

AVALIAÇÃO DA GASTRORRESISTÊNCIA DE CÁPSULAS MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO MUNICÍPIO DE VOTUPORANGA, SP

BRUNO TRAZZI AGOSTINHO
GISELE AGOSTINHO DOMINGUES

Centro Universitário de Votuporanga, Unifev, Votuporanga, SP.

Autor responsável: G.A.Domingues. E-mail: gi_domingues5@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Inúmeros fatores podem influenciar na concentração e no tempo gasto pelo fármaco para alcançar a circulação sanguínea depois da administração, por outras vias, que não a intravenosa. Dentre estes fatores encontram-se os que dependem das propriedades físico-químicas do fármaco, dos processos de fabricação do medicamento, da forma farmacêutica, e das características particulares dos pacientes. Além disso, quadros como a ansiedade, estresse, ingestão concomitante de alimentos e interação com outros fármacos podem também interferir (SILVA, 1998).

Funções motoras do sistema digestório

O sistema digestório é constituído por dois grupos de órgãos: o trato gastrointestinal ou canal alimentar, que é um tubo contínuo composto por estruturas (boca, faringe, esôfago, estômago, duodeno, jejuno, íleo, cólon, reto e o ânus) que se estendem através da cavidade ventral; e os órgãos digestórios acessórios que são: os dentes, que auxiliam no rompimento físico do alimento; a língua que auxilia no processo de mastigação e deglutição e os demais órgãos (glândulas salivares, fígado, vesícula biliar e o pâncreas) que não entram em contato direto com o alimento e têm por função produzir ou armazenar secreções que passam para o trato gastrointestinal (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

Estes dois grupos de órgãos (trato gastrointestinal e órgãos digestórios acessórios) são responsáveis por seis funções fisiológicas do sistema gastrointestinal que são: ingestão, secreção, motilidade, digestão, absorção e defecação (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

INGESTÃO: processo que envolve a ingestão de alimentos na boca, ou seja, ato de comer. (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

SECREÇÃO: processo pelo qual as glândulas associadas ao tubo gastrointestinal secretam cerca de sete litros de água, ácidos, tampões e enzimas no lúmen do trato gastrointestinal (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

MOTILIDADE: processo de contração e relaxamento alternados do músculo liso nas paredes do trato gastrointestinal que mistura as secreções e o alimento e os impulsiona ao longo de toda extensão do trato, na direção anterógrada (para adiante), isto é, afastando – se da boca em direção ao ânus. Entretanto, pode ocorrer propulsão retrógrada (para trás), como ocorre no vômito (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

DIGESTÃO: processo que decompõe o alimento em pequenas partículas e subdivide – se em digestão mecânica e química. Na digestão mecânica os dentes cortam e trituram o alimento antes de ser deglutido e então os músculos lisos do estômago e do intestino delgado misturam o alimento, resultando na dissolução e mistura total das moléculas do alimento com as enzimas digestivas. Na digestão química os alimentos são subdivididos em moléculas menores pela hidrólise, de lipídeo, carboidrato grande, proteína e as moléculas de ácido nucléico para que possam ser absorvidos através da parede do tubo gastrointestinal, porém, algumas substâncias no alimento podem ser absorvidas sem digestão química, incluindo aminoácidos, colesterol, glicose, vitaminas, minerais e água (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

ABSORÇÃO: os líquidos secretados, as moléculas pequenas e íons que são produtos da digestão são absorvidos pelas células que revestem o lúmen do trato gastrointestinal, por transporte ativo ou difusão passiva, atingindo o sangue, linfa, migrando para células de todo o corpo (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

DEFECAÇÃO: resíduos, substâncias indigeríveis, bactérias, células desprendidas do revestimento gas-

trintestinal e materiais digeridos que deixaram de ser absorvidos são eliminados através do ânus (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

Absorção de fármacos no trato gastrointestinal

Para que o fármaco seja absorvido, ele deve chegar ao local de ação e interagir de alguma maneira com o tecido alvo. Dependendo da via de administração, estes processos ocorrem em diferentes velocidades. A escolha da via irá depender dos objetivos terapêuticos, como um efeito rápido, longo, intenso e de curta ou longa duração (KALANT; ROSCHEAU, 1991).

Um dos locais de absorção é o trato gastrointestinal que inclui a mucosa bucal, mucosa gástrica, mucosa do intestino delgado e a mucosa retal (KALANT; ROSCHEAU, 1991).

