

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANDERSON DE OLIVEIRA FERREIRA

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CÁPSULAS  
GELATINOSAS DURAS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA

Rio de Janeiro  
Abril/2006

# **DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA**

**Anderson de Oliveira Ferreira**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Carla Holandino Quaresma

Rio de Janeiro  
Abril/2006

# DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA

Anderson de Oliveira Ferreira

Orientadora: Carla Holandino Quaresma

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado por:




---

Carla H. Q., Prof.<sup>a</sup> Doutora, UFRJ



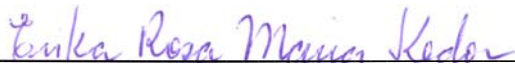
---

Sheila Garcia, Prof.<sup>a</sup> Doutora, UFRJ



---

José de Jesus R. G. de Pinho, Prof. Doutor, UFJF



---

Érika Rosa M. Kedor, Prof.<sup>a</sup>. Titular, USP

Rio de Janeiro

Abril de 2006

F383d FERREIRA, Anderson de Oliveira

Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica/ Anderson de Oliveira Ferreira. - Rio de Janeiro: UFRJ/FF, 2006.

xx. 163f.: il; 31 cm.

Orientadora: Carla Holandino Quaresma

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ FF/ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2006.

Referências Bibliográficas: f. 157-163.

1. Farmacotécnica. 2. Eudragit L100. 3. Cápsulas. 4. Revestimento entérico. 5. Acetofalato de celulose. I. Quaresma, Carla Holandino. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.

CDD 615.43

“Nada é tão difícil que, à força de tentativas, não tenha resolução”.  
Terêncio (comediógrafo latino, 185-159 a.C.)

As minhas filhas Anna Karolina e Maria Eduarda  
A minha esposa Aline

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças:

Ao Professor Luiz Fernando Secioso Chiavegatto pelo incentivo e apoio.

Aos revisores:

Professora Valéria Pereira de Souza e

Professora Elisabeth Pereira dos Santos

Aos professores da Banca Examinadora que gentilmente aceitaram o convite.

Pelo apoio e pela contribuição constante ao trabalho:

À Juliana Moreira Amorin

Ao Adelino Cadedos Filho

À Leila Rodrigues Chagas

À Roberta Guilarducci Fonseca

Ao Marcelo de Oliveira Biolcati

Ao Luis Cláudio de Lima

À Maria Aparecida Domingues

Ao José Carlos Tardio

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINE = antiinflamatório não esteroidal.

CAP = acetofalato de celulose

CAS = Acetato succinato de celulose

CAT = Acetato trimetilato de celulose

DEF = Dicionário de Especialidades Farmacêuticas

DP = desvio padrão

DPR = desvio padrão relativo

EPI = equipamento de proteção individual

FARM.BRAS. = Farmacopéia Brasileira

FD& C = *Foods, Drugs, and Cosmetics* (designação aplicada nos Estados Unidos da América para corantes permitidos para usos em alimentos, medicamentos e cosméticos)

GL = grau de liberdade

HEPA = *High Efficiency Particulate Air Filters* (filtro para partículas do ar com alta eficiência)

HPMC = hidroxipropilmetilcelulose

HPMCCAS = acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose

HPMCP = ftalato de hidroxipropilmetilcelulose.

No. CAS = número de registro no Chemical Abstracts Service

PCCA = Professional Compounding Centers of America

PEG = polietilenoglicol

PVAP = acetato ftalato de polivinila.

PVC = cloreto de polivinila

q.s.p. = quantidade suficiente para

SQRFB = Substância química de referência da Farmacopéia Brasileira

$t_g$  = temperatura de transição vítrea

TGI = trato gastrointestinal.

UR = umidade relativa do ar

USP = *United States Pharmacopeia* (Farmacopéia dos Estados Unidos da América)



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química básica dos derivados acrílicos e metacrílicos	9
Figura 2. Fórmula estrutural do acetofalato de celulose	13
Figura 3. Mecanismo de reação da gelatina com o formaldeído	18
Figura 4. Aparato para revestimento entérico de cápsulas gelatinosas duras da Torpac <sup>®</sup> - capacidade para revestir 60 cápsulas simultaneamente	26
Figura 5. Máquina para revestimento entérico em escala magistral	27
Figura 6. Aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas	38
Figura 7. Aparelho para teste de dissolução em comprimidos e cápsulas	40
Figura 8. Cesta para agitação (aparato 1) do meio de dissolução (Farmacopéia Brasileira, 1998)	41
Figura 9. Pá (aparato 2) para agitação do meio de dissolução (Farmacopéia Brasileira, 1998)	42
Figura 10. Fórmula estrutural do diclofenaco sódico	51
Figura 11. Demonstração do procedimento de selagem dos hemireceptáculos das cápsulas do Grupo I: Aplicação com pincel da solução de acetofalato de celulose em cápsulas previamente preenchidas com diclofenaco sódico.	56
Figura 12. Demonstração da aplicação da solução de álcool 50% na parede interna das tampas das cápsulas dos lotes do Grupo II e III	57
Figura 13. Demonstração da aplicação da solução de álcool 50% na junção dos hemi-receptáculos das cápsulas do Grupo II e III, posteriormente ao travamento da tampa	57
Figura 14. Máquina de Revestimento Entérico para escala de produção em farmácia magistral (“Enteric Coating Machine” PCCA <sup>®</sup> )	63
Figuras 15. Spray atomizador Preval <sup>®</sup>	64
Figuras 16. Acondicionamento da solução de revestimento no frasco reservatório de vidro e adaptação do cartucho do frasco atomizador Preval <sup>®</sup> com a cânula e o elemento filtrante	67
Figura 17. Paramentação adequada: luvas, jaleco, gorro, óculos de segurança e máscara de proteção. Equipamentos e materiais utilizados no procedimento de revestimento de cápsulas	68

Figura 18. Etapa I - Pesagem das cápsulas vazias para cálculo da quantidade de polímero a ser empregada	69
Figura 19. Etapa II - Preenchimento das cápsulas vazias com mistura de diclofenaco sódico e excipientes	70
Figura 20. Etapa IV: Demonstração do teste de direcionamento <i>correto</i> do fluxo de ar no tambor	72
Figura 21. Demonstração do teste de direcionamento <i>errado</i> do fluxo de ar, promovendo a projeção das cápsulas para fora do tambor durante o procedimento de revestimento	72
Figuras 22. Aplicação solução de revestimento das cápsulas	74
Figura 23. Peça helicoidal de aço inox para evitar a flutuação das cápsulas no meio de dissolução	81
Figuras 24. Espectro de absorção da luz no infravermelho do diclofenaco sódico utilizado no estudo (espectro A) e do diclofenaco sódico padrão da Farmacopéia Brasileira (espectro B)	88
Figura 25. Curva da 2ª derivada da titulação potenciométrica do diclofenaco sódico (matéria-prima)	89
Figura 26. Gráfico de Gran utilizado para determinação do ponto final na titulação potenciométrica do diclofenaco sódico (matéria-prima)	90
Figura 27. Varredura espectrofotométrica do excipiente na etapa ácida	95
Figura 28. Varredura espectrofotométrica do excipiente na etapa básica	95
Figura 29. Histograma de frequências do Grupo I - Percentual de Dissolução na etapa ácida.	102
Figura 30. Histograma de frequências do Grupo I - Percentual de Dissolução na etapa básica.	103
Figura 31. Diagrama de dispersão - Grupo I - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.	105
Figura 32. Diagrama de dispersão - Grupo I - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa básica	107
Figura 33. Histograma de frequências do grupo II - Percentuais de Dissolução na etapa ácida.	112
Figura 34. Histograma de frequências do grupo II - Percentuais de Dissolução na etapa básica.	112

Figura 35. Diagrama de dispersão - Grupo II - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.	114
Figura 36. Diagrama de dispersão - Grupo II - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa básica	116
Figura 37. Grupo III Histograma de freqüências - Percentuais de dissolução na etapa ácida.	121
Figura 38. Grupo III Histograma de freqüências - Percentuais de dissolução na etapa básica.	121
Figura 39. Diagrama de dispersão - Grupo III - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida	123
Figura 40. Diagrama de dispersão - Grupo III - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa básica	125
Figura 41 – Histograma da distribuição da freqüência dos dados com curva normal sobreposta Grupos I, II, III para a etapa ácida.	129
Figura 42. Histograma da distribuição da freqüência dos dados com curva normal sobreposta Grupos I, II, III – etapa básica	129
Figura 43. Histograma da distribuição da freqüência dos dados com curva normal sobreposta Grupos IIE e III E – etapa ácida	140
Figura 44. Histograma da distribuição da freqüência dos dados com curva normal sobreposta Grupos IIE e III E – etapa básica	140

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Variação do pH e Tempo de trânsito no trato gastrointestinal	4
Quadro 2. Tipos de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada	5
Quadro 3. Grupos substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos	10
Quadro 4. Características dos principais tipos de Eudragit® disponíveis comercialmente	11
Quadro 5. Síntese dos resultados de liodisponibilidade de cápsulas contendo diferentes fármacos e tratados com solução alcoólica de formaldeído em diferentes concentrações	20
Quadro 6. Área da superfície dos diversos tamanhos de cápsulas em mm <sup>2</sup>	31
Quadro 7. Critério geral de aceitação da etapa ácida das formas farmacêuticas com revestimento entérico	44
Quadro 8. Critério geral de aceitação da etapa básica (tampão fosfato sódico tribásico pH 6,8) das formas farmacêuticas com revestimento entérico	45
Quadro 9. Limites de variação do peso médio de cápsulas gelatinosas duras e comprimidos.	77

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Componentes e respectivas dosagens utilizadas no preparo da solução de acetofalato de celulose para a selagem das cápsulas dos lotes do Grupo I	55
Tabela 2. Concentração (p/V) da solução de selagem utilizada em cada lote do Grupo I	56
Tabela 3. Percentuais de acetofalato de celulose em relação ao peso das cápsulas vazias, aplicados e distribuídos entre os diferentes lotes do grupo I.	58
Tabela 4. Grupo I : quantidades teóricas e reais aplicadas do polímero acetofalato de celulose por cápsula em percentual e peso de substância seca de polímero.	60
Tabela 5. Grupo II : quantidades teóricas e reais do polímero acetofalato de celulose por cápsula em percentual e peso de substância seca de polímero.	61
Tabela 6. Grupo III : quantidades teóricas e empregadas do polímero Eudragit <sup>®</sup> L 100 por cápsula em percentual e peso de substância seca de polímero.	62
Tabela 7. Resultados do controle de qualidade do diclofenaco sódico (matéria-prima)	87
Tabela 8. Resultados do controle de qualidade do Grupo I	92
Tabela 9. Resultados do controle de qualidade do Grupo II	93
Tabela 10. Resultados do controle de qualidade Grupo III	94
Tabela 11. Resultados do controle de qualidade do lote de diclofenaco sódico especialidade farmacêutica de referência (Voltaren <sup>®</sup> lote Z0044)	94
Tabela 12. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.	96
Tabela 13. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.	97
Tabela 14. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.	97
Tabela 15. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 4.	98
Tabela 16. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 5.	98
Tabela 17. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 6.	99
Tabela 18. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 7.	99
Tabela 19. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 8.	100
Tabela 20. Grupo I - Lote 8 E2 - Reanálise do lote 8 para o 2º estágio da etapa ácida, valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote.	100
Tabela 21. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 9.	101
Tabela 22. Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 10.	101
Tabela 23. Estatísticas gerais de dissolução para o grupo I.	102
Tabela 24. Estatísticas de dissolução para todos os lotes do grupo I, ensaios, etapa ácida	104

Tabela 25. Estatísticas de dissolução para todos os lotes do grupo I, ensaios, etapa básica	106
Tabela 25. Grupo II - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.	108
Tabela 27. Grupo II - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.	108
Tabela 28. Grupo II - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.	109
Tabela 29. Grupo II - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 4.	109
Tabela 30. Grupo II - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 5.	110
Tabela 31. Grupo II - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 6.	110
Tabela 32 - Grupo II Lote 6 E2 – Reanálise do Lote 6 para o 2º estágio da etapa ácida, valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote	111
Tabela 33. Estatísticas gerais de dissolução para o grupo II.	111
Tabela 34. Estatísticas de dissolução para todos os lotes do grupo II, ensaios, etapa ácida	113
Tabela 35. Estatísticas de dissolução para todos os lotes do grupo II, ensaios, etapa básica.	115
Tabela 36. Grupo III - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.	117
Tabela 37. Grupo III - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.	117
Tabela 38. Grupo III - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.	118
Tabela 39. Grupo III - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 4.	118
Tabela 40. Grupo III - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 5.	119
Tabela 41. Grupo III - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 6.	119
Tabela 42. Estatísticas gerais de dissolução para o grupo III.	120
Tabela 43. Estatísticas de dissolução para o grupo III, ensaios, etapa ácida	122
Tabela 44. Estatísticas de dissolução para o grupo III, ensaios, etapa básica	124
Tabela 45. Especialidade de referencia – Voltaren® lote Z 0044. Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote	126
Tabela 46. Especialidade de referencia – Voltaren® lote Z 0044. Estatísticas do ensaio	126
Tabela 47. Resultados do teste Kolmogorov-Smirnov	128
Tabela 48. Resultado do teste de Kruskal-Wallis, Grupos I, II e III	130
Tabela 49. Resultado do teste de Mann-Whitney, Grupos I, II e III, etapa ácida	131
Tabela 50. Resultado do teste de Mann-Whitney, Grupos I, II e III, etapa básica	131
Tabela 51. Resultado do teste de Kruskal-Wallis, Grupos III	132
Tabela 52. Resultado do teste de Mann-Whitney, Grupos III e Voltaren® Lote Z0044	133
Tabela 53. Relação dos lotes de diclofenaco sódico dos grupos II e III para avaliação de estabilidade	134

