

## AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS INDUSTRIALIZADAS COM REVESTIMENTO ENTÉRICO DISPONÍVEIS PARA USO MAGISTRAL

### EVALUATION OF INDUSTRIALIZED CAPSULES WITH ENTERETIC COATING AVAILABLE FOR MAGISTRAL USE

<sup>1</sup>MANEA, Rodolfo Ricci; <sup>1</sup>MANEA, Rogerio Ricci; <sup>1</sup>GEMEINDER, José Lúcio Pádua;

<sup>1</sup>GEMEINDER, Adriana Carrer Stefanini

<sup>1</sup>Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

#### RESUMO

As farmácias magistrais resgatam a prática de preparar, conservar, manipular e dispensar, além de valorizar o prescritor. As cápsulas mais utilizadas por todo setor farmacêutico são as cápsulas duras gelatinosas e uma de suas desvantagens é a inativação de fármacos em meio ácido. Alguns fármacos podem irritar a mucosa gástrica ou só possuírem eficácia quando liberados em determinada região do intestino. Nesse sentido é necessário alterar o perfil de liberação da cápsula gelatinosa dura e um dos artifícios utilizados é o uso do revestimento entérico, obtido através de técnicas específicas para que resistam sem alteração à ação do suco gástrico. A cerca do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar o revestimento entérico de cápsulas industrializadas disponíveis para uso magistral. Foram adquiridas duas amostras de cápsulas gelatinosas duras com revestimento entérico, de tamanhos diferentes, produzidas industrialmente de tamanhos diferentes, em uma farmácia de manipulação da cidade de Ourinhos-SP. Foi observado as características macroscópicas, a uniformidade de peso para cápsulas duras e o teste de desintegração. As amostras apresentaram características de homogeneidade, um desvio padrão maior para as amostras de tamanho 00 e demonstraram resultados insatisfatórios quanto à gastro-resistência. Conclui-se que a falta da eficiência nestas cápsulas, pode levar o fármaco às alterações na sua biodisponibilidade, o que pode ocasionar uma baixa resposta terapêutica, além de aumentar as reações adversas e tóxicas ao paciente.

**Palavras chave:** Revestimento Entérico; Cápsulas; Farmácia Magistral.

#### ABSTRACT

The masterful pharmacies recover the practice of preparing, preserving, handling and dispensing, in addition to valuing the prescriber. The most used capsules throughout the pharmaceutical sector are hard gelatin capsules and one of its disadvantages is the inactivation of drugs in an acid medium. Some drugs can irritate the gastric mucosa or only be effective when released in a certain region of the intestine. In this sense, it is necessary to change the release profile of the hard gelatinous capsule and one of the artificies used is the use of the enteric coating, obtained through specific techniques so that they resist without altering the action of gastric juice. In view of the above, the objective of this study was to evaluate the enteric coating of industrialized capsules available for masterful use. Two samples of enteric coated hard gelatin capsules, of different sizes, industrially produced in different sizes, were purchased at a handling pharmacy in the city of Ourinhos-SP. Macroscopic characteristics, weight uniformity for hard capsules and the disintegration test were observed. The samples had characteristics of homogeneity, a greater standard deviation for samples of size 00 and demonstrated unsatisfactory results regarding gastro-resistance. It is concluded that the lack of efficiency in these capsules, can lead the drug to changes in its bioavailability, which can cause a low therapeutic response, in addition to increasing adverse and toxic reactions to the patient.

**Keywords:** Enteric Coating; Capsules; Magisterial Pharmacy.

## INTRODUÇÃO

De acordo com Bonfilio *et al.* (2010), o setor de farmácia magistral ressurgiu no Brasil no final da década de 1980, após seu declínio devido ao advento da indústria farmacêutica na década de 1950. No início eram poucos estabelecimentos voltados principalmente à dermatologia ou à homeopatia, com foco na individualização da prescrição.

As farmácias magistrais resgatam a prática de preparar, conservar, manipular e dispensar. Além disso, a fórmula magistral valoriza o prescritor, melhora a relação “médico-paciente” e permite, de forma individualizada, um equilíbrio da fórmula para o paciente, que nem sempre se adapta a formulações já definidas (MIGUEL *et al.*, 2002).

