever formas farmacêuticas que apresentam características de liberação baseadas no tempo, duração e/ou localização, delineadas para alcançar as conveniências e os objetivos terapêuticos não oferecidos pelas formas farmacêuticas convencionais (COLLETT & MORETON, 2005; ALLEN Jr. et al., 2007; PEZZINI et al., 2007).

A USP diferenciou as formas de liberação modificada em liberação prolongada e liberação retardada. A forma farmacêutica de liberação retardada é delineada para liberar o fármaco em um tempo distinto daquele imediatamente após a administração. O retardamento é determinado pelo tempo ou pela influência do meio, como o pH gastrointestinal (ALLEN Jr. et al., 2007). Como principais exemplos desta classe têm-se as preparações gastro-resistentes, pois são destinadas a resistir ao suco gástrico e liberar o fármaco rapidamente no fluido intestinal (FB 5ª ed.).

Já as formas farmacêuticas de liberação prolongada oferecem uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional (FB 5ª ed.). Dessa forma, o fármaco permanece disponível para absorção por um período de tempo mais prolongado que o convencional (COLLETT & MORETON, 2005).

Ainda, segundo os autores Charman e Charman (2002), as formas farmacêuticas de liberação modificada (FFLM) não abrangem apenas as de liberação retardada e estendida/prolongada, mas também todos os sistemas delineados para modificar a liberação de fármacos pouco solúveis, ou seja, aqueles que, ao contrário do que vem sendo mencionado, não atrasam e sim aceleram a liberação, já que visam aumentar a velocidade e extensão de absorção desses fármacos através da utilização de excipientes.

Entre as formas farmacêuticas de liberação modificada encontram-se os sistemas matriciais monolíticos, os sistemas controlados por membrana (que incluem os gastro-resistentes), os sistemas de bomba osmótica e os de troca iônica, além de combinações destes (LACHMAN et al., 2001; RATHBONE et al., 2002; AULTON, 2005; SHARGEL et al., 2005).

3) PRODUÇÃO DE FORMAS GASTRO-RESISTENTES EM FARMÁCIA

A produção de cápsulas gastro-resistentes é indicada para: (a) evitar a degradação de fármacos que se decomponham em meio ácido, tais como enzimas, alguns antibióticos e pantoprazol; (b) prevenir mal-estar gástrico e náuseas decorrentes da irritação provocada pelo fármaco, como por exemplo, o salicilato de sódio, naproxeno, fenilbutazona, oxifenilbutazona, cloreto de potássio, indometacina e diclofenaco; (c) administração de fármacos para ação local nos intestinos, como os antissépticos intestinais; (d) quando for importante que o princípio ativo não sofra diluições antes de atingir o intestino, como por exemplo, mesalazina e sulfassalazina e (e) quando o fármaco só deverá produzir seu efeito máximo no duodeno ou jejuno, como por exemplo, a pancreatina (ANFARMAG, 2008).

A aquisição de produtos semi-elaborados, como os pellets gastro-resistentes, se apresenta como uma alternativa segura, prática e reprodutível para a elaboração de medicamentos de liberação entérica em farmácias magistrais. Contudo, o número de fármacos na forma de pellets com revestimentos entérico disponível no mercado não envolve todas as necessidades terapêuticas e atribui um custo mais elevado ao produto final. Nessa situação, o revestimento externo das cápsulas tornou-se outra opção, mas apresentam algumas dificuldades técnicas devido à natureza lisa, não porosa e não absorviva das cápsulas, resultando na dificuldade de obtenção de revestimentos estáveis, como será discutido adiante (PINA et al., 1996; FERREIRA, 2006).

Os filmes entéricos são constituídos de longas cadeias de polímeros insolúveis em água, contendo grupos aniônicos ionizáveis. Em valores de pH baixos, esses grupos são poucos solúveis no meio, onde encontram-se não-ionizados. Quando a cápsula revestida com o polímero atravessa o estômago em direção ao intestino delgado, o aumento do pH faz com que esses grupos aniônicos do polímero ionizem-se, aumentando sua

solubilidade e favorecendo a sua dissolução (TONDO FILHO, 2011). Sendo assim, um polímero com um limite de dissolução de pH entre 5 e 6 é considerado ideal para ser utilizado como revestimento entérico (LIBERAL, 2008). Entre os polímeros mais utilizados estão o acetofalato de celulose (CAP), e os derivados acrílicos e metacrílicos, comercialmente chamados de Eudragit®.