Tabela 54. Grupo II E - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.	135
Tabela 55. Grupo II E - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.	136
Tabela 56. Grupo III E - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.	136
Tabela 57. Grupo III E - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.	137
Tabela 58. Estatísticas do grupo II para a etapa ácida (antes do armazenamento)	137
Tabela 59. Estatísticas do grupo II E para a etapa ácida (após período de armazenamento)	138
Tabela 60. Estatísticas do grupo II para a etapa básica (antes do armazenamento)	138
Tabela 61. Estatísticas do grupo IIE para a etapa básica (após período de armazenamento)	138
Tabela 62. Estatísticas do grupo III para a etapa ácida (antes do armazenamento)	138
Tabela 63. Estatísticas do grupo IIIE para a etapa ácida (após período de armazenamento)	139
Tabela 64. Estatísticas do grupo III para a etapa básica (antes do armazenamento)	139
Tabela 65. Estatísticas do grupo IIIE para a etapa básica (após período de armazenamento)	139
Tabela 66. Teste de Kolmogorov Smirnov – Grupos II E e III E	141
Tabela 67. Teste <i>t de Student</i> Grupo II antes e após o armazenamento durante o estudo de estabilidade	142
Tabela 68. Teste <i>t de Student</i> Grupo III antes e após o armazenamento durante o estudo de estabilidade	142

## LISTA DE ANEXO

Anexo 01 - Respostas obtidas em mV durante a titulação do diclofenaco sódico matéria prima com os respectivos cálculos de 1° e 2° derivada.	156
---	-----



## RESUMO

### DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA

**Anderson de Oliveira Ferreira**

**Orientadora: Carla Holandino Quaresma**

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

As cápsulas com revestimento entérico são caracterizadas pela resistência em valores de pH baixos, como os encontrados no estômago, e pela rápida desintegração em ambientes com valores mais altos de pH, como observado no intestino. A superfície lisa, não porosa e pouco absorvente das cápsulas gelatinosas duras, limita a eficácia do revestimento entérico. Vinte e dois lotes de sessenta cápsulas de diclofenaco sódico foram preparados e em seguida, divididos em três grupos (I-III). O grupo I foi revestido e selado com CAP (acetofalato de celulose); o grupo II foi revestido com CAP e selado com álcool 50% (v/v); o grupo III foi revestido com o copolímero do ácido metacrílico tipo A (Eudragit<sup>®</sup> L100) e selado com álcool 50% (v/v). Através do uso de uma máquina para revestimento entérico em pequena escala (*Enteric Coating Machine PCCA*<sup>®</sup>) e de um processo de revestimento baseado na atomização (pulverização) de soluções orgânicas de polímeros gastroresistentes (CAP ou Eudragit<sup>®</sup> L 100), cada grupo foi submetido a um diferente processo de revestimento. Os resultados obtidos através dos ensaios de dissolução foram comparados estatisticamente entre os grupos e também com o medicamento comercial Voltaren<sup>®</sup> (diclofenaco sódico). A análise estatística

incluiu os testes de Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e o teste *t* de Student. Alguns lotes do grupo I e todos os lotes dos grupos II e III satisfizeram os critérios de aceitação farmacopéicos para liberação entérica, em ambas etapas ácida e tampão fosfato pH 6,8. As cápsulas revestidas com Eudragit<sup>®</sup> L100 apresentaram maior eficiência no teste de dissolução em relação aos demais grupos avaliados ( $p < 0,05$ ). Os ensaios de dissolução para o grupo III revelaram na etapa ácida resultados superiores aos alcançados pelo medicamento de referência, mas não foi observada diferença estatisticamente significativa entre estes dois na etapa tampão fosfato. As cápsulas gelatinosas duras com diclofenaco sódico revestidas com CAP ou Eudragit<sup>®</sup> L 100 apresentaram desempenho no teste de dissolução adequado aos critérios farmacopéicos. Além disso, os resultados obtidos com as cápsulas revestidas com Eudragit<sup>®</sup> foram comparáveis àqueles obtidos com a especialidade de referência.

Palavras-chave: Cápsulas, Revestimento entérico, Eudragit L100, Acetofalato de celulose, Dissolução.

Rio de Janeiro

Abril 2006

**ABSTRACT****PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE ENTERIC COATING OF HARD  
GELATIN CAPSULES IN THE COMPOUNDING SETTING****Anderson de Oliveira Ferreira****Orientadora: Carla Holandino Quaresma**

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Enteric coated capsules are characterized by their resistance to low pH ranges, as those found in the stomach, and by their rapid desintegration on a higher pH range, as observed in the intestine. The surface of hard gelatin capsules is usually smooth, non-porous and poorly efficient as an absorbent, which limits their coating efficacy. Twenty two batches of sixty sodium diclofenac capsules were prepared and then divided in three groups (I-III). Group I was coated and sealed with CAP (cellulose acetate phthalate); group II was coated with CAP and sealed with 50% (v/v) alcohol; group III was coated with methacrylic acid copolymer type A (Eudragit L 100) and sealed with 50% (v/v) alcohol. By using a small-scale enteric coating machine (*Enteric Coating Machine PCCA*<sup>®</sup>) and a coating process based on the atomization (spraying) of organic solutions of polymers (CAP or Eudragit<sup>®</sup> L 100), each group was submitted to a different coating process. The results obtained through dissolution assays were statistically compared within the groups and also with control systems using the commercial drug Voltaren (sodium diclofenac). The statistical analysis included Kolmogorov-

Smirnov, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and Student's t tests. Some of the batches in group I and all the batches of group II and III satisfied the Pharmacopeial requirements for enteric release, in both acid and pH 6,8 phosphate buffer stages. Dissolution of capsules coated with Eudragit<sup>®</sup> L100 was more efficient than other systems tested ( $p < 0,05$ ). The dissolution assay results for the group III revealed that, in the acid stage were superior to the results reached using the reference drug, but no statistical difference was noted between these two in the phosphate buffer stage. Sodium diclofenac hard gelatin capsules coated with CAP or Eudragit<sup>®</sup> L100 presented dissolution performances adequate for the Pharmacopeial requirements. Furthermore, results obtained with Eudragit<sup>®</sup>-coated capsules were comparable to those obtained with the drug of reference.

**Key-words:** Capsules, Enteric coating, Eudragit L100, Cellulose acetate phthalate, Dissolution test

Rio de Janeiro

Abril 2006

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b>	<b>xi</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE ANEXOS</b>	<b>xvi</b>
<b>RESUMO</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xix</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>4</b>
2.1. Fisiologia do trato gastrointestinal: pH e tempo de esvaziamento	4
2.2. Revestimento de Liberação Entérica	5
2.2.1. Formas farmacêuticas de liberação modificada	5
2.2.2. Formas farmacêuticas de liberação entérica	6
2.2.3. Polímeros filmogênicos	7
2.2.4. Polímeros acrílicos e metacrílicos	8
2.2.5. Acetofalato de celulose, CAP	12
2.2.6. Plastificantes	15
2.2.7. Obtenção extemporânea de cápsulas gelatinosas duras gastroresistentes	16
2.2.8. Métodos de revestimento de cápsulas em escala magistral	25
2.2.9. Obtenção de cápsulas gelatinosas duras revestidas com polímeros gastroresistentes.	28
2.2.9.1. Interação do revestimento com o núcleo	28
2.2.9.2. Determinação da quantidade de polímero a ser aplicada	29
2.2.9.3. Problemas relativos ao revestimento por película polimérica em cápsulas.	31
2.2.10. Estabilidade de cápsulas com revestimento entérico	34
2.3. Monitoramento da Qualidade de Formas Farmacêuticas de Liberação entérica	36
2.3.1. Teste de desintegração para cápsulas de liberação entérica	37

2.3.2. Teste de dissolução para cápsulas de liberação entérica	39
<b>3. OBJETIVOS</b>	46
3.1 Objetivos gerais	46
3.2 Objetivos específicos	46
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b>	47
4.1. Equipamentos e reagentes nos ensaios de qualidade	47
4.2. Controle de qualidade da matéria prima diclofenaco sódico	50
4.2.1. Descrição: diclofenaco sódico	50
4.2.2. Testes de Identificação:	51
4.2.3. Ensaio de Pureza	52
4.2.4. Doseamento	52
4.3. Delineamento dos ensaios para o preparo das cápsulas de liberação entérica de diclofenaco sódico.	53
4.3.1. Preparo das cápsulas com diclofenaco sódico	54
4.3.2. Selagem das cápsulas	54
4.3.3. Revestimento das cápsulas	58
4.3.3.1. Cálculo da quantidade do polímero de revestimento a ser utilizado	59
4.3.3.2. Máquina de revestimento entérico para escala magistral “Enteric Coating Machine”: descrição técnica, montagem e funcionalidade	62
4.3.3.3. Frasco spray atomizador com propelente Preval <sup>®</sup> : composição e critérios para utilização e limpeza	63
4.3.3.4. Preparo da solução de revestimento entérico com acetofalato de celulose a 5% e da solução com Eudragit <sup>®</sup> L100 a 7%	64
4.3.3.5. Equipamentos de Proteção Individual (E.P.I.) utilizados durante o processo de revestimento entérico	67
4.3.3.6. Equipamentos e materiais utilizados no procedimento de revestimento das cápsulas	68
4.3.3.7. Procedimento para o revestimento de cápsulas gelatinosas duras por vaporização de uma solução acetoalcoólica de acetofalato de celulose ou de Eudragit <sup>®</sup> L100	69

4.4. Controle de qualidade das cápsulas revestidas e da especialidade farmacêutica de referência (Voltaren®)	76
4.4.1. Identificação	76
4.4.2. Peso médio	76
4.4.3. Uniformidade de dose unitária das cápsulas com diclofenaco sódico revestidas	77
4.4.3.1. Critério de aceitação para uniformidade de doses unitárias de cápsulas pelo método de variação de peso	78
4.4.4. Uniformidade de doses unitárias dos comprimidos de Voltaren® de liberação entérica	79
4.4.4.1. Critério de aceitação para uniformidade de doses unitárias de comprimidos revestidos pelo método de uniformidade de conteúdo	79
4.4.5. Determinação do teor	79
4.4.6. Teste de dissolução das cápsulas com diclofenaco sódico revestidas	80
4.4.6.1. Teste de dissolução: etapa ácida	81
4.4.6.2. Teste de dissolução: etapa básica	82
4.4.6.2.1 Preparo do tampão fosfato pH 6,8	83
4.5. Estudo de estabilidade de prateleira ( <i>Shelf-life</i> )	84
4.6. Análise estatística dos resultados	85
4.6.1. Análise e testes estatísticos realizados nos estudos	85
<b>5. RESULTADOS</b>	87
5.1. Controle de qualidade do diclofenaco sódico (matéria-prima)	87
5.1.1. Espectrofotometria de absorção no infravermelho em disco com KBr: espectros comparativos da amostra de diclofenaco sódico com o diclofenaco sódico <i>SQRFB</i>	88
5.1.2. Doseamento potenciométrico do diclofenaco sódico (matéria-prima) em meio não-aquoso com ácido perclórico 0,1M	89
5.2. Resultados do controle de qualidade das cápsulas de diclofenaco sódico revestidas e da especialidade farmacêutica de referência	91
5.3. Resultado da varredura espectrofotométrica do excipiente	95
5.3.1. Varredura na etapa ácida	95

5.3.2. Varredura na etapa básica	95
5.4. Resultados dos testes de dissolução das cápsulas com diclofenaco sódico com revestimento de liberação entérica	96
5.4.1. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes do grupo I	96
5.4.2. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes do Grupo II	108
5.4.3. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes do Grupo III	117
5.4.4 . Resultados do teste de dissolução obtidos com a especialidade de referência Voltaren® lote Z0044	126
5.5 Testes Estatísticos	128
5.5.1. Teste de Kolmogorov-Smirnov	128
5.5.2. Teste de Igualdade de Médias – Grupos I, II e III	130
5.5.3. Comparação com a especialidade de referência Voltaren® (lote Z0044)	133
5.6. Estudo de estabilidade de Prateleira ( <i>Shelf-life</i> )	134
5.6.1. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes submetidos ao teste de estabilidade de prateleira	135
5.6.2. Análise estatística dos resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes de cápsulas revestidas de diclofenaco sódico e submetidas ao teste de estabilidade antes e após o período de armazenamento	137
<b>6 – DISCUSSÃO</b>	143
<b>7 – CONCLUSÃO</b>	154
<b>8 - ANEXO</b>	156
<b>9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	157



## 1- INTRODUÇÃO

O revestimento entérico é caracterizado por resistir sem alteração, ao pH ácido do estômago e por desfazer-se rapidamente no pH intestinal quando a forma farmacêutica atinge esta região (SHARGEL & YU, 1993). O revestimento entérico tem sido aplicado normalmente às formas farmacêuticas comprimidos, cápsulas e granulados.

A prescrição magistral tem aumentado rapidamente e representa atualmente uma importante área da prática farmacêutica. Este crescimento pode ser atribuído a diversos fatores, incluindo a necessidade de uma terapia individualizada, o menor custo do medicamento magistral, a descontinuação ou indisponibilidade de produtos comerciais e a resolução de problemas relacionados a regimes terapêuticos específicos, com o objetivo de aumentar a adesão do paciente ao tratamento (ALLEN, 2002). O medicamento manipulado tem se apresentado como uma alternativa farmacêutica sendo preparadas, nas farmácias magistrais, as mais diversas formas farmacêuticas (ALLEN, 2002). Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral se destacam as cápsulas, particularmente as cápsulas duras, que por sua facilidade de formulação e versatilidade, permitem o preparo magistral das mais diversas formulações em doses individualizadas. As cápsulas permitem, inclusive, a elaboração de sistemas de liberação modificada, como, liberação prolongada e entérica (ALLEN, 2002).