As cápsulas mais utilizadas por todo setor farmacêutico são as cápsulas duras gelatinosas, de origem animal. Entretanto, algumas desvantagens são associadas a esta forma farmacêutica, que incluem a impossibilidade de utilização de drogas que se oxidam e/ou que são degradadas ou inativadas em meio ácido, como por exemplo, hormônios, peptídeos e enzimas (BODMEIER, 1999; FELTON *et al.*, 1995; KALALA *et al.*, 1996; COLE *et al.*, 2002).

Existem situações em que o fármaco pode irritar a mucosa gástrica, causando náuseas, vômitos ou até mesmo ulcerações quando administrado por via oral. Em outros casos, a substância medicamentosa só possui eficácia quando liberada em determinada região do intestino, seja ele o duodeno, jejuno, íleo ou intestino grosso (MARTINS; OLIVEIRA, 2003).

No entanto, para que esses fármacos possam ser encapsulados é necessário alterar o perfil de liberação da cápsula gelatinosa dura, de modo que a desintegração da cápsula e a dissolução do fármaco ocorram somente em pH neutro e/ou básico (valores esses encontrados no meio entérico), o que pode ser conseguido com a aplicação de um revestimento entérico (BODMEIER, 1999; FELTON *et al.*, 1995; KALALA *et al.*, 1996; COLE *et al.*, 2002).

As cápsulas com revestimento entérico são obtidas através de técnicas específicas para que resistam sem alteração, à ação do suco gástrico, promovendo a eficácia farmacológica e farmacocinética dos fármacos instáveis evitando assim a sua inativação ou a irritação da mucosa gástrica (ZAMPIERI, DINIZ, 2005; CORTEZ, FERRARI, 2010).

O tempo que o fármaco leva na passagem do estômago ao intestino é considerado no desenvolvimento deste tipo de revestimento, bem como a variação de pH, ácido e básico, encontrado neste percurso (CORTEZ, FERRARI, 2010).

A cerca do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar o revestimento entérico de cápsulas industrializadas disponíveis para uso magistral

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram adquiridas duas amostras de cápsulas gelatinosas duras com revestimento entérico produzido industrialmente de tamanhos diferentes em uma farmácia de manipulação da cidade de Ourinhos-SP. A cápsula de tamanho 4 foi denominada A1, e a de tamanho 00 de A2.

As características macroscópicas como: textura, cor, aparência das cápsulas foram observadas e registradas.

Utilizou-se a metodologia de uniformidade de peso para cápsulas duras com a finalidade de verificar a variação de peso individual entre as cápsulas vazias. Para realização deste teste, pesou-se, individualmente, 20 cápsulas de cada amostra, calculou-se a média e o desvio padrão de acordo com a descrição nas literaturas oficiais (BRASIL, 2019; BRITISH, 2009; USP, 2007).

Para este teste foi utilizado o aparelho Desintegrador marca ETHIK (mod. 301/AC), no qual foram colocadas 6 cápsulas de cada amostra em uma cesta de acrílico com 6 tubos transparentes, imersos em solução de HCl 0,1 M à 37° C, com movimentos ascendentes e descendentes constantes, onde deverão permanecer intactas por 60 minutos. Posteriormente, as amostras serão imersas em solução tampão fosfato pH 6,8 mantido à 37° C  $\pm$  1° C, também com movimentos ascendentes e descendentes constantes, e as amostras deverão se desintegrar no tempo máximo de 45 minutos, conforme especificado nas literaturas oficiais (BRASIL, 2019; BRITISH, 2009; USP, 2007).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Dentre as principais vantagens para o uso do revestimento entérico está a proteção do fármaco dos conteúdos estomacais, ou a diminuição da irritação gástrica que pode levar à sangramento ou náuseas e, liberar o fármaco no intestino, seu local de ação (AULTON, TAYLOR, 2016; ALLEN JUNIOR, POPOVICH, ANSEL, 2013).