Mucosa Bucal (Sublingual): apesar da área de superfície disponível ser pequena, a absorção pela mucosa oral tem significado útil quando há necessidade de resposta rápida, especialmente na zona sublingual, na base da língua e parede interna das bochechas. Esta absorção é facilitada pela existência de epitélio estratificado pavimentoso, não queratinizado, e pela rica vascularização (GOODMAN; GILMAN, 2003).

Mucosa Gástrica: o epitélio do estômago é revestido por uma espessa camada de muco e sua área de superfície é pequena, conseqüentemente a taxa de absorção de um fármaco será menor em relação ao intestino. O esvaziamento gástrico pode variar por um período de um minuto a quatro horas, ou mais. Portanto, qualquer fator que interfira no esvaziamento gástrico (atividade física, posição do corpo, volume, viscosidade, natureza do conteúdo gástrico e características físico – químicas das drogas), poderá acelerar ou retardar a taxa de absorção do fármaco (SILVA, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2003).

Fármacos que sofrem alteração pelo suco gástrico e não podem ser absorvidos pelo estômago, ou que provocam irritações ao mesmo, devem possuir um revestimento impedindo o contato da droga com o estômago (SILVA, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2003).

Mucosa do Intestino Delgado: constitui a principal e mais extensa superfície de absorção do trato gastrointestinal. O epitélio do intestino delgado pode aumentar a superfície de absorção até cerca de 200m² com suas dobras e vilosidades; o pH deste pode variar dependendo das regiões em que se encontra: no duodeno próximo do estômago, permanece ácido entre 4 e 5; do começo do intestino delgado até o fim do intestino grosso, pode variar de levemente ácido a levemente alcalino, podendo ainda variar de um maior estímulo das secreções alcalinas do pâncreas, bile e intestino (SILVA, 1998).

Mucosa Retal: os fármacos não são absorvidos no intestino delgado podem ser absorvidas durante a sua

passagem para fora do corpo, ainda que a função do cólon não seja a absorção. A mucosa retal, entretanto, pode tornar – se superfície de absorção de drogas através dos supositórios em pacientes em que a via oral não é indicada, por apresentar inconsciência ou quando há vômitos e em casos especiais em se tratando de crianças. A droga absorvida por essa via passará cerca de 50% pelo fígado, de modo que o potencial do metabolismo hepático de primeira passagem é menor do que na dose oral. A absorção retal muitas vezes é incompleta e irregular e muitos fármacos causam irritação nesta mucosa (SILVA, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2003).

Cápsulas Medicamentosas

Forma farmacêutica sólida formada por um invólucro solúvel, duro ou mole, que contém a substância ativa e os excipientes. Geralmente é formado por gelatina, podendo ser de amido ou outras substâncias. O invólucro da cápsula oferece certa proteção aos agentes externos, facilidade na administração, e devido à sua alta solubilidade e digestibilidade no organismo liberam rapidamente o conteúdo interno. (ANVISA, 2007; FCF, 2008).

De acordo com seu conteúdo, método de fabricação e fins terapêuticos, quando administrados por via oral, as cápsulas oferecem algumas propriedades particulares. A partir destes aspectos, estas podem se distinguir em várias categorias: cápsulas duras, cápsulas moles, cápsulas de liberação modificada e cápsulas gastroresistentes (ANVISA, 2007; INFARMED, 2002).

Cápsulas Duras: são cápsulas constituídas por duas seções cilíndricas pré-fabricadas sendo estas, o corpo e a tampa, cujas extremidades são arredondadas onde se encaixam. Essas cápsulas podem conter uma ou mais substâncias ativas, geralmente sólidas, pulverulentas ou granuladas. O princípio ativo é veiculado com excipientes que conferem preenchimento de espaços e consistência (diluente) e promovem o deslizamento do pó ou granulado nas paredes das cápsulas (lubrificantes). O enchimento destas cápsulas quando produzidas em pequenas quantidades, em escala laboratorial ou em farmácias, podem ser feitas de forma manual ou semi – automática; já as fabricadas em escala industrial, onde necessitam de quantidades superiores, o enchimento é feito de forma automática (ANVISA, 2007; INFARMED, 2002).

Cápsulas Moles: são constituídas por um invólucro de gelatina, mais maleável do que as cápsulas duras, normalmente preenchidas por líquidos ou semi – sólidos, podendo também conter pós e outros sólidos secos, e possuem formas variadas. Estas apresentam maior quantidade de glicerina, em detrimento da gelatina em relação às cápsulas duras, o que confere a esta maior flexibilidade. O invólucro é mais espesso e é formado, enchido e fechado

durante um único ciclo de fabricação. (ANVISA, 2007; INFARMED, 2002).