O acetofalato de celulose (figura 1) foi o primeiro polímero que permitiu sua utilização em soluções de revestimento devido a suas características de solubilidade, apresentando grupos carboxilas que o torna insolúvel em pH ácido. À medida que o pH aumenta para valores acima de 6,0 seus grupos carboxilas ionizam-se, tornando-o solúvel no meio, possibilitando assim uma liberação imediata dos fármacos revestidos (FERREIRA, 2006). Estudos recentes demonstram que a utilização de acetofalato de celulose em acetona, empregado no revestimento entérico de cápsulas gelatinosas de diclofenaco de sódio, proporcionaram bom perfil de dissolução na avaliação da gastro-resistência. Este desempenho de liberação está diretamente ligado ao número de camadas de revestimento (SANTOS et al., 2007; MENDONÇA, 2010).

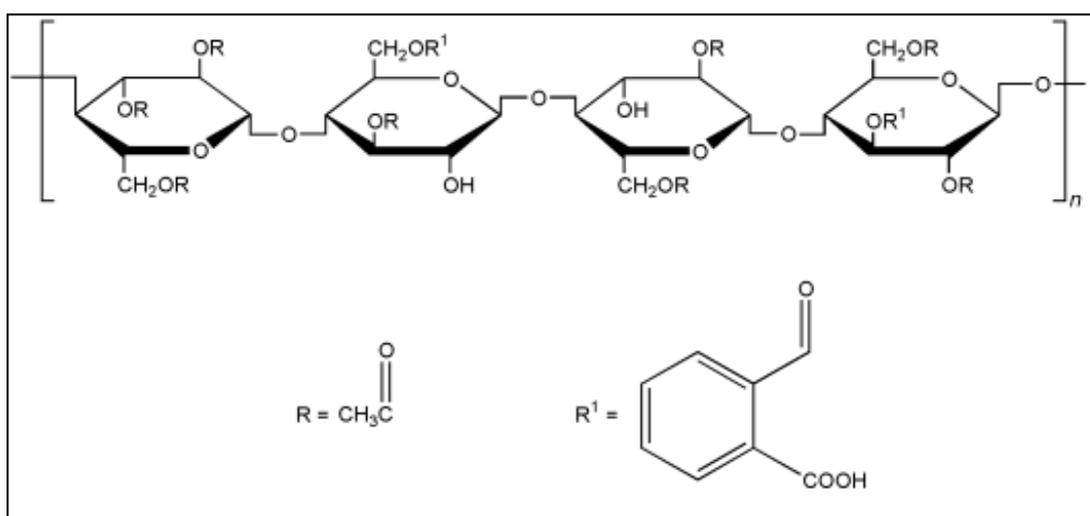


FIGURA 1 – Estrutura do acetofalato de celulose.

Os derivados do metacrilato, conhecidos comercialmente como Eudragit® (Figura 2), têm sido utilizados para obtenção de formas farmacêuticas de uso oral em diferentes etapas dos processos de revestimentos, atribuindo inúmeras vantagens, como: (1) cápsulas, comprimidos e grânulos revestindo todas as formulações orais sólidas visando à obtenção de formas farmacêuticas de liberação retardada; (2) preparação de *pellets*; (3) obtenção de comprimidos de liberação sustentada controlada por matrizes (FERREIRA, 2006). Um dos derivados metacrílicos mais utilizados é o Eudragit® L100, que permite a liberação do fármaco revestido por ele em valores de pH próximos de 6,0 sendo liberados do jejuno ao íleo. Os produtos com copolímeros metacrílicos tornaram-se uma boa opção em relação aos ésteres de celulose, devido as suas propriedades, perfil de dissolução e gastro-resistência (SANTOS, 2007).