Os aspectos observados de forma macroscópicas estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1** – Aspectos Macroscópicos das Amostras (n=2)

	<b>A1</b>	<b>A2</b>
<b>COR</b>	Branco	Transparente
<b>TEXTURA</b>	Lisa	Lisa
<b>APARÊNCIA</b>	Opaca	Brilhante

Os compostos disponíveis para o preparo do revestimento entérico tanto na indústria farmacêutica, como na farmácia de manipulação são o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, o copolímero de ácido metacrílico, o acetftalato de polivinil, acetftalato de celulose e o formaldeído (FERREIRA, 2019; ALLEN JUNIOR, POPOVICH, ANSEL, 2013).

Observa-se nos resultados dos pesos das cápsulas revestidas uma maior variação de peso individual na amostra A2, comprovada pelo maior valor do desvio padrão, indicado uma não uniformidade no seu peso, Tabela 2.

**Tabela 2** – Peso Médio (n=20)

	<b>A1</b>	<b>A2</b>
<b>1</b>	41	133
<b>2</b>	41	120
<b>3</b>	41	135
<b>4</b>	40	139
<b>5</b>	43	131
<b>6</b>	45	139
<b>7</b>	40	123
<b>8</b>	42	134
<b>9</b>	42	129
<b>10</b>	41	118
<b>11</b>	40	120
<b>12</b>	40	122
<b>13</b>	43	124
<b>14</b>	42	120
<b>15</b>	40	128
<b>16</b>	39	124
<b>17</b>	41	129
<b>18</b>	41	137
<b>19</b>	42	134
<b>20</b>	41	130
<b>Peso Médio (mg)</b>	<b>41,25</b>	<b>128,45</b>
<b>Desvio Padrão</b>	<b>1,37</b>	<b>6,75</b>

Na farmácia de manipulação, as cápsulas apresentam-se como a forma farmacêutica de maior produção, contudo, durante seu processo de produção, é necessária atenção, pois há uma dificuldade em se manter a uniformidade de peso para atender aos requisitos do controle de qualidade (FERREIRA, 2019).

Uma grande variação na uniformidade de peso entre as cápsulas pode levar administração de uma dose incorreta, aumentando os efeitos adversos, a toxicidade, uma superdosagem ou a ineficácia terapêutica (TAVARES, COUTO, 2011).

As cápsulas com revestimento entérico são utilizadas para promover aos fármacos eficácia terapêutica, proteção frente aos fluídos estomacais e irritação gástrica (SANTOS, 2009).

Sant'anna e Freitas (2016), apresentaram resultados que corroboram com este ensaio, pois ao analisarem três amostras de cápsulas com revestimentos entéricos não observaram rachaduras, deformidades ou colorações variadas.

Na avaliação do revestimento entérico das amostras utilizadas, todas foram reprovadas no teste, Tabela 3.

**Tabela 3 – Tempo Desintegração Cápsulas (n=2)**

<b>SOLUÇÃO HCl - 0,1M</b>			
	<b>Tempo min./seg.</b>	<b>Limite</b>	<b>Alteração Física</b>
<b>Amostra 1</b>	20:03 min.	60 min.	NA
<b>Amostra 2</b>	6:02 min	60 min.	NA
<b>SOLUÇÃO TAMPÃO FOSFATO - pH = 6,80</b>			
	<b>Tempo min./seg.</b>	<b>Limite</b>	<b>Alteração Física</b>
<b>Amostra 1</b>	NA	Máx. 45 min.	NA
<b>Amostra 2</b>	NA	Máx. 45 min.	NA

**Legenda:** NA = Não se aplica.

A função do revestimento entérico é liberar o fármaco no intestino, o qual deve resistir à dissolução no estômago, meio altamente ácido (ALLEN JUNIOR, POPOVICH, ANSEL, 2013).

Os resultados dos experimentos de Marques-Marinho *et al.* (2009) foram semelhantes aos deste estudo, ao analisarem quatro amostras de cápsulas gastro-resistentes, preparadas em farmácia de manipulação, apenas uma foi aprovada no teste de desintegração.