Cápsulas de Liberação Modificada: Podem ser cápsulas duras ou moles, cujo conteúdo ou invólucro, ou os dois, apresentem em sua composição substâncias auxiliares especiais ou em sua técnica de fabricação, fases distintas, destinadas a modificarem a velocidade e o lugar de liberação dos princípios ativos (LE HIR, 1997).

Cápsulas Gastrorresistentes: São obtidas através da aplicação de um revestimento gastrorresistente nas paredes externas das cápsulas duras ou moles ou, enchendo as cápsulas com granulados ou partículas que já se encontram revestidas (ANSEL; ALLEN JUNIOR, 2000).

As substâncias utilizadas para o revestimento devem ser atóxicas e não possuírem atividade fisiológica. Os medicamentos quando ingeridos passam por alterações de pH (saliva pH 6 – 7; estômago pH 0,9 – 1,6; intestino pH < 8,3), até chegarem ao local de absorção. O planejamento dos revestimentos gastrorresistentes baseia-se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até o intestino, sendo esta gastrorresistente e enterossolúvel (PRISTA, 1996).

Revestimento Gastrorresistente

O revestimento consiste em envolver a cápsula com filme de material gastrorresistente (exemplo: acetofalato de celulose, acetofalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros acrílicos como Eudragit® L e Eudragit® S), uniforme de natureza frequentemente polimérica. Esses polímeros gastrorresistentes, devido à natureza aniônica, os tornam insolúveis em pH ácido, dando a gastrorresistência ao material revestido. Com a mudança de pH para valores superiores a 5,5 estes grupos ficam ionizados por neutralização e tornam-se solúvel no meio (FERREIRA, 2008).

Processos de revestimentos empregados em farmácia magistral:

Formilação: Consiste no tratamento das paredes das cápsulas por agentes desnaturantes pela reação do formol, sais de ferro ou de cromo com as funções amina primária da lisina e arginina que fazem parte da sua composição, formando ligações cruzadas entre os resíduos da gelatina. Na prática, apenas o processo que utiliza o formol se impôs, a princípio usavam-se soluções de formaldeído bastante concentradas, mas esta técnica originava um endurecimento dos invólucros gelatinosos, o que resultava em tempos de desagregação constantes e muito elevados. Por este motivo utilizavam-se geralmente soluções alcoólicas de formol de 1 – 5%. O processo de formilação de cápsulas gelatinosas consiste da imersão das cápsulas em soluções alcoólicas

de formol em concentrações variadas de 15 – 20 minutos, seguidos de uma secagem a 37°C por 30 minutos e duas posteriores lavagens com solução alcoólica (a primeira com etanol a 75% por 15 minutos e a segunda com etanol a 95% por 30 minutos), deixar secar por 16 horas a 37°C, e finalmente soldar a linha de união dos hemi – receptáculos com solução alcoólica de goma laca (PRISTA, 1996).

Revestimento com Goma Laca: obtida da purificação da secreção resinosa do inseto *Laccifer (Tachardia)*, *Lacca Kerr* (Homóptera, Coccidae). Disponível na forma de flocos ou em pó insípido com leve odor ou inodoro (ANFARMAG, 2002).

É uma das substâncias mais utilizadas e uma das dificuldades do seu uso consiste na falta de elasticidade e de aderência, as quais podem alterar por adição de corpos gordos. No estado seco perde, rapidamente, cerca de 50% das suas propriedades gastrintestinais, aconselha-se a conservá-la em solução (PRISTA, 1996).

O processo de revestimento com goma laca consiste em atomizar (vaporizar) a solução sobre as cápsulas (ANFARMAG, 2002).

Revestimento com Acetofalato de Celulose: É um éster da celulose, onde algumas hidroxilas alcoólicas permanecem livres, outros são acetilados e outros são esterificados pelo ácido ftálico. O segundo grupo carboxílico deste ácido quando livre, pode formar sais. É um agente formador de filme com concentrações usuais de 3 – 9% do peso do núcleo, necessitando de adição de plastificantes de 1 – 20%, impedindo o aparecimento de fendas no filme aplicado nas cápsulas o que dá a esta substância as características da gastrorresistência. Apresenta-se praticamente insolúvel na água em meio ácido, insolúvel no álcool, metanol e clorofórmio, solúvel em meio alcalino, acetona, acetato de etila, em misturas com partes iguais de acetato de etila e isopropanol (LE HIR, 1997; ANFARMAG, 2002).