A preparação de formas farmacêuticas de liberação entérica na farmácia magistral tem sido realizada de diferentes formas, tais como: a utilização de fármacos na forma de produtos semi-elaborados, como os *pellets* com revestimento entérico, que são encapsulados em cápsulas gelatinosas duras; o revestimento do invólucro da cápsula gelatinosa dura por diversos métodos incluindo a utilização de goma laca e o tratamento com formaldeído; o revestimento com polímeros gastroresistentes e a obtenção de

granulados revestidos com polímeros gastroresistentes, para posterior encapsulamento nas cápsulas gelatinosas duras.

A aquisição no mercado de produtos semi-elaborados, geralmente na forma de *pellets* gastroresistentes, se apresenta como uma opção segura, prática e reprodutível para a preparação magistral de medicamentos de liberação entérica; entretanto, o número de fármacos disponíveis no mercado na forma de *pellets* com revestimento entérico não abrange a totalidade das necessidades terapêuticas, agregando a isto também o maior custo imputado ao produto semi-elaborado. O revestimento externo do invólucro da cápsula se apresenta como outra opção, porém apresenta relativa dificuldade técnica dada a natureza lisa, não porosa e não absorviva da cápsula, que resulta em uma dificuldade de obtenção de revestimentos estáveis (PINA *et al.*, 1996).

O tratamento das cápsulas duras de gelatina com formaldeído promove a ligação cruzada na gelatina, reduzindo sua solubilidade no suco gástrico. No entanto, o tratamento com formol apresenta como inconveniente a possibilidade de continuação do processo de endurecimento da gelatina durante a estocagem, fazendo com que as cápsulas se tornem cada vez mais insolúveis com o tempo, a ponto também de se tornarem insolúveis no suco intestinal e, conseqüentemente, em toda a faixa de pH fisiológico do trato gastrintestinal (THOMA & BECHTOLD, 1992). O revestimento da cápsula com goma laca também apresentou resultados irregulares. A qualidade da goma laca, bem como de outras substâncias naturais, é passível de variações que tornam estas cápsulas insolúveis no suco intestinal e, desta forma, verifica-se a presença de cápsulas intactas nas fezes (THOMA & BECHTOLD, 1992). Os principais formadores de filmes utilizados atualmente para revestimento entérico são polímeros com grupos carboxil, insolúveis em água na sua forma protonada e passam à solução na faixa de pH

fracamente ácida e neutra (5,0 a 7,0) através da formação de sais. Os agentes filmógenos gastroresistentes são constituídos principalmente de polimetacrilatos, polímeros com base celulósica, derivados de polivinila e outros copolímeros (BAUER *et al.*, 1998).

Uma alternativa farmacotécnica para a obtenção na farmácia magistral de cápsulas gastroresistentes que demanda uma investigação mais detalhada é o recobrimento das cápsulas por um filme gastroresistente, à semelhança do que acontece com os comprimidos. Este processo tem crescido bastante não só devido ao aparecimento de novos materiais, tais como polímeros gastroresistentes, mas também, devido ao desenvolvimento de novas técnicas para sua aplicação (PRISTA *et al.*, 1995; COLE *et al.*, 2002; TULEU *et al.*, 2002; PEARNCHOB *et al.*, 2004; HUYGHEBAERT *et al.*, 2004; MEHUYS *et al.*, 2005).

Deste modo, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento farmacotécnico magistral de cápsulas gelatinosas duras revestidas com filmes gastroresistentes usando como fármaco marcador do processo o diclofenaco sódico (AINE), uma vez que o mesmo está presente em diversas especialidades farmacêuticas comercializadas na forma gastroresistente e possui métodos farmacopéicos definidos para a matéria-prima e forma de liberação entérica (F. BRAS., 2001; DEF, 2004; USP, 2005). Para o doseamento do diclofenaco sódico foi utilizada a espectrofotometria no ultravioleta (F. BRAS., 2001).

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Fisiologia do trato gastrintestinal : pH e tempo de esvaziamento

O pH fisiológico e o tempo de esvaziamento do trato gastrintestinal variam ao longo de sua extensão, sofrendo influência da alimentação. A compreensão da fisiologia do sistema digestivo é fundamental para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada. O Quadro 1 relaciona a variação fisiológica do pH e o tempo de trânsito no trato gastrintestinal:

Quadro 1. Variação do pH e tempo de trânsito no trato gastrintestinal.

REGIÃO DO TRATO DIGESTIVO	pH MÉDIO	TEMPO MÉDIO DE PERMANÊNCIA
Boca e esôfago	6,7 à 7,0	2 a 10 segundos conforme a consistência
Estômago	1,0 a 2,0 em jejum; 3,0 dependendo da refeição	Pequenos volumes de líquido em jejum: 10 minutos a 1 hora. Refeições: de 1 a 8 horas. Primeiras passagens em cerca de minutos.
Duodeno	4,0 a 6,0	5 a 15 minutos
Jejuno	6,0 a 7,0	2 a 3 horas e 30 minutos
Íleo	7,0 a 8,0	3 a 6 horas
Cólon	7,0 a 8,0	Ceco e cólon ascendente: 1 hora Cólon transversal: 3 a 4 horas Cólon descendente: 3 horas O cólon pélvico é atingido em aproximadamente 18 horas.

Fonte: Aiache *et al.*, 1982.

## 2.2. Revestimento de Liberação Entérica

### 2.2.1. Formas farmacêuticas de liberação modificada

Uma forma farmacêutica de liberação modificada compreende um sistema onde a liberação do fármaco é determinada de acordo com objetivos ou conveniências não oferecidas pelos sistemas de pronta liberação. Abrange todos os sistemas diferentes dos convencionais (USP, 2005). As formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada compreendem, dentre outros, os seguintes tipos relacionados no Quadro 2:

Quadro 2: Tipos de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada.

TIPO DE LIBERAÇÃO	DEFINIÇÃO	REFERÊNCIAS
Controlada (liberação prolongada, ação prolongada, liberação lenta, liberação sustentada)	Sistema no qual a liberação do fármaco ocorre lentamente e em quantidade constante por unidade de tempo, quando comparado com sistema convencional.	United States Pharmacopeia 28 <sup>th</sup> ed., 2005; Costa e Lobo, 1999.
De ordem um	A quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo é uma porcentagem fixa do total que permanece no sistema.	Costa e Lobo, 1999.
Retardada	A liberação do fármaco ocorre em período de tempo bem definido após administração do medicamento.	United States Pharmacopeia 28 <sup>th</sup> ed., 2005; Costa e Lobo, 1999; Ranade, 1991.
Programada	A cedência do fármaco é programada por sistema eletrônico.	Costa e Lobo, 1999.
Ação repetida	Neste sistema, há liberação seqüencial de 2 doses completas do fármaco. Inicialmente é liberada uma dose equivalente à convencional, contida na parte externa. Posteriormente é libertada a dose incorporada no núcleo. Esta manterá o nível plasmático efetivo idêntico à tomada de doses consecutivas de um medicamento convencional.	Veiga, 1988.

Fonte: USP, 2005; COSTA E LOBO, 1999; VEIGA, 1988.

### 2.2.2. Formas farmacêuticas de liberação entérica

Formas farmacêuticas com revestimento entérico são consideradas de liberação modificada desenvolvidas para liberar seu conteúdo ativo no intestino (SHARGEL & YU, 1993). São geralmente formas farmacêuticas sólidas, compreendendo grânulos, cápsulas ou comprimidos de liberação modificada que resistem sem alteração, à ação do suco gástrico e que, em contra-partida, devem desagregar rapidamente no suco intestinal. As formas de liberação entérica são também designadas como formas de *liberação retardada*, ou seja, aquelas que liberam o fármaco em tempo diferente do sistema convencional e em local bem determinado, sendo depois, a liberação praticamente imediata (COSTA & LOBO, 1999; USP, 2005).

O revestimento entérico é também empregado com os seguintes objetivos: evitar a degradação de fármacos sensíveis ao pH ácido do estômago; reduzir os efeitos adversos de alguns fármacos; retardar a liberação do fármaco; mascarar sabores e odores desagradáveis; garantir que o fármaco só produza o seu efeito máximo no duodeno ou jejuno; permitir que o fármaco seja liberado em partes distantes do aparelho digestivo, como no cólon e / ou evitar que o fármaco sofra diluições antes de atingir o seu sítio de ação ideal em determinada região entérica, particularmente importante para a maior eficiência dos antiinflamatórios intestinais (PRISTA *et al.*, 1995; BAUER *et al.*, 1998). O pH intestinal se eleva continuamente do duodeno, onde está próximo a 6,0, para o cólon onde se encontra próximo a 7,5. Consequentemente, a liberação em locais específicos pode ser obtida utilizando agentes de revestimento que se dissolvem nesta faixa em função do pH. Revestimentos com dissolução em pH acima de 6,0 são de particular interesse em preparações de liberação entérica (BAUER *et al.*, 1998).

### 2.2.3. Polímeros filmogênicos

Recentes avanços nas áreas de tecnologia farmacêutica e bioengenharia têm permitido o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos cada vez mais específicos e seletivos, obtidos a partir de materiais que podem ser mantidos em contato com sítios orgânicos sem causar qualquer dano tecidual e, possibilitando liberação adequada do fármaco no local de ação por extensos períodos de tempo (RATNER, 1981; LINHARDT, 1989; UHRICH *et al.*, 1999).

O controle da liberação do fármaco a partir de uma forma farmacêutica associa-se, cada vez mais, à utilização de um sistema polimérico apropriado. Os polímeros filmogênicos são substâncias formadoras de filme que visam envolver uniformemente partículas ou a forma farmacêutica que se pretende revestir. A obtenção de medicamentos sólidos orais de liberação entérica baseia-se, principalmente, no princípio da separação da substância ativa do meio de dissolução através de um revestimento ou membrana na forma farmacêutica contendo o fármaco e os excipientes. Este revestimento atua conferindo à preparação farmacêutica uma resistência à desagregação no meio gástrico. Os polímeros são, pelas vantagens tecnológicas que apresentam, adjuvantes de destaque nesta área da farmacotécnica (VEIGA, 1988; LINHARDT, 1989; CASTELLANO *et al.*, 1997; DITTGEN *et al.*, 1997; FERRERO *et al.*, 1997; GENÇ *et al.*, 1999).

Os formadores de filme gastroresistentes são representados principalmente pelos polimetacrilatos tais como os derivados poliácidos metacrílico etacrilato e poli ácido metacrílico metil metacrilato; pelos polímeros com base celulósica representados pelo acetofalato de celulose (CAP), acetato trimetilato de celulose (CAT), acetato succinato de celulose (CAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), acetato succinato de

hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS); pelos derivados de polivinila tais como o acetato ftalato de polivinila (PVAP) e outros copolímeros como monoésteres do copolímero de estireno e ácido maléico, monoésteres do copolímero de éter vinílico e ácido maléico e copolímero de acetato de vinila e ácido crotônico (BAUER *et al.*, 1998; THOMA & BECHTOLD, 1992).

Os principais polímeros filmógenos possuem grupos carboxil, os quais são insolúveis em água na sua forma protonada (meio ácido) e se solubilizam na faixa de pH fracamente ácida a neutra, entre 5,0 a 7,0, através da formação de sais. Os fabricantes destes polímeros oferecem produtos que apresentam uma variedade de perfis de liberação, uma vez que as características de liberação podem ser direcionadas em certas faixas de pH através do número de grupos carboxilas e da natureza dos ácidos na molécula (THOMA & BECHTOLD, 1992). É portanto possível escolher um polímero com um menor ou maior pH de dissolução para influenciar o início da desagregação da forma farmacêutica e liberação do fármaco em diferentes partes do intestino.

#### 2.2.4. Polímeros acrílicos e metacrílicos

O emprego de polímeros acrílicos e metacrílicos na área farmacêutica vem sendo difundido, principalmente, devido à grande quantidade de copolímeros que podem ser obtidos através de diferentes combinações de monômeros e co-monômeros, originando derivados com propriedades bem distintas. Devido à sua natureza multifuncional, propriedades únicas e biocompatibilidade, os polímeros acrílicos compõem um importante grupo de excipientes farmacêuticos (DITGEN *et al.*, 1997; KHAN & REDDY, 1997).



As características variadas destes polímeros podem estar relacionadas, dentre outros fatores, às diferentes propriedades químicas dos grupos funcionais ligados à cadeia carbônica principal do polímero (DITTGEN *et al.* 1997; KHAN & REDDY, 1997).

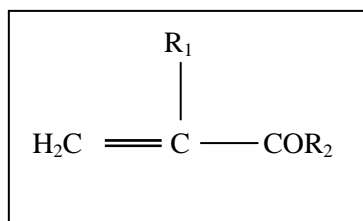


Figura 1 - Estrutura química básica dos derivados acrílicos e metacrílicos (VILLANOVA, 2001).

Os acrilatos e os metacrilatos diferenciam-se pela substituição do hidrogênio do primeiro carbono, por um grupamento metila, no segundo carbono. A ausência de grupamentos metila, que conferem características hidrofóbicas nos derivados acrílicos, resulta em sua maior reatividade e hidrofiliçidade quando comparados aos derivados metacrílicos. A figura 1 relaciona a estrutura química da unidade básica de polímeros derivados acrílicos e metacrílicos e o Quadro 3 os seus principais substituintes. Devido à presença do grupo metil no ácido metacrílico, este é um ácido fraco (pKa 4,66) sendo, portanto, insolúvel em água com exceção daqueles carboxilados que são solúveis em pH neutro ou alcalino. Os grupos ésteres presentes nos ésteres polimetacrílicos são estáveis ao ataque hidrolítico por ácido ou bases diluídas (DITTGEN *et al.*, 1997).

Polímeros específicos derivados do metacrilato, denominados comercialmente de Eudragit<sup>®</sup>, têm sido desenvolvidos para serem empregados em diferentes etapas da obtenção de formas farmacêuticas destinadas à administração oral, trazendo inúmeras

vantagens, devendo ser destacadas: (1) o revestimento de todas as formulações orais sólidas convencionais como cápsulas, comprimidos e grânulos para obtenção de formas farmacêuticas de liberação retardada; (2) preparação de *pellets*; (3) obtenção de comprimidos de liberação sustentada controlada por matrizes (DITTGEN *et al.*, 1997; KHAN & REDDY, 1997).