Mendonça (2010), demonstrou em seus experimentos que, ao avaliar o revestimento de dez amostras de cápsulas de diclofenaco de sódio 50 mg preparadas em farmácias magistrais, não foram aprovadas no teste de qualidade.

Outro experimento, que corrobora com os resultados deste trabalho, foi apresentado por Agostinho & Domingues (2009), os quais analisaram amostras de cápsulas magistrais revestidas e nenhuma delas cumpriram o teste de desintegração, onde deveriam permanecer intactas durante 60 minutos em meio ácido e se desintegrarem em no máximo 45 minutos em tampão fosfato (pH=6,8).

Sant'anna e Freitas (2016) verificaram que as três amostras, preparadas magistralmente, analisadas quanto ao revestimento gastro-resistente não apresentaram resultados satisfatórios.

### CONCLUSÃO

Com estes resultados conclui-se que as cápsulas com revestimentos entéricos industrializadas disponíveis para o mercado magistral não apresentaram gastro-resistência necessária.

Assim, com a falta da eficiência nestas cápsulas, o fármaco pode sofrer alterações na sua biodisponibilidade, ocasionando uma baixa resposta terapêutica, além de aumentar as reações adversas e tóxicas ao paciente.

### REFERÊNCIAS

- AGOSTINHO, B.T.; DOMINGUES, G.A. avaliação da gastrorresistência de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais no município de Votuporanga-SP. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v.21, n.11/12, p.29-36, 2013.
- ALLEN JUNIOR, L.V, POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C.; **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716p.
- AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M.G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1713p.
- BODMEIER, R. Coating of solid dosage forms. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v.47, p.1., 1999.
- BONFILIO, R. *et al.* Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v.34, n.3, p.653-664, 2010.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. 874p.

BRITISH. **Pharmacopeia**. 2009. London: The Stationery Office, 2009, 10952p.

COLE, E. T. *et al.* Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. **Int. J. Pharm.** v.231, n.1, p.83-95, 2002

CORTEZ, P.A.M., FERRARI, G.F. A importância do revestimento entérico em cápsulas de diclofenaco de sódio. **Revista UNINGÁ Review**. v.3, n.1, p.5-16, 2010.

FELTON, L.A. *et al.* Physicalmechanical properties of film-coated soft gelatin capsules. **Int. J. Pharm.** v.127, n.2, p.203- 211, 1996.

FERREIRA, A.O. *Guia prático de farmácia magistral*. 5.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2019. 1560p.

KALALA, W. *et al.* Colonic drug-targeting: in vitro release of ibuprofen from capsules coated with poly(ether-ester) azopolymers. **Int. J. Pharm.** v.139, n.1/2, p.187-195, 1996.

MARQUES-MARINHO, F.D. *et al.* Avaliação da qualidade de pantoprazol cápsulas manipuladas gastro-resistentes. **Lat. Am. J. Pharm.** v.28, n.6, p. 899-906, 2009.

MARTINS, G.Z.; OLIVEIRA, W.P. Utilização do leite de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.39, n.3, p.299-307, 2003.

MENDONÇA, C. F. V. **Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado a cápsulas de gelatina dura gastro-resistentes em escala magistral**, 2010. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2010.

MIGUEL, M.D. *et al.* O cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**. Curitiba, v.3, n.2, p.103-108, dez. 2002.

SANT'ANA, J.L.U.C.; FREITAS, L.A.R. Controle de qualidade de cápsulas gastrorresistentes manipuladas contendo diclofenaco sódico 50mg. **Revista Brasileira Multidisciplinar**. v.19, n.1, p.30-34, 2016.

SANTOS, L. **Preparação e Avaliação de Cápsulas Gastro-Resistentes de Diclofenaco de Sódio**. 2005.98f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

TAVARES, R.C., COUTO, A.G. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v.32, n.1, p.263-268, 2011.

USP – **United States Pharmacopeia**: National Formulary 30/NF 25. 30.ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2007. 2569p.

ZAMPIERI, A.L.T.C.; DINIZ, D.G.A. Estudo da ligação cruzada induzida pelo formaldeído em cápsulas de gelatina dura. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.2, n.2, p.73-79, 2005.