A técnica de aplicação das soluções de acetofalato de celulose consiste em lançar a solução sobre as cápsulas, por atomização ou por processo de imersão (mergulho). A atomização é realizada com aplicação da solução de acetofalato de celulose sobre as cápsulas a frio na bacia de drageificação, são necessárias de 20 – 30 aplicações com um intervalo de tempo superior a 5 – 6 minutos, afim, de acelerar a evaporação de solvente é conveniente dispor de um aspirador de ar. Já o processo de imersão, consiste em imergir as cápsulas quatro vezes na solução de revestimento (meio viscoso), utilizando-se pinças ou metade de cápsulas fixadas a um disco rotatório, onde cada cápsula é mergulhada na solução do filme, alternando com secagem a cada aplicação (PRISTA, 1996; ANFARMAG, 2002).

Revestimento com ácido Abiético: Este composto, só ou associado aos seus ésteres, ácidos graxos e ácidos benzóicos tem sido usado como revestimento gastrorresistentes. A associação do ácido abiético com o ácido anidromaléico é promissor no revestimento gastrorresistente. O anidro maléico tem sido combinado com vários produtos (estireno, anidrido ftálico, ácido esteárico, etc.), obtendo – se polímeros de condensação como propriedades gastrorresistentes (PRISTA, 1996).

Revestimento com Polímeros Sintéticos: Entre os mais utilizados estão as resinas vinílicas e acrílicas sintéticas, sendo estas mais utilizadas para revestimento de grânulos. Um desses produtos é designado por Eudragit® L um verniz insolúvel em meio ácido mais facilmente solúvel em pH neutro, que do ponto de vista químico é um polímero acrílico com radical carboxila. Outro polímero é o Eudragit® S que, só se dissolve em meio alcalino. Para aplicação destes revestimentos procede – se o mesmo método do acetofalato de celulose. Normalmente emprega – se a solução de Eudragit® numa proporção de 16g para cada 100 kg de cápsulas, já revestidas com uma camada de açúcar. A preparação tem que ser repetida até que se aplique 20 – 60 camadas do verniz protetor, sendo suficiente de 30 – 50 camadas (PRISTA, 1996).

Fatores que interferem na qualidade do filme e medidas para solucioná-los

- Amolecimento e pegajosidade durante aplicação de revestimento aquoso devido solubilização. Após secagem a cápsula se torna quebradiça. Este problema pode ser minimizado com pré – revestimento da cápsula com polímeros como hidroxipropilmetilcelulose, apavidona e o Eudragit® E;

- Insuficiência de adesão do filme com descamação do revestimento, devido à lisa superfície de baixa fixação. Influencia da umidade faz com que os filmes e as paredes da cápsula intumescam e que o revestimento se destaque. A solução é usar uma maior concentração de plastificante na solução de revestimento ou com pré – revestimento com polímeros não pH dependentes ou com solução hidroalcoólica ou emulsão de revestimento hidratada com baixo teor de solvente ou adição de polietilenoglicol;

- Formação de fissuras no filme de revestimento. A utilização de maior concentração de plastificantes faz com que os filmes fiquem mais flexíveis;

- Abertura das cápsulas devido ao movimento da máquina de revestimento. Utilizar cápsulas gelatinosas duras com bom fechamento ou selar as cápsulas;

- Formação de fissura 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 selagem da junção pode evitar este problema com aplicação de: solução aquosa aquecida de gelatina á 10%, umedecimento da parede interna da tampa antes do fechamento com solução hidroalcoólica, solução com polímero de revestimento, adição de 0,2 – 0,3% de dióxido de silício coloidal á solução de revestimento, uso de maior concentração de plastificantes;

- Alteração da estabilidade do ativo sensível à umidade por uso de revestimentos aquosos ou solventes não totalmente anidros. Para prevenir este problema é recomendável o uso de solventes anidros;

- Perda da aparência atrativa e brilho da cápsula devido á formação de filme não transparente ou translúcido. Para solução deste problema deve – se evitar o uso de agente opacificante. A uniformidade do filme, o agente plastificante e o sistema solvente da solução de revestimento podem determinar a transparência do filme de revestimento (FERREIRA, 2008).