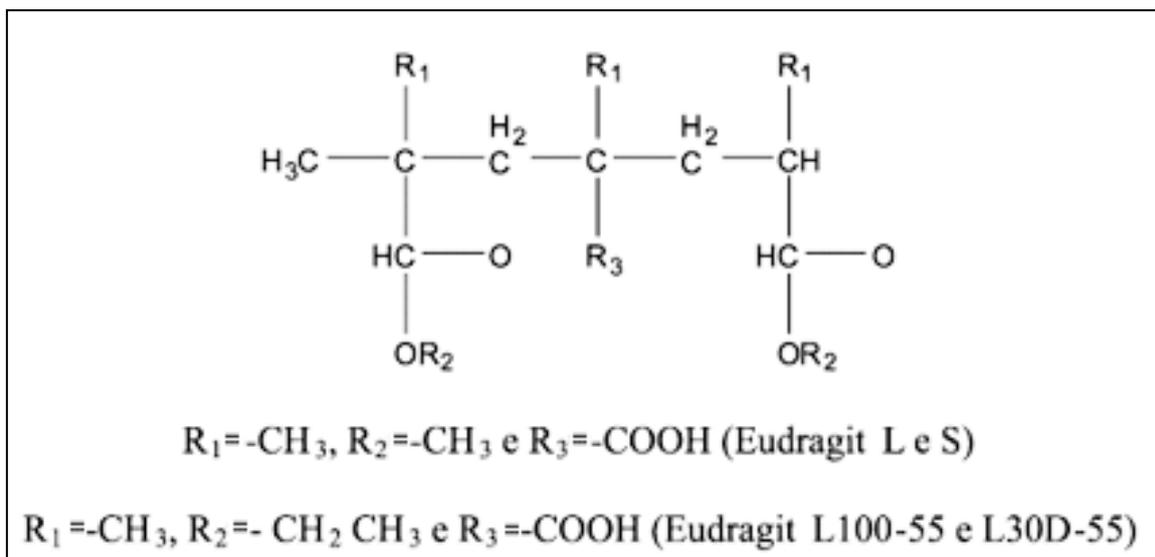


FIGURA 2 – Estrutura do Eudragit®.

O procedimento de revestimento consiste em uma técnica na qual os polímeros, previamente escolhidos por suas características de adesão, produzem uma fina camada podendo ser composta de polímero, plastificante, corante e modificadores de pH, que recobre toda a superfície da cápsula. O filme formado deve ser homogêneo, oferecer

resistência mecânica, permeabilidade e espessura que permitam o controle de liberação do fármaco (TONDO FILHO, 2011). O controle de qualidade do revestimento entérico pode ser realizado conforme a Farmacopéia Brasileira V através da realização de teste de desintegração para comprimidos e cápsulas de liberação entérica, onde devem resistir após 60 minutos de teste em HCl 0,1M, a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ sem nenhuma rachadura ou amolecimento que promova a liberação do seu conteúdo, e devem se desintegrar completamente na solução tampão fosfato pH 6,8 mantido a $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ após 45 minutos ou como especificado na monografia. (FERREIRA, 2006; FB 5ª Ed.)

Nas farmácias magistrais, os métodos clássicos mais empregados para revestir cápsulas de gelatina dura são (ALLEN Jr. et al., 2007; MENDONÇA, 2010):

- Método de revestimento em béquer: adiciona-se uma pequena quantidade do polímero em um béquer, sendo aquecido até a fusão do material. Após o aquecimento, são adicionadas aos poucos algumas cápsulas ao béquer e realizados movimentos de rotação manuais, para que as cápsulas sejam recobertas uniformemente pelo polímero. Para prevenir que as cápsulas não se unam umas às outras, recomenda-se a adição contínua de pequenas quantidades do material de revestimento.

- Método de imersão: aquece-se o polímero de revestimento selecionado em um béquer e, logo após, com auxílio de uma pinça, as cápsulas são mergulhadas na solução. Após a secagem, repete-se o processo até que todas as cápsulas apresentem uma película homogênea.