Quadro 3: Grupos substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos.

Nome químico	R1	R2
Ácido Acrílico	H	OH
Ácido Metacrílico	CH <sub>3</sub>	OH
Metilacrilato	H	O - CH <sub>3</sub>
Metilmetacrilato	CH <sub>3</sub>	O - CH <sub>3</sub>
Butilcianoacrilato	CN	O - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Butilmetacrilato	CH <sub>3</sub>	O - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
N,N-dimetilaminoetil-metacrilato	CH <sub>3</sub>	O - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Etilacrilato	H	O - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Hidroxietilmetacrilato	CH <sub>3</sub>	O - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - OH
Acrilamida	H	NH <sub>2</sub>

Adaptado: ROWE *et al.*, 2003.

Alguns dos polímeros acrílicos encontram-se inscritos na USP 28 (USP, 2005) subdivididos em tipos A, B e C. A classificação de alguns destes excipientes, bem como

suas características de solubilidade e permeabilidade podem ser observadas no Quadro 4.

Quadro 4: Características dos principais tipos de Eudragit<sup>®</sup> disponíveis comercialmente.

Nome comercial	Tipo	Características de solubilidade e permeabilidade	Plastificante recomendado
Eudragit <sup>®</sup> E	Copolímero aminoalquil metacrilato	Solúvel em suco gástrico até pH 5,0. Em pH > 5,0 intumescem e tornam-se permeáveis.	Não é necessário
Eudragit <sup>®</sup> L100	Copolímeros do ácido metacrílico Tipo A	Solúveis nos fluidos intestinais em pH > 6,0.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit <sup>®</sup> L100-55 Eudragit <sup>®</sup> L30D	Copolímeros do ácido metacrílico Tipo C	Solúveis nos fluidos intestinais em valores de pH a partir de 5,5.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit <sup>®</sup> S	Copolímero do ácido metacrílico Tipo B	Solúvel em pH acima de 7,0.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit <sup>®</sup> RL	Copolímero metacrilato de amônio Tipo A	Filmes de alta permeabilidade.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit <sup>®</sup> RS	Copolímero metacrilato de amônio Tipo B	Filmes de baixa permeabilidade.	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit <sup>®</sup> NE	Dispersão polimérica	Filmes de média permeabilidade.	Não é necessário

Fonte: BAUER *et al.*, 1998; ROWE *et al.*, 2003; USP, 2005.

Com base nas suas propriedades físico-químicas, no objetivo farmacotécnico a ser alcançado e na técnica a ser empregada no processo produtivo da preparação farmacêutica, diferentes tipos de Eudragit<sup>®</sup> podem ser escolhidos. O Eudragit<sup>®</sup> E pode ser empregado em revestimentos que requerem desagregação rápida, para mascarar sabor e odor desagradáveis, na proteção do pó contra abrasão e para incorporar pigmentos coloridos ou não. O Eudragit<sup>®</sup> L pode ser utilizado na preparação de revestimentos resistentes ao suco gástrico, na obtenção de comprimidos destinados a dissolverem-se na boca ou, ainda, para recobrir preparações que estarão sujeitas a climas tropicais. O Eudragit<sup>®</sup> S é destinado à preparação de revestimentos resistentes ao suco gástrico sendo retardantes da liberação e dependentes do pH. O Eudragit<sup>®</sup> RL pode

ser usado na preparação de formas farmacêuticas que necessitem de liberação retardada (*retard*) do fármaco, independente do pH do trato gastrintestinal (TGI) ou na preparação de revestimentos de rápida desagregação. Os tipos RS e NE são também empregados em formulações *retard* pH independentes, sendo que, o NE pode ser usado como substância formadora de matrizes estruturais para liberação prolongada do fármaco e, também, como aditivo de outras dispersões contendo Eudragit® (RÖHM PHARMA, 2003a; RÖHM PHARMA, 2003b; RÖHM PHARMA, 2003c); (FELTON *et al.*, 1995; GUPTA *et al.*, 2001).

O Eudragit® L e S são polímeros aniônicos baseados, respectivamente, no ácido metacrílico e no ácido metilmetacrílico. Enquanto o Eudragit® L apresenta cerca de 50% de grupamentos carboxila livres, o Eudragit® S possui 30%. Devido aos diferentes conteúdos de grupos carboxila, estes diferentes polímeros dissolvem-se em valores de pH que variam de 5,5 até 7,5, sendo adequados para a manufatura de matrizes erodíveis (RÖHM PHARMA, 2003b; LEOPOLD, 1999).

#### 2.2.5. Acetofalato de celulose (CAP)

O acetofalato de celulose (CAP) é um polímero usado como material para formação de um filme de revestimento entérico, ou como aglutinante para comprimidos e cápsulas. O CAP foi o primeiro polímero a ser produzido com características de solubilidade que permitiu o seu uso em soluções de revestimento entérico de cápsulas (PODCZECK & JONES, 2004). Este polímero foi desenvolvido por Eastman Kodak em 1940 (MALM *et al.*, 1951). O CAP é uma celulose na qual cerca da metade dos grupos hidroxilas é acetilada, e cerca de um quarto é esterificada com um dos dois grupos ácidos sendo que o ácido ftálico e o grupo ácido remanescente estão livres (ROWE *et*

*al.*, 2003). A Farmacopéia Americana (2005) descreve o CAP como um produto da reação parcial do anidrido ftálico e um acetato éster de celulose contendo entre 21,5 a 26% de grupos acetila ( $C_2H_3O$ ) e de 30 a 36% de grupos ftalila ( $C_8H_5O_3$ ).

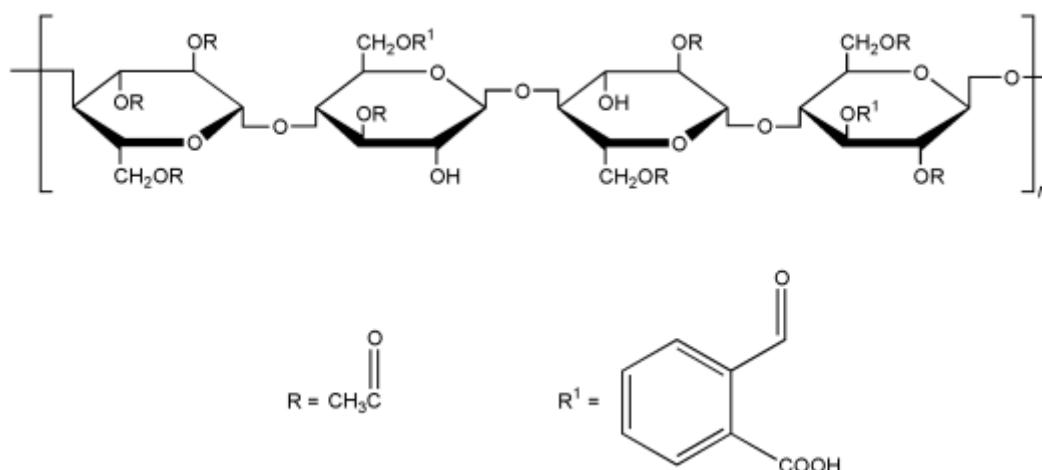


Figura 2: Fórmula estrutural do acetofalato de celulose.

O CAP é descrito como um pó branco ou quase branco, higroscópico, insípido, inodoro ou com leve odor de ácido acético. Apresenta ponto de fusão de cerca de  $192^{\circ}C$  e temperatura de transição vítrea entre  $160$  e  $170^{\circ}C$  (SAKELLARIOU *et al.*, 1985). O CAP é praticamente insolúvel na água, álcool, hidrocarbonetos clorados e não clorado, e em tolueno. É solúvel em 4 partes de acetona, solúvel em dietilenoglicol e no dioxano. Dissolve-se em soluções diluídas de álcalis e em soluções aquosas tamponadas a um pH superior a 6,0. O CAP tem a solubilidade menor ou igual a 10% (p/p) nas seguintes misturas de solventes: acetona:álcool (1:1); acetona:água (97:3); benzeno:metanol (1:1); acetato de etila:etanol (1:1); cloreto de metileno:etanol (3:1). Apesar do CAP ser insolúvel em água, é possível emulsioná-lo em água utilizando um tensoativo apropriado (ROWE *et al.*, 2003).

O CAP é potencialmente incompatível com fármacos ou excipientes que apresentem grupos funcionais de natureza básica, tais como o sulfato ferroso, cloreto férrico, nitrato de prata, citrato de sódio, sulfato de alumínio, cloreto de cálcio, nitrato de bário, acetato básico de chumbo. O CAP é incompatível ainda com agentes oxidantes fortes e fármacos sensíveis aos ácidos (ROWE *et al.*, 2003). Quando há a necessidade de revestir uma substância potencialmente incompatível é recomendável proceder primeiro o isolamento do núcleo a revestir com um polímero neutro do tipo hidroxipropilmetilcelulose.

O CAP apresenta normalmente cerca de 2,2% de umidade, é higroscópico, sendo necessária precaução e uma condição adequada de armazenamento para evitar uma absorção excessiva de umidade (ROWE *et al.*, 2003). É recomendável armazená-lo em local seco em recipiente hermeticamente fechado, a uma temperatura entre 8 e 15°C (ROWE *et al.*, 2003). A permanência prolongada em condições ambientais adversas, tais como a altas temperaturas e alta umidade, irá permitir que ocorra uma hidrólise lenta do CAP com um resultante aumento do conteúdo de ácido livre, da viscosidade e do odor de ácido acético.

O CAP é usado como revestimento entérico de cápsulas e comprimidos, resistindo durante um período prolongado no fluido gástrico fortemente ácido, dissolvendo-se em meio fracamente ácido ou neutro do intestino. O CAP é um polímero que apresenta grupos funcionais de natureza aniônica (carboxilas) que em pH ácido o torna insolúvel. Com a mudança do pH para valores superiores a 6,0 estes grupos carboxilas ficam ionizados por neutralização e tornam-se solúveis no meio, permitindo então a liberação imediata dos fármacos revestidos.

O CAP é normalmente empregado nas formas farmacêuticas sólidas a partir de sistemas de solventes orgânicos ou aquosos ou, então, por compressão direta. No revestimento de comprimidos as concentrações normalmente utilizadas variam de 0,5 a 9% do peso do núcleo do comprimido (ROWE *et al.*, 2003).

A adição de plastificantes aumenta a resistência à água do revestimento com CAP, tornando o filme de revestimento mais flexível e menos quebradiço. O CAP é compatível com diversos plastificantes tais como o glicolato butilftalilbutila, dibutiltartarato, dietilftalato, dimetilftalato, glicolato de etilftaliletila, glicerina, propileno glicol, triacetina, citrato de triacetina e tripropionina (ROWE *et al.*, 2003).

#### 2.2.6. Plastificantes

Os plastificantes são normalmente líquidos de alto ponto de ebulição, poliméricos, ou de baixo peso molecular que interagem com os polímeros filmógenos, alterando propriedades físicas e mecânicas pelo aumento da mobilidade das cadeias poliméricas. Melhora a formação do filme, facilitando a distribuição no substrato e aumentando a flexibilidade com redução da quebra do filme durante e após o processo de revestimento. O uso de um plastificante reduz a temperatura de transição vítrea ( $t_g$ ). Dentre os diversos plastificantes empregados em preparações farmacêuticas citamos: (1) os ésteres alquílicos dos ácidos cítrico, tartárico e sebácico, tais como o sebaçato de dietila, o citrato de trietila, o citrato de tributila, o citrato de acetiltrieta e o citrato de acetiltributila; (2) ésteres do ácido ftálico como: o ftalato de dimetila, o ftalato de dietila, o ftalato de dibutila, o ftalato de dioctila e etil glicolatos de etilftaloíla e butilftaloíla; (3) ésteres do glicerol, tais como: os glicerídeos de ácidos graxos acetilados, o diacetato de glicerol e o triacetato de glicerol; (4) álcoois superiores como

o glicerol e o propilenoglicol; (5) poliéteres, tais como: os polietilenoglicóis e os copolímeros de polioximetileno-polioxipropileno; (6) surfactantes, tais como: o estearato de PEG-400, o monooleato de PEG sorbitano e o monooleato de sorbitano; (7) óleos fixos, tais como: o óleo de rícino e o óleo de gergelim. O plastificante utilizado deve ser apropriado ao sistema polimérico empregado (THOMA & BETCHOLD, 1992; BAUER *et al.*, 1998).

#### 2.2.7. Obtenção extemporânea de cápsulas gelatinosas duras gastroresistentes

A obtenção extemporânea de cápsulas de liberação entérica tem sido relacionada por diversos autores ao longo do tempo, existindo diversos processos e métodos descritos. Embora alguns destes métodos resultem de estudos conclusivos, tem se observado, dificuldades técnicas para obtenção de reprodutibilidade na prática farmacêutica magistral (JENKINS *et al.*, 1957; PRISTA *et al.* 1995; PINA *et al.*, 1996).

O revestimento externo do invólucro da cápsula implica em relativa dificuldade técnica na sua preparação dada a natureza lisa, não porosa e não absorviva da cápsula que são obstáculos para a obtenção de revestimentos estáveis (PINA *et al.*, 1996).

Ainda em 1933, Bukey e Rhodes testaram e recomendaram um processo para obtenção extemporânea de cápsulas de liberação entérica (JENKINS *et al.*, 1957). Estes autores recomendavam que as cápsulas gelatinosas duras preparadas fossem colocadas em uma gaze formando um saco e imersas por 5 (cinco) segundos em uma solução de formaldeído a 10% e em seguida as cápsulas deveriam ser secas com uma toalha (JENKINS *et al.*, 1957). Tais cápsulas desintegrariam no intestino superior quando ingeridas após poucas semanas do seu preparo. A taxa de desintegração das cápsulas



obtidas por este método se altera com o tempo e, portanto, este método não se mostra adequado para usos comerciais (JENKINS *et al.*, 1957).