Controle de qualidade de cápsulas gastrorresistentes

As monografias farmacopéicas estabelecem as especificações quanto aos ensaios realizados em cápsulas gastrorresistentes, assegurando uma qualidade mínima do produto. Entre os ensaios para avaliação destas cápsulas destacam-se as propriedades organolépticas (uniformidade e integridade do filme, cor ou consistência da cápsula), desintegração e dissolução, sendo os dois últimos mais importantes para avaliação de formas farmacêuticas sólidas orais com revestimento entérico (ANFARMAG, 2002; FERREIRA, 2008).

Teste de Desintegração para Cápsula de Liberação Entérica: Para que o princípio ativo fique totalmente disponível para absorção e se torne apto a desempenhar a ação farmacológica desejada, a cápsula deve desintegrar – se liberando o fármaco nos fluidos gastrintestinais para que seja submetido à dissolução (FERREIRA, 2008).

Teste de Dissolução para Cápsula de Liberação Entérica: O teste de dissolução determina a porcentagem de princípio ativo liberado no meio de dissolução dentro do tempo estabelecido na monografia do produto, quando o mesmo é submetido à ação de um dissolutor, sob condições experimentais já estabelecidas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998; FERREIRA, 2008).

METODOLOGIA

Em primeiro momento, utilizou – se estudo teórico, através de revisão bibliográfica em livros, artigos científicos, internet, apostilas e monografias relacionados ao tema, procedendo-se desta maneira até a conclusão deste trabalho.

Foi elaborado e aplicado um questionário nas farmácias magistrais do município de Votuporanga com o objetivo de coletar dados referentes às cápsulas gastroresistentes, contendo as principais informações necessárias ao desenvolvimento deste projeto e conhecimento da prática de cada farmácia em relação aos revestimentos aplicados às cápsulas e junto a este questionário foi anexado um termo de consentimento, o qual tinha por objetivo esclarecer ao entrevistado qualquer dúvida em relação ao trabalho desenvolvido. Este questionário foi utilizado como instrumento de pesquisa exploratória e descritiva, contendo em sua estrutura cinco questões, sendo estas abertas e fechadas com abordagens qualitativas e quantitativas. Posteriormente foram prescritas, por um gastroenterologista, receitas contendo a prescrição de cápsulas revestidas de diclofenaco de sódio 50mg, sendo este um dos antiinflamatórios não-esteróide mais usado no mundo, porém as incidências de efeitos colaterais atingem cerca de 20% dos pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados ao trato gastrointestinal e incluem sangramento, ulceração ou perfuração da parede intestinal. Assim como o diclofenaco de sódio outros fármacos necessitam do emprego de substâncias capazes de protegê-los para não serem liberados diretamente no suco gástrico, por diferentes fatores: irritação gástrica, produção de efeito emético, degradação do fármaco, o fármaco deve produzir seu efeito no duodeno e jejuno, entre outros fatores (SANTOS; GUTERRES; BERGOLD, 2007; SILVA, 1998).

As prescrições foram levadas às farmácias que alegaram revestir estas cápsulas, e após serem manipuladas analisou-se a gastro-resistência "*in vitro*" das mesmas, simulando a fisiologia gastrointestinal, segundo a Farmacopéia Portuguesa V utilizada como referência. Para a realização do teste foram utilizados equipamentos e materiais como: agitador magnético modelo TE – 085 com aquecedor, banho – maria, peixinho, béquer, ácido clorídrico (HCl) 0,1N, tampão fosfato pH 6,8, termômetro, pinça, papel indicador universal de pH, cronômetro e amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio revestidas adquiridas nas farmácias magistrais. A princípio foram testadas dez cápsulas de cada farmácia magistral, onde o teste é realizado cápsula por cápsula. Os tempos de desintegração de cada cápsula foram monitorados com auxílio de um cronômetro. Os ensaios foram realizados segundo a Farmacopéia Portuguesa V em duas etapas: a primeira etapa consiste em emergir a cápsula em um béquer sobre uma placa com aquecimento e agitação magnética contendo 200ml de meio gástrico simulado (HCl 0,1N) por 02 horas, a 37°C com constante agitação; nesta etapa a cápsula não deverá apresentar nenhum sinal de desintegração; findo esse tempo inicia-se a segunda etapa, em que a cápsula que não sofreu alteração em meio ácido deverá