- Método de vaporização ou atomização: deve-se preparar uma solução alcoólica, etérea ou cetoalcoólica do material de revestimento e colocar em 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 por meio de um secador.

Por se tratarem de métodos de revestimento artesanais, são observadas algumas dificuldades técnicas para a obtenção de reprodutibilidade na prática farmacêutica magistral. Entre estas dificuldades encontram-se: o amolecimento e pegajosidade das cápsulas durante a aplicação de revestimento aquoso, devido à solubilização; a falta de adesão do filme com descamação do revestimento, devido à superfície lisa de baixa fixação; a abertura das cápsulas devido ao movimento da máquina de revestimento; a formação de fissuras na região de junção entre o corpo e a tampa da cápsula, favorecendo a penetração do suco gástrico no interior da cápsula e sua desintegração precoce; a perda do brilho e da aparência atrativa da cápsula, devido à formação de filme não transparente ou translúcido, entre outras (ANFARMAG, 2008; CORTEZ & FERRARI, 2010). Por esses motivos, vários trabalhos surgiram para avaliar a possibilidade da realização do revestimento entérico de cápsulas de gelatina dura em farmácias de manipulação.

Pina e colaboradores (1996) avaliaram a possibilidade do emprego de soluções hidroalcoólicas com formaldeído para obtenção de cápsulas gastro-resistentes. O formaldeído residual causa a formação de ligações cruzadas, capaz de promover um endurecimento maior das cápsulas de gelatina, o que compromete a desintegração entérica e explica a maioria das falhas quando são testados estes processos de revestimentos. Foram testadas diferentes proporções de formaldeído para o revestimento das cápsulas, assim como diferentes graduações alcoólicas para lavagem das cápsulas após estas serem retiradas da solução de formaldeído, avaliando também o nível de ligação cruzada das cápsulas de gelatina e os diferentes tempos de secagem. Os autores observaram que quanto maior a concentração de formaldeído residual, maior o tempo de

resistência ao fluido entérico. Portanto, quanto menor a concentração de formaldeído, mais rápida é sua desintegração. O maior tempo de secagem demonstrou um aumento no tempo de desintegração, e ao contrário, o processo de lavagem, promoveu uma redução no tempo de desintegração. Os resultados mostraram que a lavagem com álcool 75% diminuiu a concentração de formaldeído residual e livre. Os resultados também mostram a grande importância da segunda secagem como forma de estabilizar a ligação cruzada entre formaldeído e gelatina. Os autores concluíram que é viável a preparação de cápsulas entéricas utilizando solução de formaldeído com solução hidroalcoólica e ressaltam a necessidade de definir as concentrações de formaldeído, o teor alcoólico, o período de lavagem e secagem após tratamento com formaldeído, que são essenciais para garantir a gastro-resistência e enterossolubilidade.

Santos e colaboradores (2007) avaliaram a preparação de cápsulas de diclofenaco de sódio gastro-resistentes através de vários métodos de revestimento utilizando solução de formol em etanol 75% e 96%, solução de Eudragit® L 100 e solução de acetofalato de celulose em álcool e acetona. Os revestimentos das cápsulas foram feitos tanto manualmente quanto em máquina PCCA (*Enteric Coating Machine*, máquina artesanal de revestimento entérico). As cápsulas com melhores revestimentos foram as obtidas com Eudragit® L100 e acetofalato de celulose em acetona, ambas revestidas em máquina, pois garantiram a gastro-resistência quando avaliados no teste de dissolução em meio ácido e em meio entérico. Já os revestimentos constituídos de formol nas concentrações de etanol 75% e 96% não foram aprovados no teste de dissolução por liberarem uma concentração de fármaco abaixo do limite estipulado pela Farmacopéia. As cápsulas revestidas com solução de formol em etanol 96% apresentaram endurecimento após 6 meses de preparo, pois a retirada do formol não foi eficiente, não interrompendo a reação de formilação com a gelatina, o que prejudicou a dissolução das

cápsulas no meio entérico. Assim, os autores sugerem que tanto o Eudragit® L 100 quanto o acetofalato de celulose são promissores como polímeros de revestimento entérico em farmácias magistrais, no entanto, as técnicas de preparação devem ser aperfeiçoadas para garantir a qualidade do produto.