O tratamento das paredes das cápsulas gelatinosas duras por agentes desnaturantes, tais como o formol, tem sido relatado por outros autores. Prista e colaboradores relatam que a princípio se utilizava as soluções de formaldeído bastante concentradas, mas foi observado que esta técnica originava um endurecimento ulterior dos invólucros gelatinosos; como consequência os respectivos tempos de desintegração eram inconstantes e, por vezes, bastante elevados o que *in vivo* poderia significar uma não desintegração das cápsulas a nível entérico afetando a biodisponibilidade e eficácia do fármaco veiculado (PRISTA *et al.*, 1995). Por esse motivo estes autores recomendam a utilização de soluções de formol menos concentradas, na forma de soluções alcoólicas contendo 1 a 5% de formaldeído (PRISTA *et al.*, 1995).

A formulação de cápsulas gelatinosas consiste na desnaturação da proteína representada pela gelatina, pela reação do formol com as funções amina primária da lisina e arginina que fazem parte da sua composição, formando ligações cruzadas entre os resíduos da gelatina (PINA *et al.*, 1996). Acredita-se que o mecanismo de reação do formaldeído com a gelatina envolva a formação inicial de grupos hidroximetilamino na lisina e nos resíduos de arginina, sendo estes últimos determinantes da velocidade da reação. A hidroximetil lisina elimina água para formar uma imina catiônica que pode reagir com a hidroximetil arginina para formar uma ponte dimetileno éter. Esta subseqüentemente se reorganiza para formar uma ligação metileno entre os grupos amino da lisina original e os resíduos arginina (PODCZECK & JONES, 2004). O endurecimento posterior no estado seco parece ser através da liberação lenta do formaldeído pela despolimerização do polioximetileno, o qual está presente na solução



todas estas substâncias, a mais extensivamente estudada é o formaldeído (SINGH *et al.*, 2002).

Outras desvantagens relacionadas à formulação são a susceptibilidade de deformação das cápsulas gelatinosas com o tratamento (PRISTA *et al.*, 1995) e a formação de manchas em cápsulas coloridas. Entretanto, estudos concluídos por Pina e colaboradores demonstraram que pode se obter bons revestimentos por imersão das cápsulas em solução alcoólica de formol, desde que se considere a solubilidade dos fármacos veiculados (PINA *et al.*, 1996; PINA *et al.*, 1997). De forma geral, quando os fármacos são muito solúveis no suco gástrico, deve aumentar-se a concentração do formol, ocorrendo o inverso sempre que os fármacos forem pouco solúveis no suco gástrico. Este grupo também avaliou cápsulas formuladas contendo fármacos com diferentes solubilidades no suco gástrico (PINA *et al.*, 1997). A síntese dos resultados de biodisponibilidade destas preparações está sintetizada no Quadro 5.

Quadro 5. Síntese dos resultados de liodisponibilidade de cápsulas contendo diferentes fármacos e tratados com solução alcoólica de formaldeído em diferentes concentrações.

<b>Fármaco</b>	<b>Solução no suco gástrico (g/mL)</b>	<b>Concentração Formol % (p/p)</b>	<b>Liberação no suco gástrico (%)</b>	<b>Tempo de liberação no suco gástrico (min)</b>	<b>Liberação no suco entérico (%)</b>	<b>Adjuvante</b>
Ácido Acetilsalicílico	0,0032	3	< 5	45	> 85 %	-
Teofilina	0,0070	3,5	5	60	80	-
Paracetamol	0,0150	6	8,5	45	> 75	-
Propranolol HCl	0,0520	15	7,5	75	75	-
Isoniazida	0,1280	15	7	75	> 75	Talco
Ranitidina HCl	0,6500	16	7	45	75	Talco
Procainamida HCl	2,6310	20	8	90	75	Talco

Fonte: PINA *et al.*, 1997.

PINA e colaboradores em 1997 definiram uma equação que permite calcular a concentração de formaldeído em solução alcoólica, desde que se saiba a solubilidade do fármaco no suco gástrico, segundo a fórmula:

$$C = 248,556 \times S + 2,101$$

Onde:

C = concentração de formaldeído (p/p) na solução de revestimento

S= solubilidade do fármaco no suco gástrico g/mL

De modo geral, Pina e colaboradores (1997) propõem que a formilação das cápsulas gelatinosas duras previamente preenchidas com a mistura do fármaco e excipiente e com os seus hemireceptáculos selados com uma solução aquosa de gelatina a 10% seja realizada por imersão rápida, por cerca de 15 minutos, em solução alcoólica (75% a 60% v/v) de formaldeído de concentração variável. Em seguida realiza-se secagem a 37°C, durante 30 minutos e, lavagem durante 15 minutos, com uma solução de etanol a 75% (v/v) ou na mesma graduação alcoólica da solução de revestimento. Procede-se então uma segunda secagem a 37°C, por 30 minutos. Por fim realiza-se uma secagem à temperatura ambiente, durante 15,5 horas. PINA & SOUSA (2002) também não observaram alteração dos tempos de desintegração no fluido intestinal simulado, após estocagem das cápsulas formiladas em frascos bem vedados, em condições ambientais por 6 meses, demonstrando uma estabilidade das cápsulas de liberação entérica obtidas com a criteriosa aplicação deste método.

A formação de ligação cruzada em cápsulas gelatinosas moles após tratamento com aldeídos e a conseqüente alteração da dissolução destas tem sido também relatada em diversos trabalhos. O formaldeído tem sido descrito como efetivo para a obtenção de cápsulas gelatinosas moles gastroresistentes (PODCZECK & JONES, 2004). A maior desvantagem de qualquer tratamento de cápsulas gelatinosas moles ou duras com aldeídos é a possibilidade da ligação cruzada continuar durante o armazenamento, além da preocupação da ingestão do medicamento com traços de formaldeído (PODCZECK & JONES, 2004). Não existem até o presente momento avaliações *in vivo* de cápsulas tratadas com formaldeído.

STOKLOSA & OHMART recomendaram o mergulho das cápsulas em uma mistura contendo 45 partes de estearato de *n*-butila, 30 partes de cera de carnaúba e 25

partes de ácido esteárico fundidos a 75°C, como um método prático para aplicação no revestimento extemporâneo de cápsulas. Neste método, a cápsula é segurada por um fórceps ou pinça e então mergulhada uma a uma com uma sobreposição no centro. A aplicação de duas camadas completas demonstrou ser satisfatória e o revestimento permaneceu estável por mais de 4 semanas sem o desenvolvimento de rachaduras. O revestimento se solidificou muito rapidamente com o resfriamento (JENKINS *et al.*, 1957).

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

O revestimento da cápsula gelatinosa dura com goma laca também tem sido realizado com resultados irregulares. A goma laca é um material duro, quebradiço, transparente, esverdeado ou amarronzado de origem natural, obtido da purificação da secreção resinosa do inseto *Laccifero (Tachardia) lacca* Kerr (Homoptera, Coccidae). Disponível na forma de flocos ou em pó insípido com leve odor ou inodoro. A goma laca utilizada para fins farmacêuticos deve ser purificada ou alvejada. Devido à sua origem natural, a goma laca constitui um material de revestimento entérico adequado para fitofármacos e aditivos alimentares, onde muitas vezes o uso de polímeros sintéticos é incompatível com a imagem do produto (SMOLINSKE, 1992). A natureza estérica dos componentes da goma laca condicionam a sua solubilidade em pH alcalino.

Uma das dificuldades do uso da goma laca reside na falta de elasticidade, aderência e à sua natureza quebradiça. Conseqüentemente, a goma laca não apresenta boas propriedades filmogênicas. A adição de um agente plastificante tais quais o citrato de trietila ou o óleo de rícino, melhoram significativamente as propriedades mecânicas dos filmes de goma laca (SPECHT *et al.*, 1998; PEARNCHOB *et al.*, 2002). A goma laca tem boa resistência aos fluidos gástricos, mas o seu maior problema é a lenta dissolução dos revestimentos com goma laca no meio de pH mais elevado, tal como o pH dos fluidos intestinais. Isto pode ser atribuído relativamente ao seu aparente pKa compreendido entre 6,9 e 7,5 (HOGAN, 1995; DRESSMAN *et al.*, 1994).

A qualidade da goma laca, bem como de outras substâncias naturais, é passível de sofrer variações e, com o tempo, perde sua solubilidade no suco intestinal. Desta forma, a não liberação do conteúdo da cápsula resulta na presença de cápsulas intactas nas fezes (THOMA & BECHTOLD, 1992). Além disso, a ação da goma laca como revestimento entérico não é sempre segura, podendo originar perturbações intestinais ao se transformar em resinatos alcalinos (PRISTA *et al.*, 1995). Por outro lado, a sua desintegração só se processa praticamente quando há uma apreciável alcalinidade no meio, podendo *in vivo* vir a dissolver-se somente na porção terminal do jejuno o que pode dificultar, eventualmente, a absorção dos fármacos (PRISTA *et al.*, 1995).

Prista e colaboradores também relatam o revestimento entérico de cápsulas gelatinosas, utilizando uma solução alcoólica contendo 5% de goma laca e 1% de óleo de rícino, a qual é atomizada sobre as cápsulas. Os resultados, no entanto, são muito irregulares e a aparência final das cápsulas é comprometida. Apesar da lenta solubilidade dos revestimentos com goma laca no fluido entérico, a adição de ácidos orgânicos, como o ácido sórbico, que atuam como plastificantes, têm demonstrado

reduzir a temperatura de transição vítrea dos filmes de goma laca. A adição destes aditivos hidrofílicos no revestimento com goma laca diminui efetivamente os tempos de desintegração simulados em tampão fosfato pH 6,8, enquanto o comportamento em HCl 0,1 N permaneceu inalterado (NANTHARAT *et al.*, 2004).

A primeira patente do uso de acetofalato de celulose em cápsulas foi baseada na utilização de misturas do polímero com gelatina para formar o invólucro da cápsula (PARKE DAVIS & CO., 1949, 1951). Entretanto, as misturas de CAP/gelatina produziram cápsulas instáveis durante o armazenamento devido a uma leve decomposição do CAP, o qual liberava ácido acético e tornava-se menos solúvel no meio intestinal. Estas cápsulas ficaram quebradiças, devido ao estresse na parede das cápsulas causada pela incompatibilidade entre a gelatina e o CAP. Todos os polímeros de revestimento entérico devido à suas estruturas químicas são inerentemente quebradiços e a despeito da existência de várias patentes, nenhuma utilizando mistura de gelatina com polímeros tem demonstrado ser viável até a presente data (PODCZECK & JONES, 2004). Entretanto, o revestimento externo dos invólucros das cápsulas com solução de polímeros gastroresistentes tem se mostrado adequado em diversos trabalhos.

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



### 2.2.8. Métodos de revestimento de cápsulas em escala magistral

Em farmácias magistrais as cápsulas podem ser revestidas por vários métodos farmacêuticos clássicos. Allen e a USP Pharmacists' Pharmacopeia relacionam três diferentes métodos magistrais usados para revestir cápsulas: o *método de revestimento no béquer*; o *método de imersão (dipping)* e o *método de vaporização (spraying)* (ALLEN, 2002; USP PHARMACISTS' PHARMACOPEIA, 2005).

(a) O *método de revestimento no béquer* é realizado adicionando-se uma pequena quantidade do material de revestimento no béquer que será aquecido brandamente até fusão. Em seguida, são adicionadas algumas poucas cápsulas, fora do aquecimento, e, rotacionando o béquer, inicia-se aplicação do revestimento. Adiciona-se sucessivamente algumas gotas do revestimento fundido e continua-se ininterruptamente o movimento de rotação. A adição contínua de pequenas quantidades do material de revestimento previne que as cápsulas se grudem umas às outras.

(b) No *método de imersão* o material de revestimento é aquecido em um béquer na menor temperatura possível. Mergulha-se, em seguida, as cápsulas com auxílio de uma pinça na solução de revestimento. Após secagem do revestimento repete-se o processo até que uma camada suficiente de revestimento tenha sido aplicada à cápsula. O método de imersão pode ser otimizado, empregando-se um aparato com prendedores para as cápsulas que permite o revestimento de várias cápsulas simultaneamente pelo método de imersão. Este aparato é comercializado nos Estados Unidos da América por algumas empresas como a Torpac<sup>®</sup> e a Apothecary Products, Inc. (Figura 4).

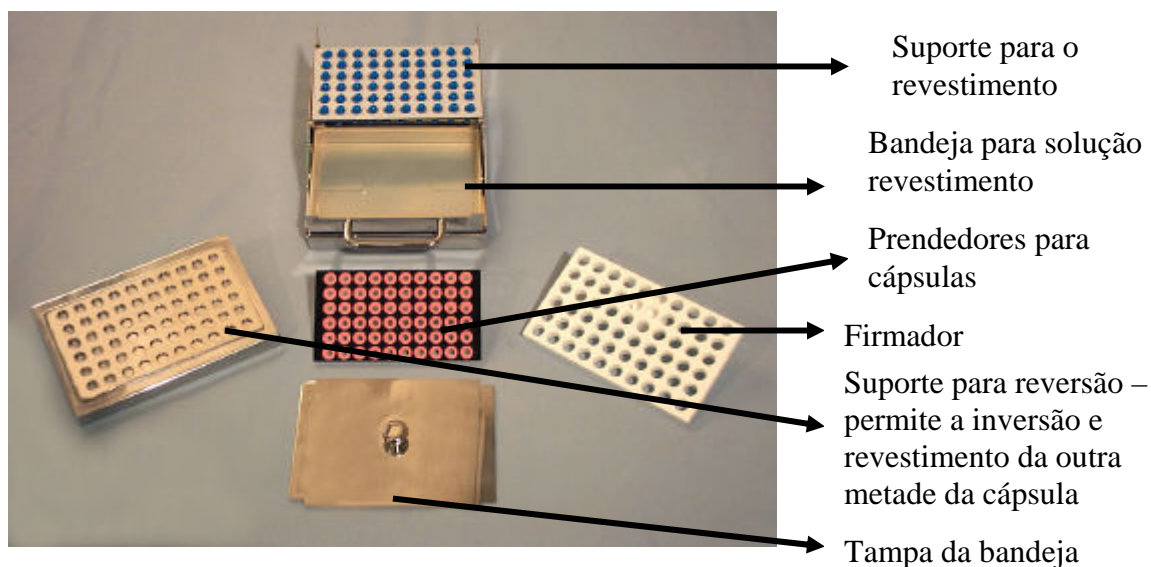


Figura 4- Aparato para revestimento entérico de cápsulas gelatinosas duras da Torpac® - capacidade para revestir 60 cápsulas simultaneamente.