ser transferida, com auxílio de uma pinça, do meio ácido para um béquer contendo 200mL de meio entérico simulado (tampão fosfato pH 6,8), com temperatura e agitação iguais à da primeira etapa, e neste meio deverá sofrer total desintegração em tempo máximo de 01 hora. Para confirmação dos resultados obtidos nos primeiros lotes testados de cada uma das farmácias, foram adquiridos novos lotes contendo a mesma prescrição, onde repetiu-se os procedimentos descritos anteriormente para realização do teste de desintegração.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No início deste trabalho foram aplicados um total de nove questionários nas farmácias magistrais do município de Votuporanga. Dentre as farmácias pesquisadas, duas responderam ao questionário completamente afirmando fazer o revestimento entérico; uma delas respondeu apenas que manipulava cápsulas revestidas, mas não revelou quais substâncias eram utilizadas para este revestimento, alegando ser sigilo de laboratório da farmácia. Três farmácias responderam que não manipulavam cápsulas revestidas. As outras três farmácias pesquisadas não quiseram responder ao questionário por falta de tempo devido a movimento excessivo no estabelecimento e/ou por mudanças no laboratório devido a exigências da Vigilância Sanitária, porém disseram manipular cápsulas revestidas. Ao término da aplicação dos questionários, a pedido dos autores deste trabalho, foram prescritas por um gastroenterologista seis receitas contendo a seguinte prescrição: paciente X, manipular 15 cápsulas revestidas de Diclofenaco sódico 50mg e com a seguinte posologia: tomar uma cápsula de oito em oito horas. Estas prescrições foram levadas às farmácias que disseram manipular cápsulas revestidas e feito os pedidos para manipulação das mesmas. Quando apresentada a receita, algumas farmácias magistrais que responderam ao questionário aplicado que manipulavam cápsulas revestidas alegaram no presente momento não revestir cápsulas na farmácia, outras tentaram aviar a receita, dizendo manipular e quando indagados se estas eram mesmo revestidas estes disseram que não, e foi pedido desculpas pela falta de atenção; outras afirmaram não manipular e que este tipo de medicamento revestido só era possível industrializado e comercializado apenas em drogarias e não em farmácias magistrais. Uma das farmácias magistrais que disse manipular cápsulas revestidas, quando apresentada a receita à recepcionista, esta consultou a farmacêutica se o medicamento era manipulado e esta confirmou a manipulação do mesmo. Quando submetidas ao teste de desintegração, dez das quinze cápsulas compradas foram testadas confirmando a não presença do revestimento entérico, pois se desintegra-

ram em menos de dois minutos em meio ácido (HCl 0,1N), e de acordo com a Monografia Farmacopéica Portuguesa V utilizada como referência, estas cápsulas não devem se desintegrar em meio ácido em menos de duas horas. As outras duas farmácias magistrais que seguem identificadas como A e B foram aquelas que responderam ao questionário completamente e que afirmaram revestir as cápsulas e quando levadas as receitas para manipulação estas aviaram as receitas explicando o porquê do custo ser maior em relação às outras cápsulas, ou seja, as não revestidas.

A farmácia magistral A utiliza como solução para revestimento uma mistura composta pela seguinte fórmula:

Acetofalato de celulose	8%
Propileno	3%
Span	4%
Álcool 96°	45%
Acetona	q.s.p

De acordo, com o farmacêutico responsável por responder ao questionário da farmácia A, após o preparo desta solução, as cápsulas devem ser imersas nesta solução por cinco vezes, alternando com secagem em uma peneira, ficando quinze segundos imergidos e quinze segundos secando a temperatura ambiente e assim por diante. A farmácia afirmou não realizar o controle de qualidade destas cápsulas alegando que o revestimento acima é comprovadamente eficaz devido a alguns estudos realizados, mas não foram citados no questionário. As cápsulas testadas desta farmácia apresentaram os resultados descritos na tabela a seguir:

Tabela II. cápsulas revestidas pela farmácia magistral A (lote 1).