Em 2008, o encarte técnico da ANFARMAG apresentou uma revisão ressaltando os benefícios do revestimento entérico para fármacos irritantes ao meio gástrico e fármacos que tenham melhor ação no intestino. Foram descritos os principais produtos empregados no revestimento de cápsulas de gelatina dura em escala magistral, citando os métodos de revestimento entérico mais utilizados. Também foi relatado que o acetofalato de celulose e polímeros derivados de metacrilatos, como Eudragit® e Rheapol® são polímeros promissores devido às inúmeras vantagens que apresentam tanto para os revestimentos de formulações orais, como para preparação de *pellets* e comprimidos de liberação sustentada. As dificuldades técnicas de reprodução dos métodos de revestimentos e preparação das cápsulas gastro-resistentes também foram mencionadas, sugerindo-se a preparação de cápsulas gastro-resistentes somente quando houver prescrição médica ou não haja produto industrializado no mercado.

Ferreira e Quaresma (2009) avaliaram a possibilidade de obtenção de cápsulas de gelatina dura de liberação entérica em escala magistral utilizando revestimento de acetofalato de celulose ou copolímero do ácido metacrílico tipo A (Eudragit® L 100), utilizando diclofenaco de sódio como fármaco marcador. Os autores destacam a importância da selagem prévia dos hemireceptáculos das cápsulas antes do revestimento das mesmas para evitar que o suco gástrico penetre pela junção das cápsulas causando sua dissolução precoce. O revestimento com Eudragit® L 100 por atomização com selagem prévia das cápsulas, realizada com solução hidroalcoólica 50%, foi o grupo que apresentou melhor desempenho nos testes de dissolução, mostrando-se gastro-

resistentes. Com isso, sugere-se que é possível a obtenção de cápsulas de liberação entérica, porém, há a necessidade de adequação das formulações e realização de testes de dissolução que garantam a gastro-resistência.

Agostinho e Domingues (2009) analisaram a qualidade de cápsulas gastro-resistentes de diclofenaco de sódio produzidas em farmácias magistrais no município de Votuporanga – SP. Neste estudo foi avaliada a gastro-resistência de cápsulas de farmácias que afirmavam realizar o revestimento entérico. Somente duas farmácias descreveram que utilizavam acetofalato de celulose em acetona como material de revestimento. Segundo os resultados dos testes realizados pelos autores, nenhum dos lotes avaliados garantiu a gastro-resistência e a enterossolubilidade das cápsulas, ressaltando a necessidade de validação de método de revestimento e realização de um controle de qualidade que garanta a eficiência do produto.

Marques-Marinho e colaboradores (2009) avaliaram a qualidade de lotes de cápsulas de pantoprazol gastro-resistentes, manipuladas em farmácia, de diferentes maneiras: revestimento externo das cápsulas (com acetofalato de celulose, formol, Eudragit® L 100 e goma-laca), preparação de grânulos gastro-resistentes (com acetofalato de celulose e Eudragit® L 100) e preenchimento de cápsulas com pellets gastro-resistentes industrializados. De acordo com os testes realizados, os pellets revestidos industrialmente garantiram a gastro-resistência, assim como as cápsulas revestidas e aquelas que continham grânulos revestidos com Eudragit® L 100. No entanto, estas últimas cápsulas não obtiveram resultados satisfatórios no teste de dissolução, pois liberaram quantidades inferiores ao limite exigido. Os restantes das cápsulas revestidas com outros polímeros não apresentaram nem a gastro-resistência adequada, demonstrando a necessidade de revisão dos métodos de preparo pelas

farmácias magistrais, para que se cumpram com os requisitos propostos a fim de garantir a qualidade dos produtos manipulados.