(c) O método de vaporização (atomização) consiste geralmente na preparação de uma solução alcoólica, etérea ou acetoalcoólica, do material de revestimento. Em seguida, a solução é adicionada em um pequeno frasco spray. As cápsulas são acondicionadas em uma tela em uma área ventilada ou então em uma turbina drageadora. A solução de revestimento é aplicada em múltiplas camadas finas, permitindo-se um tempo suficiente para a secagem entre cada aplicação. O revestimento aplicado nas cápsulas secar utilizando um secador de cabelo. O processo é repetido até a obtenção de um filme de revestimento adequado (ALLEN, 2002). Variações destes métodos estão condicionadas ao agente de revestimento empregado. Métodos de revestimento com polímeros utilizando drageadoras clássicas não funcionam bem com cápsulas, devido a baixa densidade aparente e ao formato inconveniente das cápsulas que fazem com que elas apresentem a tendência a deslizar entre si em vez de rolar e, portanto, o revestimento

tende a ficar irregular. A despeito disto, uma máquina artesanal de revestimento entérico (*Enteric Coating Machine* – PCCA<sup>®</sup> - EUA) para obtenção de cápsulas de liberação entérica em escala magistral tem sido comercializada pelo Professional Compounding Centers of América (PCCA, Houston- EUA), estando esta demonstrada na figura 5. Esta máquina apresenta o tambor em formato cubóide ao invés de arredondado como nas turbinas drageadoras, reduzindo assim a tendência ao deslizamento das cápsulas durante a aplicação da solução polimérica de revestimento. Após o início do funcionamento da máquina, com o tambor rotacionando, a solução de revestimento contendo um polímero gastroresistente, como o CAP ou o Eudragit<sup>®</sup> L100, é vaporizada sucessivas vezes sobre as cápsulas com secagens periódicas das mesmas utilizando um fluxo de ar morno proveniente de um secador de cabelos. A vaporização da solução de revestimento e a secagem das cápsulas com fluxo de ar morno, são realizadas múltiplas vezes até a obtenção de um filme de revestimento adequado, correspondente em massa à cerca de 15% do peso das cápsulas vazias.



Figura 5: Máquina para revestimento entérico em escala magistral

(*Enteric Coating Machine* PCCA<sup>®</sup>, Houston-EUA).

2.2.9. Obtenção de cápsulas gelatinosas duras revestidas com polímeros gastroresistentes.

O revestimento por formação de película em partículas e formas farmacêuticas consiste em envolvê-las com filme uniforme de natureza freqüentemente polimérica. O processo de revestimento por película pode ser realizado com matérias não gastroresistentes (exemplos: hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, povidona, carboximetilcelulose sódica, polietilenoglicóis e alguns polímeros do ácido acrílico, como o Eudragit<sup>®</sup> E) e os materiais gastroresistentes (exemplos: acetofalato de celulose, acetofalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros acrílicos com o Eudragit<sup>®</sup> L e o Eudragit<sup>®</sup> S) (LACHMAN *et al.*, 2001). Os polímeros gastroresistentes devido à natureza aniônica que, em pH ácido os tornam insolúveis, conferem a gastroresistência ao material revestido.

Partículas com diâmetros superiores a 0,2 mm, cristais de matéria-primas, grânulos de matérias-primas com excipientes, comprimidos e cápsulas podem ser revestidos com filmes poliméricos gastroresistentes (BAUER *et al.*, 1998). Vários aspectos devem ser levados em conta no desenvolvimento de fórmulas gastroresistentes tais como a possibilidade de interação entre o núcleo e o revestimento, a quantidade de filme aplicada, a presença de imperfeições no filme e o pH de dissolução do agente filmogênico escolhido.

#### 2.2.9.1. Interação do revestimento com o núcleo

A natureza do fármaco, assim como certos excipientes, podem influenciar significativamente na dissolução do revestimento em formas farmacêuticas em que há o

contato direto com o revestimento, como em comprimidos e grânulos. Fármacos de natureza ácida podem levar a neutralização do polímero filmogênico e conseqüentemente a sua dissolução. Fármacos com natureza básica podem, por sua vez, diminuir o grau de proteção dos polímeros. Em cápsulas, embora não haja o contato direto do agente de revestimento com o fármaco, estas são extremamente sensíveis à umidade e calor. Além disso, as cápsulas apresentam uma superfície pouco porosa dificultando a adesão dos filmes gastroresistentes. A falta de adesividade e as diferenças de flexibilidade entre o filme e a cápsula, possibilitam que o filme se solte quando a umidade promove a expansão ou contração do invólucro, ou quando a cápsula é submetida a forças de estresse. A baixa porosidade e a fraca adesividade podem promover uma distribuição pouco uniforme do filme. Este problema pode ser minimizado com a aplicação anterior de polímeros de maior aderência, como HPMC e PVP, com o aumento da porcentagem do agente plastificante na solução de revestimento ou através da adição de uma solução de revestimento formada pela mistura de solventes orgânicos em uma pequena quantidade de água (BAUER *et al.*, 1998).

#### 2.2.9.2. Determinação da quantidade de polímero a ser aplicada

Na aplicação da película de revestimento devemos obter uma determinada espessura da camada de revestimento para conferir a gastroresistência. A quantidade de polímero deve ser relacionada com a superfície e a forma farmacêutica a ser revestida, podendo variar em função da finalidade do revestimento e do tipo de polímero utilizado (BAUER *et al.*, 1998). A quantidade de polímero (L) a aplicar pode ser referida em mg de substância seca por  $\text{cm}^2$  e calculada a partir da seguinte fórmula (CALLIGARIS, 1991):

$$Q\% = \frac{S \text{ (mm}^2\text{)} \times L \text{ (mg/cm}^2\text{)}}{P \text{ (mg)}}$$

Onde:

Q% = quantidade em porcentagem de substância seca do polímero a aplicar;

S = superfície em mm<sup>2</sup> (seu cálculo varia de acordo com o formato geométrico da forma farmacêutica a ser revestida);

L = quantidade de polímero a aplicar em mg de polímero por cm<sup>2</sup> (varia de acordo com a espessura da película de revestimento desejada);

P = peso do núcleo a ser revestido (peso médio dos comprimidos ou peso médio das cápsulas vazias).

Nesta fórmula são empregados unidade de mm<sup>2</sup> para a superfície e mg/cm<sup>2</sup> para a quantidade de polímero à aplicar. O fator 100 que liga as duas dimensões leva ao resultado em porcentagem.

O cálculo da superfície da forma farmacêutica é realizado de acordo com o formato do núcleo (BAUER *et al.*, 1998), como especificado a seguir:

- Para formas esféricas, tais como, microdrágeas, *pellets* e granulados, é utilizada a

seguinte fórmula:  $S = \pi \times d^2$ .

- Para cápsulas e comprimidos oblongos se utiliza:  $S = \pi \cdot d \cdot h$ .

- Para comprimidos se utiliza:  $S = \pi (d \cdot h + \frac{1}{2} d^2)$ .

Onde:

S = superfície em mm<sup>2</sup>;

h = altura do cilindro em mm;

d = diâmetro em mm;

$\pi$  = constante Pi ( ~ 3,1416).

As cápsulas gelatinosas duras são comercializadas em diferentes tamanhos e, como pode ser visto no Quadro 6, cada tamanho possui uma área de superfície específica.

Quadro 6: Área da superfície dos diversos tamanhos de cápsulas em mm<sup>2</sup>.

<i>Tamanho</i>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>00</b>	<b>000</b>
<i>Superfície</i> <i>(mm<sup>2</sup>)</i>	175	235	290	350	410	500	610	800

Adaptado: Bauer *et al.*, 1998.

#### 2.2.9.3. Problemas relativos ao revestimento por película polimérica em cápsulas

Os problemas que ocorrem durante o revestimento de cápsulas com polímeros filmogênicos gastroresistentes são geralmente devidos às características da parede da cápsula de gelatina que é lisa, não porosa, sensível à umidade e temperatura e permeável a vários líquidos e soluções (THOMA & BECHTHOLD, 1992). Alguns dos problemas relacionados, bem como, algumas medidas para solucioná-las, são os seguintes:

- Durante o revestimento com soluções aquosas de vaporização, a cápsula amolece e se torna pegajosa devido à solubilização. Após a evaporação da água e da secagem, a cápsula se torna quebradiça, especialmente no início do revestimento. Isto também pode ocorrer durante o armazenamento por um período longo. Como consequência, as cápsulas perdem a sua estabilidade mecânica e podem se quebrar sob uma ligeira pressão. Estes problemas podem

ser minimizados com o pré-revestimento da cápsula com uma camada inicial de polímeros que se dissolvem de forma independente do pH tais, como: a hidroxipropilmetilcelulose, a povidona e o Eudragit<sup>®</sup> E (THOMA & BECHTHOLD, 1992).

- A insuficiente adesão do filme com a descamação do revestimento ocorre especialmente quando se utiliza soluções orgânicas de polímeros filmógenos. A superfície das paredes da cápsula é muito lisa e proporciona uma baixa fixação. A influência da umidade faz com que os filmes de revestimento e as paredes da cápsula intumescam em várias extensões, o que também faz com que o revestimento se destaque (THOMA & BECHTHOLD, 1992). A solução deste problema pode ser obtida com o uso de uma maior concentração de plastificante na solução de revestimento (BAUER *et al.*, 1988); com o pré-revestimento com polímeros não pH dependentes ou com o uso de uma solução hidroalcoólica ou de uma emulsão de revestimento hidratada com baixo teor de solvente (THOMA & BECHTOLD, 1992; BAUER *et al.*, 1988). A adição de PEG 400 ou PEG 6000 pode também melhorar a adesão do filme (THOMA & BECHTOLD, 1992).
- Ocorrência de fissuras no filme de revestimento devido ao manuseio do medicamento. A utilização de uma maior concentração de plastificante faz com que os filmes fiquem mais flexíveis (WERCHAN, 1984).
- Pode ocorrer a abertura das cápsulas devido ao movimento da máquina de revestimento (JONES, 1970). A utilização de cápsulas gelatinosas duras que apresentem um bom fechamento ou, então, a selagem das cápsulas, pode evitar a ocorrência deste problema (THOMA & BECHTHOLD, 1992).



- A região de junção entre o corpo e a tampa da cápsula é crítica, podendo formar fissuras no sítio de contato. De fato, a cápsula gelatinosa dura não fornece uma barreira completa à penetração de líquidos e umidade, uma vez que o ponto de contato entre as duas metades da cápsula representa possíveis zonas de penetração. O espaço vazio nesta região pode permitir a penetração do suco gástrico no interior da cápsula, promovendo sua desintegração precoce. A selagem no ponto de junção do corpo com a tampa da cápsula pode prevenir este problema. A selagem de cápsulas gelatinosas duras em preparações extemporâneas tem sido realizada através de vários métodos: o pincelamento na junção da cápsula com uma solução aquosa aquecida de gelatina 10% (PINA *et al.*, 1996; ALLEN, 2002; PODCZECK, 2004; ANSELL *et al.*, 2005); umedecimento da parede interna da tampa da cápsula com uma solução hidroalcoólica aplicada com um cotonete antes do fechamento (WITTWER, 1985; CADÉ *et al.*, 1987; FERREIRA, 2002;); com o pincelamento de solução com polímero de revestimento (PODCZECK, 2004); a adição de 0,2 a 0,3% de dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200) na formulação da solução de revestimento a ser vaporizada, visando se obter um rápido enchimento do espaço intermediário da junção da tampa com o corpo da cápsula. O uso de uma maior concentração de plastificante e de uma máquina de revestimento mais adequada para o revestimento de cápsulas também podem melhorar o recobrimento da junção (THOMA & BECHTOLD, 1992).
- A estabilidade de um conteúdo com ativo sensível à umidade pode ser afetada pelo uso de um revestimento aquoso ou de solventes não totalmente anidros (THOMA & BECHTOLD, 1992). A cápsula gelatinosa dura não fornece uma

barreira completa uma vez que o ponto de contato entre os dois hemireceptáculos da cápsula e o fino filme de gelatina na transição (na selagem com gelatina) entre a parte cilíndrica e a curva da cápsula representam possíveis áreas de penetração da umidade. Para prevenir este problema é recomendável o uso de solventes anidros, pelo menos para o recobrimento da área de selagem (THOMA & BECHTOLD, 1992).

- A cápsula pode perder a aparência atrativa e brilhante, devido a formação de filme não transparente ou translúcido. Para evitar este problema deve se evitar o uso de agente opacificante na solução de revestimento. A uniformidade do filme de revestimento, o agente plastificante e o sistema solvente da solução de revestimento também podem determinar a transparência do filme de revestimento (THOMA & BECHTOLD, 1992).