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1N)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 19' : 01"	
2	02 : 00' : 00"	00 : 08' : 28"
3	02 : 00' : 00"	00 : 00' : 22"
4	00 : 11' : 02"	
5	00 : 13' : 18"	
6	01 : 45' : 56"	
7	02 : 00' : 00"	00 : 04' : 02"
8	00 : 23' : 00"	
9	02 : 00' : 00"	00 : 03' : 21"
10	02 : 00' : 00"	00 : 05' : 37"

Das dez cápsulas testadas do lote 1, apenas 50% (5 cápsulas) resistiram ao teste de desintegração em meio ácido (HCl 0,1 M), sendo que os outros 50% não resistiram ao tempo descrito pela Farmacopéia Portuguesa V, desintegrando – se em menos de duas horas. Para esclarecimento de possíveis dúvidas quanto à qualidade do revestimento fornecido, foi adquirido um novo lote do mesmo medicamento manipulado pela mesma farmácia em questão, e testadas mais dez cápsulas, adquirindo novos resultados listados na tabela abaixo:

Tabela III. Cápsulas revestidas pela farmácia magistral A (lote 2):

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1N)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 13' : 14"	
2	00 : 04' : 37"	
3	00 : 07' : 38"	
4	00 : 04' : 55"	
5	00 : 04' : 43"	
6	00 : 07' : 20"	
7	00 : 01' : 29"	
8	00 : 02' : 22"	
9	00 : 02' : 40"	
10	00 : 03' : 45"	

Os resultados obtidos neste segundo lote, confirmaram a não eficácia do revestimento entérico aplicado pela farmácia A, onde 100% das cápsulas testadas foram reprovadas no teste de desintegração realizado, não alcançando os resultados esperados e não estando de acordo com a Farmacopéia Portuguesa V. Mostrando a necessidade de validação dos revestimentos por meio de estudos e controle de qualidade de no mínimo uma fórmula a cada dois meses, como especifica a RDC 87 de 21 de novembro de 2008, que entrou em vigor na data de sua publicação (AN-VISA, 2008).

Já a farmácia magistral B utiliza como solução para revestimento a seguinte fórmula:

Acetofalato de celulose	8%
Óleo de rícino	4%
Acetona	88%
Total	100%

Na farmácia magistral B, o farmacêutico responsável relatou no questionário que após a preparação desta solução as cápsulas são imersas durante trinta segundos nesta solução e são passadas por um tamis, onde o excesso do líquido é escoado e ficam somente as cápsulas, em seguida são colocadas sob uma bandeja forrada com papel manteiga e mexidas com o auxílio de um bastão de vidro, não permitindo que estas fiquem aderidas umas as outras, pois podem romper o revestimento aplicado. Após quatro minutos de secagem o processo é repetido por mais quatro vezes, sendo que na segunda e na quarta vez usa-se no processo de secagem um soprador de ar frio, onde o revestimento adere melhor à cápsula dando-lhe uma melhor aparência; por fim as cápsulas são levadas durante trinta minutos para a máquina de secagem de revestimento. A farmácia em questão realiza controle de qualidade destas cápsulas segundo Ferreira (2008) e julga o revestimento eficaz.

As cápsulas testadas manipuladas por esta farmácia apresentaram os seguintes resultados descritos na tabela abaixo:

Tabela IV. Cápsulas revestidas pela farmácia magistral B (lote 1).

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1N)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 13' : 00"	
2	00 : 02' : 32"	
3	01 : 28' : 13"	
4	00 : 11' : 09"	
5	00 : 16' : 37"	
6	00 : 08' : 51"	
7	00 : 04' : 11"	
8	00 : 08' : 36"	
9	00 : 42' : 51"	
10	00 : 04' : 32"	

Os resultados obtidos no lote 1 não apresentaram valores aproximados de gastrorresistência exigidos pela Farmacopéia Portuguesa V, portanto o revestimento aplicado neste lote apresenta ineficiência por nenhuma cápsula resistir ao tempo mínimo proposto pela monografia de referência que é de duas horas. Sendo assim, foi adquirido um novo lote manipulado pela farmácia magistral em questão e observados novos resultados descritos pela tabela V a seguir:

Tabela V. Cápsulas revestidas pela farmácia magistral B (lote 2).

Cápsulas gastrorresistentes	Tempo de desintegração em meio ácido (HCl 0,1M)	Tempo de desintegração em meio básico (tampão fosfato pH 6,8)
1	00 : 05' : 00"	
2	00 : 07' : 00"	
3	00 : 02' : 57"	
4	00 : 03' : 46"	
5	00 : 01' : 11"	
6	00 : 02' : 33"	
7	00 : 02' : 49"	
8	00 : 06' : 34"	
9	00 : 03' : 57"	
10	00 : 04' : 34"	