A maior inovação na área, atualmente, são as cápsulas gastro-resistentes, chamadas de DRCaps™, fabricadas pela empresa CAPUGEL® e distribuídas pela empresa Fagron. Estas cápsulas de hidroxipropilmetilcelulose têm o objetivo de diminuir os custos e as várias dificuldades envolvidas no processo de revestimento de cápsulas entéricas realizadas em farmácias magistrais. Segundo os testes realizados pelo fabricante, estas cápsulas especiais garantem a gastro-resistência e a proteção dos fármacos, evitando sua perda de atividade farmacológica, diminuindo irritação e náuseas e diluições prévias do fármaco antes de chegar ao intestino, garantindo a máxima eficiência. Estas cápsulas tornam-se, então, uma alternativa mais segura e prática para as farmácias magistrais.

4) PRODUÇÃO DE OUTRAS FFLM EM FARMÁCIA

Poucos estudos foram encontrados na literatura relatando a utilização de sistemas matriciais para compor cápsulas de liberação modificadas, que estendem ou aceleram a liberação e conseqüente absorção de fármacos.

Pinheiro e colaboradores (2007) avaliaram o desenvolvimento de cápsulas de teofilina de liberação prolongada com polímeros derivados de celulose (Methocel® K100MPRCR, K15MPRCR e E4MCR) em diferentes concentrações (15-35%). Os resultados dos testes de dissolução mostraram que os três tipos de derivados de celulose testados proporcionaram um decréscimo na velocidade de liberação da teofilina em cápsulas manipuladas. Com estes resultados, os autores concluem que as matrizes testadas podem ser utilizadas no preparo de cápsulas de liberação modificada, mas

argumentam que é necessária a realização de testes de dissolução para garantir da qualidade.

Lamolha e colaboradores (2011) também avaliaram a viabilidade da manipulação de cápsulas de liberação modificada em farmácia magistral utilizando matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) de baixa viscosidade de dois tipos, K4MCR[®] e K15MCR[®]. Foram utilizadas quantidade de 30 a 40% de HPMC da capacidade volumétrica da cápsula de gelatina dura. Os testes de dissolução mostraram que as matrizes de HPMC empregadas demonstraram perfis típicos de liberação lenta, aprovando a viabilidade da manipulação de cápsulas de liberação lenta. Porém, Lamolha recomenda uma avaliação criteriosa na escolha da matriz e avaliação do perfil de dissolução para comprovar a liberação lenta.

A HPMC vem sendo muito utilizada como matriz de liberação prolongada de fármacos por ser atóxica, não-iônica e não apresentar incompatibilidades, entre outras vantagens. As matrizes podem ser produzidas por compressão direta com o fármaco e poucos adjuvantes e tem, portanto, uma tecnologia mais simples e um custo relativamente menor que outras formas farmacêuticas de liberação modificada. Entretanto, essas matrizes, que são do tipo intumescíveis, liberam o fármaco por um mecanismo não tão simples, que envolve difusão e erosão, e que será influenciado pela solubilidade do fármaco, pela porosidade do sistema, pelo peso molecular do derivado escolhido, entre outros fatores (LOPES et al., 2005). Ainda, a HPMC apresenta propriedades bioadesivas, e sua adesão à mucosa do trato gastrointestinal não pode ser desconsiderada (MINGHETTI et al., 1998; MIYAZAKI et al., 2000). Neste contexto, a manipulação deste tipo de matriz requer um acompanhamento lote-a-lote do perfil de liberação *in vitro*, sem garantias de que este irá predizer o comportamento *in vivo*.