#### 2.2.10. Estabilidade de cápsulas com revestimento entérico

Os agentes filmógenos não são completamente estáveis, portanto independentemente da forma farmacêutica com revestimento, a aplicação dos filmes está sujeita a processos de degradação química. Em um estudo realizado com cerca de 200 produtos comerciais na forma de comprimidos com filmes de revestimento entérico foi observado que: 20% dos comprimidos contendo fenilbutazona, 75% dos comprimidos contendo sais de ferro, potássio e magnésio e 100% dos comprimidos contendo extratos, tiveram perda de estabilidade após um período de armazenamento de 3 anos, a 30° C (BAUER *et al*, 1998). A instabilidade dos ftalatos de celulose utilizados para revestimento entérico é particularmente pronunciada porque seus grupos éster podem ser hidrolizados. O acetofalato de celulose é obtido do triacetato de celulose

após hidrólise parcial por conversão com anidrido ftálico. A hidrólise pode ocorrer nos sítios facilmente acessíveis do grupo triacetato de celulose. Os resíduos ftalil também podem entrar em determinada posição, tornando-se susceptíveis à hidrólise. A hidrólise do acetofalato de celulose forma ácido ftálico e ácido acético que podem tornar a gelatina insolúvel. Delporte examinou em detalhes o comportamento de decomposição do CAP e estabeleceu que a degradação química do CAP é determinada por dois fatores: pelo aumento contínuo do conteúdo de ácido ftálico livre em função da temperatura, e pela hidrólise da ligação éster e o ácido livre reanexado às macromoléculas do polímero através de pontes de hidrogênio (DELPORTE, 1979). Isto é confirmado pelo drástico efeito de alteração na estrutura das cadeias poliméricas, aumentando a ordem intramolecular sem gerar um predomínio do cristalino ou de cristalinidade. O segundo fator relacionado por Delporte é visto com algum ceticismo por outros autores, por ser igualmente possível que moléculas de ácido ftálico formem pontes de hidrogênio entre elas mesmas (BAUER, *et al.*, 1998). Além disso, moléculas de celulose são conhecidas por terem a habilidade para formar hélices. Estas regiões helicais podem se arranjar em paralelo para formar agregados e envolver outras substâncias nos seus interstícios, como solventes. Estes processos causam uma fragilização do filme de revestimento, aumentando o risco de torná-lo quebradiço e da perda de gastroresistência. Adicionalmente, a hidrólise eleva o valor de pH que inicia a dissolução do filme de CAP de 5,6 a 5,9 (BAUER *et al.*, 1998).

Particularmente, no caso de cápsulas gelatinosas duras, problemas de estabilidade podem ocorrer principalmente com revestimentos entéricos aplicados na forma de soluções ou dispersões aquosas. Há relato de que revestimentos aquosos de CAP (Aquateric<sup>®</sup>) apresentaram uma liberação entérica menor depois de uma estocagem de

três meses em temperatura ambiente devido à reação da gelatina com o CAP, ou com seus produtos de hidrólise, o ácido ftálico e o ácido acético, que tornaram a gelatina insolúvel (MURTHY *et al.*, 1986). Investigações realizadas em temperatura ambiente com umidade relativa de 80% mostraram que o conteúdo de ácido ftálico livre no CAP aumentou em cerca de 1,5 a 2% em 90 dias de ensaio (BAUER *et al.*, 1998). Soluções de CAP em solventes orgânicos proporcionam filmes de revestimento mais estáveis quando comparadas à soluções aquosas.

Filmes de revestimento com Eudragit<sup>®</sup> têm demonstrado serem estáveis na presença de umidade. Filmes de Eudragit<sup>®</sup> L e L30D não apresentaram hidrólise em um período de 90 dias em temperatura ambiente com 100% de umidade relativa no ar (BAUER *et al.*, 1998). De fato, os polimetacrilatos (Eudragit<sup>®</sup>) têm demonstrado grande estabilidade química.

Devido a problemas relatados na estabilidade de cápsulas gelatinosas com revestimento entérico, é conveniente a realização de estudos de estabilidade para verificar a influência do tempo e das condições de armazenamento na estabilidade física e química de cápsulas ou comprimidos revestidos acondicionados em suas embalagens, seguindo os parâmetros farmacopéicos para cada formulação e forma farmacêutica específica (MURTHY *et al.*, 1986; THOMA & BECHTOLD, 1992).

### 2.3. Monitoramento da Qualidade de Formas Farmacêuticas de Liberação Entérica

As monografias farmacopéicas estabelecem as especificações para equipamento, método e resultado para os testes de qualidade de preparações com revestimento entérico. Isto permite a comparação de resultados e assegura uma determinada

qualidade mínima. Entretanto, os testes *in vitro* nem sempre fornecem evidências conclusivas da biodisponibilidade dos ingredientes ativos. Para isso deve-se verificar através de estudos adicionais a correlação entre as condições *in vitro* e *in vivo* (BAUER *et al.*, 1998).

O comportamento de uma forma farmacêutica revestida é influenciado igualmente pelas propriedades físico-químicas do substrato e do revestimento. Na literatura farmacêutica são mencionados dois métodos de maior importância para a avaliação de formas farmacêuticas sólidas orais com revestimento entérico: (1) o teste de desintegração e (2) o teste de dissolução.

### 2.3.1. Teste de desintegração para cápsulas de liberação entérica

Para que o princípio ativo fique totalmente disponível para absorção no trato gastrointestinal, o comprimido ou cápsula deve desintegrar-se liberando o fármaco nos fluidos gastrintestinais para que seja submetido à dissolução. A desintegração também é importante para comprimidos que contêm fármacos que não precisam ser absorvidos e deve agir localmente no trato gastrointestinal, como é o caso de antiácidos e antidiarréicos. Nesses casos, a desintegração do comprimido ou cápsula fornece partículas do fármaco com área superficial maior para a atividade localizada no organismo. Os comprimidos e cápsulas devem passar pelo teste oficial de desintegração, que é realizado *in vitro* com um aparelho especial. O aparelho para realização do teste de desintegração consiste de uma cesta com seis tubos de ensaio abertos, presos verticalmente em uma malha de aço inoxidável 10, com abertura correspondente de 2mm, como descrito na figura 6. Durante o teste, os comprimidos e cápsulas são

colocados individualmente em cada um dos seis tubos da cesta e, com um dispositivo mecânico, a cesta é suspensa e mergulhada no líquido de imersão apropriado, com frequência entre 29 e 32 ciclos por minuto, mantendo a malha sempre abaixo do nível do líquido (ANSELL *et al.*, 2000; F. BRAS. 1988).

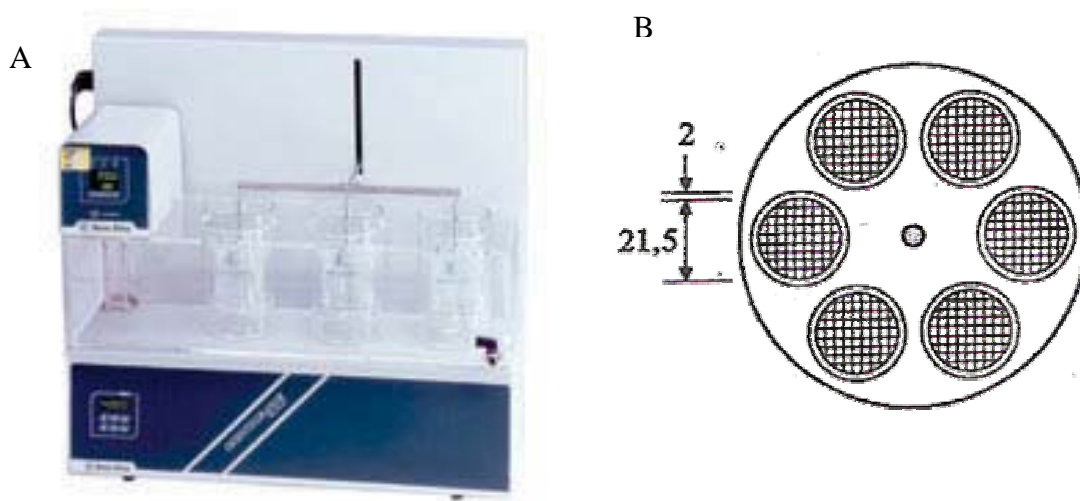


Figura 6: Aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas.

A. Vista frontal de um desintegrador;

B. Visão superior da cesta com seis tubos de ensaio presos em malha de aço inoxidável com abertura de 2mm.

A Farmacopéia Brasileira IV estabelece que comprimidos e cápsulas de liberação entérica não devem se desintegrar após 60 minutos de teste em HCl 0,1M, a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , e devem se desintegrar totalmente na solução de tampão fosfato, pH 6,8, findo o tempo estabelecido na monografia, ou 45 minutos (F. BRAS., 1988). Segundo a Farmacopéia Brasileira IV o teste de desintegração para cápsulas de liberação entérica deve ser procedido conforme o descrito para comprimidos com revestimento entérico, exceto

pelo fato de que no teste com as cápsulas se omite o uso dos discos e se utiliza uma tela com abertura de 2 mm, de arame de aço inoxidável, presa na face externa da tampa, semelhante à tela adaptada ao disco inferior da cesta. Para o teste de desintegração de cápsulas de liberação entérica deve se utilizar inicialmente 6 cápsulas e aplicar o seguinte roteiro: colocar uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta; acionar o aparelho, sem adicionar os discos (utilizar uma tela com abertura de 2 mm, de arame de aço inoxidável adaptado na tampa da cesta), utilizando ácido clorídrico 0,1 M mantido a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , como líquido de imersão; decorridos 60 minutos, cessar o movimento da cesta e observar as cápsulas: estas *não* devem estar desintegradas ou abertas. Em seguida, utilizar solução tampão fosfato pH 6,8 mantida a temperatura a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , como líquido de imersão. Observar as cápsulas após 45 minutos ou conforme descrito na monografia específica do medicamento testado. Para passarem no teste de gastroresistência todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou terem gerado fragmentos insolúveis de consistência mole.

O teste de desintegração não é adequado para a avaliação de grânulos com revestimento entérico ou para cápsulas preenchidas com grânulos gastroresistentes. Para a avaliação de granulados com revestimento entérico o teste de dissolução parece ser mais apropriado.

### 2.3.2. Teste de dissolução para cápsulas de liberação entérica

O teste de dissolução determina a porcentagem de princípio ativo, liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, denominado dissolutor, sob condições experimentais descritas (F. BRAS., 1988).

O dissolutor de forma geral é constituído por (1) motor ligado a um dispositivo regulador de velocidade, (2) uma haste rotatória de aço inoxidável ou coberta por algum material não reativo; (3) pá (denominado aparato 2 na Farmacopéia Americana), cesta (denominado aparato 1 na Farmacopéia americana) ou outro aparato oficialmente especificado de aço inoxidável fixado na extremidade de uma haste metálica de aço inoxidável que constitui o eixo do agitador; (4) recipiente de vidro (boro-silício) ou de outro material inerte e transparente, com capacidade volumétrica de 1 litro, contendo uma forma de cuba cilíndrica com fundo arredondado e uma tampa com abertura central para encaixe no eixo do agitador, e três outras aberturas, duas para remoção das amostras e uma para colocar um termômetro; (5) um banho de água termostaticado para manter a temperatura do meio de dissolução no recipiente. Os constituintes do aparelho de dissolução devem possuir capacidade e medidas consonantes com as estabelecidas nos compêndios oficiais, havendo pequenas variações quanto às especificações (dimensões, capacidade etc) entre as farmacopéias. As figuras 7, 8 e 9 mostram a foto de um aparelho de dissolução e os seus constituintes.