Os tempos adquiridos por este novo lote sujeito ao teste de desintegração confirmaram que na farmácia magistral B, a solução de revestimento demonstrou não ser eficiente, pois nenhuma cápsula (100%) atingiu o tempo mínimo de duas horas descrito pela Farmacopéia Portuguesa V.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos não condizem com os padrões estabelecidos e são indicativos de que as farmácias de manipulação estão utilizando uma metodologia de revestimento entérico ineficaz em relação à funcionalidade proposta pela Farmacopéia Portuguesa V ou as formulações utilizadas como revestimento por estas farmácias necessitam de estudos e adaptações. As cápsulas revestidas com acetofalato de celulose (CAP) pelas farmácias magistrais avaliadas, forneceram cápsulas que não preencheram aos requisitos de gastrorresistência e enterossolubilidade, portanto a técnica de produção deve ser aprimorada, com validação de metodologia e realização de controle de qualidade validados. Ao contrário do que se espera hoje, a maioria dos estabelecimentos não cumprem as exigências impostas sobre a farmácia magistral, atuando o farmacêutico apenas na área de manipulação dos medicamentos deixando de lado o controle de qualidade das preparações acabadas, o que pode levar a uma ineficiência no tratamento ou até mesmo causando algum dano a saúde do paciente.

O controle de qualidade tanto de matérias-primas quanto de produtos acabados deverá ser mais rigoroso após a publicação da nova resolução do Conselho Federal de Farmácia, a RDC 87 de 21 de novembro de 2008, que entrou em vigor na data de sua publicação, e esperam-se que com isso haja uma maior exigência no cumprimento da lei e responsabilidade por parte dos estabelecimentos farmacêuticos com relação à qualidade dos medicamentos, evitando-se assim, fórmulas totalmente fora de padrão, como as analisadas por esse trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANFARMAG: Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais; FERREIRA, Anderson Oliveira. **Revestimento para liberação entérica**. Apostila. São Paulo, 2002. 60 p.
- ANSEL, Howard C.. ALLEN Jr., Loyd V.. POPOVICH, Nicholas G. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6ªed. São Paulo: Premier, 2003. 568p.
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 24 de Novembro de 2008. **Dispõe sobre Boas Práticas de Preparações de Medicamentos em farmácias**. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=1069:plenaria&catid=99:geral&Itemid=141. Acessado em: 13/01/09 às 14:22 hr.
- ANVISA: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Consulta Pública nº50, de 28 de maio de 2007. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/cp/cp%5b1862g-1-0%sd.pdf>. Acessado em 12/01/09 às 18:12hr.
- BARROSO, P. O; GONÇALVES, D.L.; SILVA, E.Mello; LOPES, M.L.S. **Verificação da capacidade de gastroresistência de cápsulas revestidas de diclofenaco de sódio industrializados**. Revista científica da Faminas, 2007. 87p.
- BERNE, R.M.; LEVY, M.W.; KOEPPEN, B.M.; STATION, B. **Fisiologia**. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1034p.
- Farmacopéia Brasileira, 4ªed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FARMACOPÉIA PORTUGUESA V. Ed oficial. Lisboa: imprensa nacional. Casa da moeda, 1992. Vol.1.
- FCF: **Faculdade de ciências farmacêuticas**. 2008. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/departamentos/fbf/disciplinas/farmacotecnica/capsulas1.htm>. Acessado em: 17/11/08 às 17:53hr.
- FERREIRA, A.O. **Guia Prático de farmácia magistral**. 3ªed. São Paulo, 2008. 409p.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ªed. New York: MCGRAW – HILL Book. 2003, 1647p.
- INFARMED; Farmacopéia Portuguesa VII. **Cápsulas**. Ministério da saúde, 2002. Disponível em: [http://pt.wikipedia.org/wiki/c%C3%A1psula_\(medicamento\)](http://pt.wikipedia.org/wiki/c%C3%A1psula_(medicamento)). Acessado em: 12/10/08 às 12:55hr.
- KALENT, H. ROSCHEAL, W.H.E. **Princípios de farmacologia médica**. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p.
- LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6ªed. São Paulo: Organização Andrei, 1997. 444p.
- PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R.. **Tecnologia farmacêutica**. 4ªed. Lisboa: Fundação Caloust Gulbenkion, 1996. 2257p.
- SANTOS, L.; GUTERRIS, S.S.; BERGOLD, A.M. **Preparação e avaliação de cápsulas gastroresistentes de diclofenaco de sódio**. Latin Am.J.Pharmacy, 2007. 355 – 361p.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1314p.
- TORTORA, G.J.; GRABOWSK, S.R. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 9ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1047p.