Os mesmos autores (Lamolha e colaboradores, 2008) já haviam avaliado a possibilidade da utilização do polietilenoglicol, excipiente semi-sólido, em cápsulas de gelatina dura para aumentar a taxa de dissolução de fármacos de baixa solubilidade, além de analisar a viabilidade da manipulação dessas cápsulas em escala magistral. Os resultados mostraram que as cápsulas contendo mistura de polietilenoglicol 1500 e 4000 apresentaram valores de dissolução significativamente superiores aos outros excipientes testados. A partir dos resultados observados, os autores recomendam que haja critérios na escolha dos excipientes selecionados e a necessidade de realização de estudos complementares, que são ainda muito pouco realizados na área magistral. Cabe ressaltar que o polietilenoglicol é um inibidor conhecido da glicoproteína P. Esta proteína é expressa na superfície celular de vários órgãos (como intestino, rim, fígado) e funciona como uma bomba de efluxo, modulando a absorção e distribuição de fármacos pelo corpo. No caso de inibição desta proteína, pode ocorrer um aumento da absorção de fármacos ao nível do lúmen intestinal e diminuição de sua depuração, podendo aumentar os níveis de concentração plasmática e toxicidade do fármaco (OGA et al., 2003; CORNAIREA et al., 2004; SOUZA et al., 2007; WERLE, 2008; TOZER, 2009).

5) CONCLUSÃO

As cápsulas gastro-resistentes ou de liberação entérica são as formas orais de liberação modificada mais frequentemente preparadas em farmácias magistrais (MENDONÇA, 2010). O revestimento entérico destas cápsulas torna-se, muitas vezes, necessário na manipulação de fármacos que necessitam de uma proteção contra o suco gástrico para obter uma ação farmacológica eficiente, assim como para evitar alguns efeitos adversos. Embora diversos estudos indiquem a possibilidade de obtenção de cápsulas gastro-resistentes, especialmente com o uso de polímeros como os derivados

de metacrilatos e acetofalato de celulose, há muitas dificuldades na obtenção em escala magistral de revestimentos estáveis e que garantam realmente uma liberação retardada do fármaco.

Ainda no que se refere ao uso de matrizes poliméricas no interior das cápsulas, embora os trabalhos encontrados indiquem sucesso no prolongamento ou no aumento da velocidade da liberação de fármacos *in vitro*, seu uso se mostra ainda mais complexo, visto que os mecanismos de liberação dependem de diversos fatores. Isto torna cada formulação particular e carente de estudos que demonstrem a reprodutibilidade dos resultados *in vitro* para diferentes lotes. Também são formulações que mereceriam uma avaliação do perfil de liberação *in vivo*, já que nem sempre o desempenho da formulação no organismo pode ser previsto por testes *in vitro*, mas isso seria inviável ao setor magistral.

Portanto, conclui-se que o revestimento gastro-resistente de cápsulas de gelatina em farmácia magistral não é adequado, devido às várias dificuldades já citadas, além da falta de realização de testes de controle de qualidade para cada lote produzido pelas Farmácias.

6) REFERÊNCIAS

AGOSTINHO, B.T.; DOMINGUES, G.A. Avaliação da gastro-resistência de cápsulas em farmácias magistrais no município de Votuporanga, SP. **Infarma**, Conselho Federal de Farmácia, v.21, nº 11/12, p. 29-36, 2009.

ALLEN Jr., L.V.; POPOVICH, N.G., ANSEL, H.C (Ed). **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8ed, Porto Alegre: Artmed, 2007.

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

AULTON, M. E. (Ed). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

CHARMAN, S.A.; CHARMAN, W.N. **Oral modified-release delivery systems**. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S., (Ed). Modified-release drug delivery technology. Nova York: Marcel Dekker, 2002. cap.1, p.1-10.

COLLETT, J; MORETON, C. **Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada**. In: AULTON, M. E. (Ed). Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.20, p.299-31.

CORNAIREA, G.; WOODLEYA, J.; HERMANNB, P.; CLOARECB, A.; ARELLANO, C.; HOUINA, G. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. **Int. J. Pharm.** v. 278, p. 119-131, 2004.

CORTEZ, P.A.M.; FERRARI, G.F. A importância do revestimento entérico em cápsulas de diclofenaco de sódio. **Uningá Review**. Abr. n. 03. p. 05-16, 2010.

DRCaps™. Cápsulas especiais. Disponível em <http://www.fagron.com.br/Content/fm/Docs/Home/InfoMagistral/news%20combinado%20capsulas.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2012.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5 ed. Brasília: ANVISA, 2010. V.1

FERREIRA, A.O. Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica. **Dissertação de Mestrado**, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.

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

GENNARO, A.R (Ed.). **Remington: the science and practice of Pharmacy**. 20.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. (Ed). **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LAMOLHA, M.A.; SENNA, L.A.; SANTOS, A.C.S.; LAPORTE, R.S.; SHIROMA, F.C.F.; SOUZA, T.M.; PRADO, K.P.; FIGUEIREDO, I.O. Vantagens da utilização de excipiente semi-sólido na manipulação de fármacos de classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica. **Revista Anfarmag**, n. 75, p. 2-12, 2008.

LAMOLHA, M.A.; SENNA, L.A.; RIBEIRO, R.B.; REIS, A.P.F. Manipulação e avaliação de cápsulas de liberação modificada contendo diclofenaco de sódio. **Revista Técnica do Farmacêutico**, São Paulo: ANFARMAG, v. 2, n. 11, p. 14-20, mar./abr. 2011.

LIBERAL, J.P.M. Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais de dupla camada contendo paracetamol. **Dissertação de Mestrado**, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2008.

LOPES C.M.; LOBO J.M.S.; COSTA P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, 41, p. 143-154, 2005.

MARQUES-MARINHO, F.D.; VIANNA-SOARES, C.D.; CARMO, V.A.S.; CAMPOS, L.M.M. Avaliação da qualidade de pantoprazol cápsulas manipuladas gastro-resistentes. **Lat. Am. J. Pharm.** v. 28, n. 6, p. 899-906, 2009.

MENDONÇA, C.F.V. Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado a cápsulas de gelatina dura gastro-resistentes em escala magistral. **Dissertação de Mestrado**, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, São Paulo, 2010.

MINGHETTI, P., COLOMBO, A., MONTANARI, L., GAETA, G.M., GOMBOS, F. Buccoadhesive slow-release tablets of acitretin: design and in vivo evaluation. **Int. J. Pharm.** 169, 195–202, 1998.

MIYAZAKI, S.; KAWASAKI, N.; NAKAMURA, T.; IWATSU, M.; HAYASHI, T.; HOU, W.-T.; ATTWOOD, D. Oral mucosal bioadhesive tablets of pectin and HPMC: in vitro and in vivo evaluation. **Int. J. Pharm.** 204, 127–132, 2000.

OGA, S.; YASAKA, W.J.; JEN, L.H.. A importância da glicoproteína P (P-gp) e dos polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATP) nas interações medicamentosas. **Rev. Bras. Med.** 60 (3), 121-130, 2003.

PEZINNI B.R.; SILVA M.A.S.; FERRAZ H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** 43, p.491-502, 2007.

PINHEIRO, V.A.; KANEKO, T.M.; VELASCO, M.V.R.; CONSIGLIERI, V.O. Development and in vitro evaluation of extended-release theophylline matrix capsules. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, vol. 43, n. 2, abr./jun., 2007.

PINNA, M.E.; SOUSA, A.T.; BROJO, A.P. Enteric coating of hard gelatin capsules. Part 1. Application of hydroalcoholic solutions of formaldehyde in preparation of gastro-resistant capsules. **Int. J. Pharm.**, 133, p. 139-148, 1996.

RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S., (Ed). **Modified-release drug delivery technology**. Nova York: Marcel Dekker, 2002.

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.

SANTOS, L. Preparação e avaliação de cápsulas gastro-resistentes de diclofenaco de sódio. **Dissertação de Mestrado**, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

SANTOS, L.; GUTERRES, S.S.; BERGOLD, A.M. Preparação e avaliação de cápsulas gastro-resistentes de diclofenaco de sódio. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 26, n. 3, p. 355-361, 2007.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, v. 43, n. 4, out./dez., 2007.

TONDO FILHO, V.J.. Desenvolvimento de minicomprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol. **Dissertação de Mestrado**, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, 2011.

TOZER, T.N. **Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica**: as bases quantitativas da terapia farmacológica. Porto Alegre: Artmed, 2009. 336p.:il.

WERLE, M. Natural and Synthetic Polymers as Inhibitors of Drug Efflux Pumps.

Pharm. Res., v. 25, n. 3, March 2008.