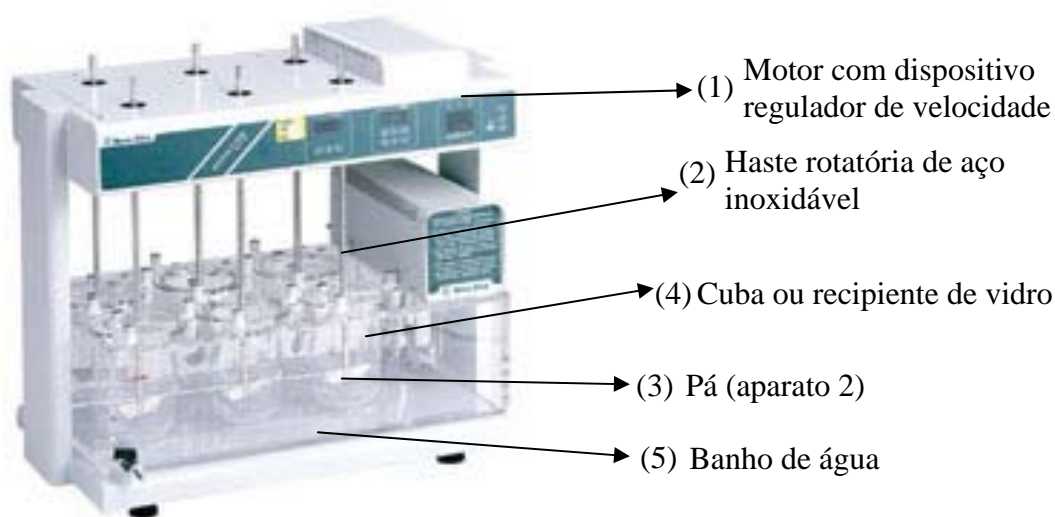


Figura 7 : Aparelho para teste de dissolução de comprimidos e cápsulas



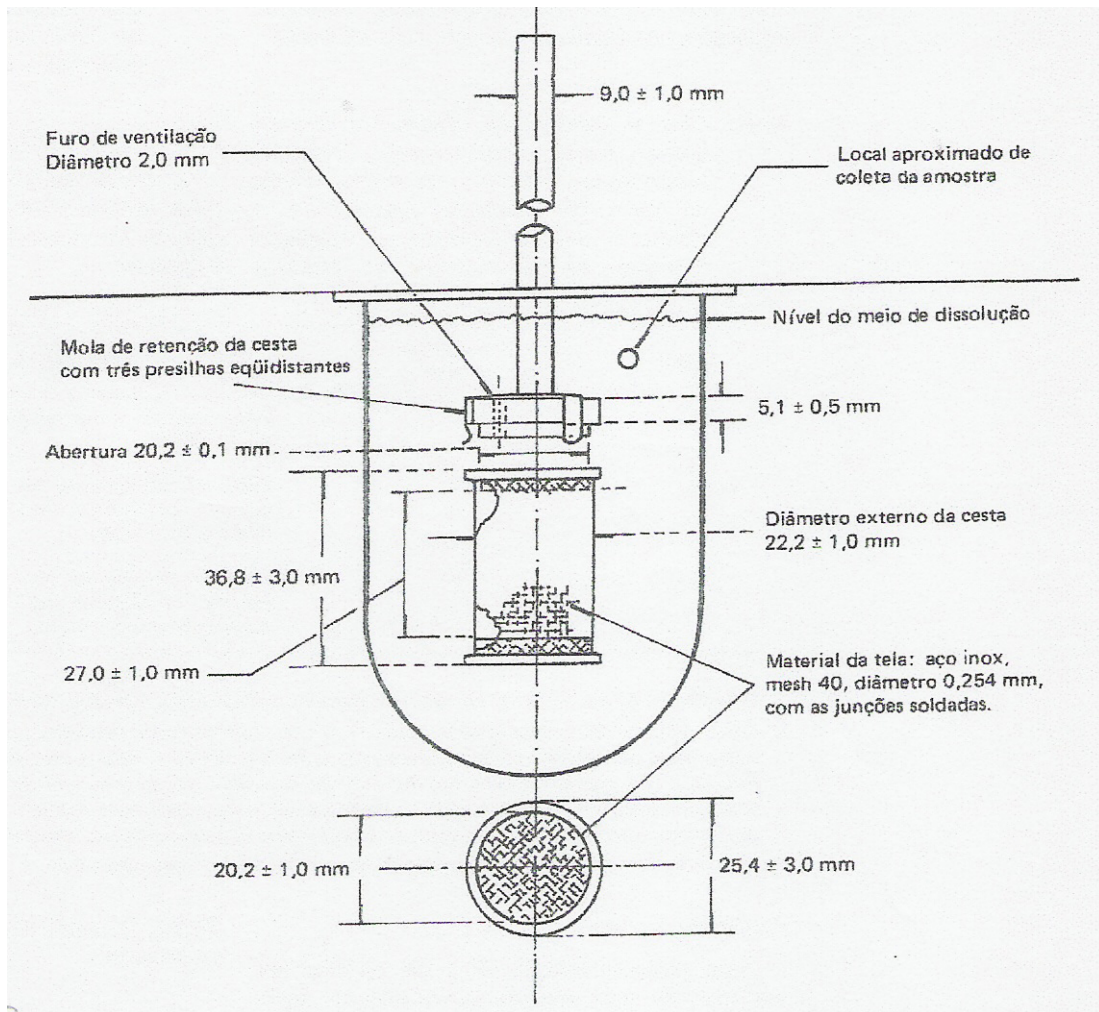


Figura 8: Cesta para agitação (aparato 1) do meio de dissolução (F. BRAS., 1988).

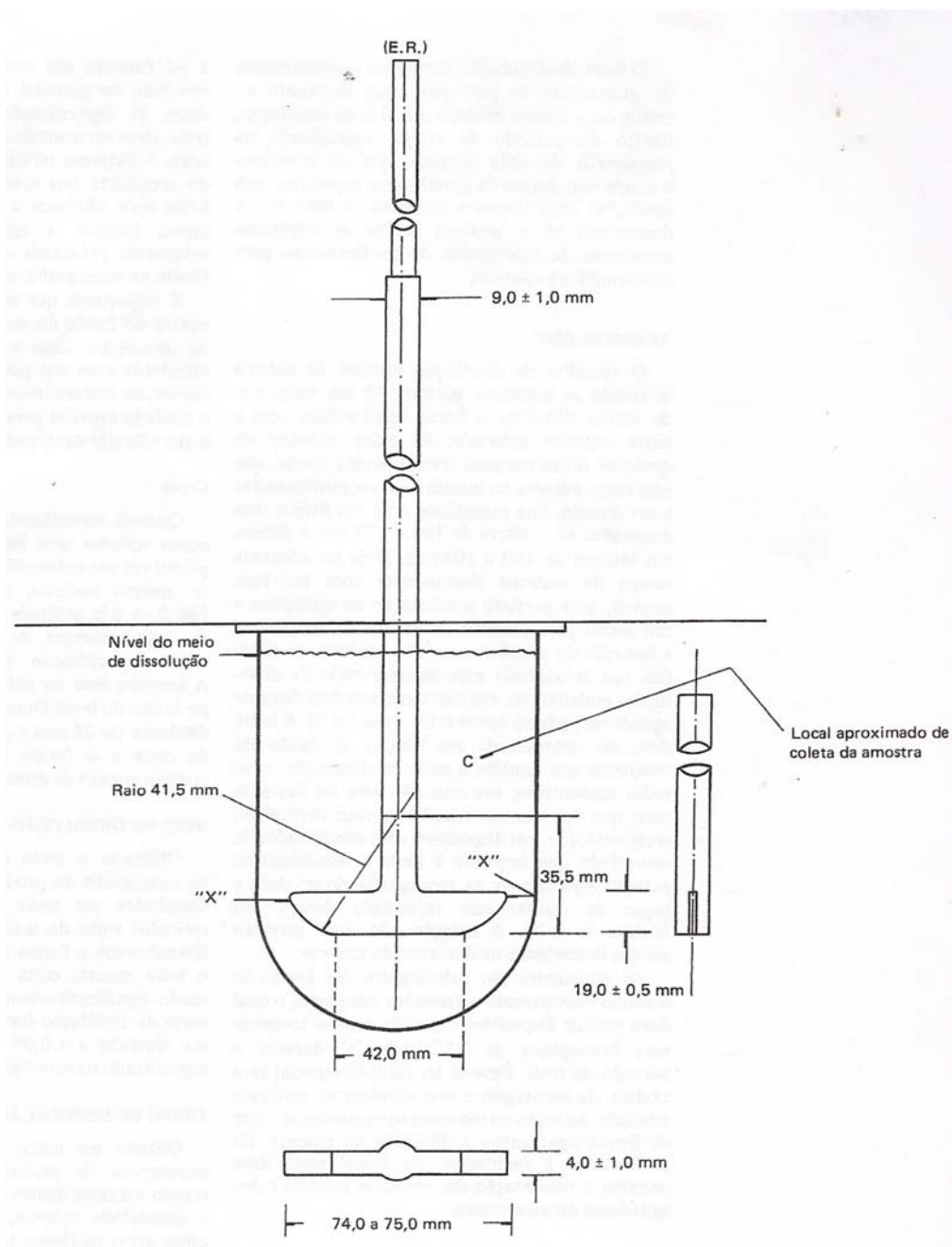


Figura 9: Pá (aparelho 2) para agitação do meio de dissolução (F. BRAS., 1988).

Além da cesta (aparelho 1) e da pá (aparelho 2) descritos na Farmacopéia Brasileira, outros aparatos são mencionados na Farmacopéia Americana e na literatura (BATHE *et al.*, 1975; CARSTENSEN & YONEZAWAY, 1986; USP 28, 2005).

A cesta, aparato 1, apresenta a vantagem de confinar a forma farmacêutica a uma área limitada, mantendo-a imersa no meio para conseguir uma melhor reprodutibilidade do método. Isto torna a cesta vantajosa para o ensaio com cápsulas que tendem a flutuar e podem perder a superfície de contato com o meio de dissolução (ABDOU, 1989). A principal desvantagem do aparato cesta é a possibilidade de bloqueio parcial das aberturas da cesta durante o teste de dissolução devido a deposição de filme de revestimento ou de outros materiais, como de constituintes do invólucro de cápsulas, dentro outros, o que pode levar a resultados incorretos (MARCOLONGO, 2003).

O aparato pá (figura 9), descrito na Farmacopéia Brasileira IV e em várias outras farmacopéias, é composto por uma haste e duas lâminas formando um ângulo de 180 graus. Quando cápsulas são testadas utilizando o aparato pá elas tendem a flutuar, gerando resultados não reprodutíveis. Entretanto, este problema é contornado com a utilização de uma pequena peça helicoidal de material inerte que faz com que a cápsula afunde (MURTHY, 1993; USP, 2005).

Em cada ensaio, coloca-se nas cubas o volume de meio de dissolução, de acordo com a monografia correspondente ao produto. As cubas são submersas em banho de água e mantidas em temperatura homogênea de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (F. BRAS., 1988). A seguir o produto a ser testado é imerso na cuba ou colocado na cesta, acionando-se o agitador na velocidade especificada na monografia farmacopéica correspondente. Em intervalos determinados, são retiradas amostras para determinação da quantidade de fármaco dissolvido (ANSELL *et al.*, 2000).

A Farmacopéia americana menciona dois métodos para a avaliação de produtos com revestimento entérico. No método A o produto é testado em uma solução de HCl 0,1 N por 2 horas, denominada etapa ácida, e então é alterado para o pH 6,8 pela adição

do tampão com fosfato de sódio tribásico 0,2 M, ajustando, se necessário, o pH com NaOH 2N ou HCl (etapa básica). A etapa básica com tampão é realizada por 45 minutos. O objetivo do teste é verificar se não houve dissolução significativa na etapa ácida, que deverá ser menor que 10% para qualquer amostra. A porcentagem especificada na monografia do fármaco deverá ser liberada na etapa básica com tampão pH 6,8. As especificações são estabelecidas nas monografias individuais do medicamento avaliado. No método B o produto é testado em HCl 0,1 N por 2 horas e, então, o meio ácido é drenado e substituído pelo tampão pH 6,8 preparado com a mistura de fosfato de sódio tribásico 0,1M e HCl 0,1N. A temperatura do meio reposto precisa ser pré-equilibrada a 37°C. Os critérios para aceitação são os mesmos do método A. Os critérios de aceitação geral para formas de liberação entérica nas etapas ácida e básica estão relacionados nos Quadros 7 e 8:

Quadro 7: Critério geral de aceitação da *etapa ácida* das formas farmacêuticas com revestimento entérico.

Estágios	Número de unidades testadas	Critérios de aceitação
A1	6	Nenhum valor individual dissolvido excede a 10% do valor rotulado
A2	6	A média de 12 unidades (A1 +A2) dissolvidas não é superior a 10% e nenhum valor individual dissolvido é maior que 25% do teor rotulado.
A3	12	A média de 24 unidades (A1 + A2 + A3) dissolvidas não é superior a 10% e nenhum valor individual dissolvido é superior a 25% do teor rotulado.

Fonte: Farmacopéia Americana (USP, 2005).

Quadro 8: Critério geral de aceitação da *etapa básica* (tampão fosfato sódico tribásico pH 6,8) das formas farmacêuticas com revestimento entérico.

Estágios	Número de unidades testadas	Critérios de aceitação
B1	6	Cada unidade apresenta resultados maiores ou iguais que $Q^{(*)} + 5\%$
B2	6	A média de 12 unidades (B1 + B2) é igual ou maior que $Q$ e nenhuma unidade apresenta resultados inferiores a $Q - 15\%$
B3	12	A média de 24 unidades (A1 + A2 + A3) é igual ou maior que $Q$ e não mais que 2 unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$

Fonte: Farmacopéia Americana (USP, 2005).

Nota: (\*) O termo  $Q$  corresponde ao teor declarado (rotulado) quando este se encontra dentro dos limites especificados na monografia do produto analisado. O  $Q$  é representado como T na Farmacopéia Brasileira (F. BRAS., 1988).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivos gerais

- Propor o desenvolvimento farmacotécnico magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica.

- Avaliar o desempenho de cápsulas com diclofenaco sódico, revestidas com filme gastroresistente de acetofalato de celulose ou Eudragit<sup>®</sup> L100 através de testes de dissolução.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Desenvolver uma técnica para o preparo na farmácia magistral de cápsulas de liberação entérica, utilizando o acetofalato de celulose e o Eudragit<sup>®</sup> L100 como agentes de revestimento.

- Padronizar o procedimento farmacotécnico de revestimento de cápsulas gelatinosas duras através do uso de equipamento para escala magistral (*Enteric Coating Machine* PCCA<sup>®</sup>) e atomização das soluções de revestimento.

- Avaliar através de testes de dissolução pelo método farmacopéico, a eficiência do revestimento entérico de cápsulas com diclofenaco sódico obtidas de forma magistral;

- Comparar os resultados obtidos nos testes de dissolução das cápsulas revestidas com acetofalato de celulose ou Eudragit<sup>®</sup> L100, entre si e com os resultados obtidos com os comprimidos de 50 mg de diclofenaco sódico (especialidade farmacêutica Voltaren<sup>®</sup>).

## 4 - MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Equipamentos e reagentes nos ensaios de qualidade

- Aparelho de Dissolução Nova Ética<sup>®</sup> Modelo 299.
- Espectrofotômetro Infravermelho Buck Scientific<sup>®</sup> Model 500.
- Espectrofotômetro UV-visível Varian<sup>®</sup> Modelo 50 Conc.
- Aparelho para determinação do Ponto de Fusão Quimis<sup>®</sup> Modelo Q.340.11/3.
- Potenciômetro Hanna<sup>®</sup> HI 8314 com eletrodo combinado de calomelano.
- Máquina de Revestimento Entérico PCCA<sup>®</sup> (*Enteric Coating Machine*).
- Balança eletrônica semi-analítica Gehaka<sup>®</sup> série BG 440, com capacidade de 40/404g e respectiva precisão de  $\pm 0,001/0,01$ g.
- Balança eletrônica analítica Sartorius<sup>®</sup> BL120S, com capacidade de 120 g e precisão de 0,1 mg.
- Frasco/cartucho com spray propelente Preval<sup>®</sup>.
- Diclofenaco sódico *SQRFB* (Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira), lote: 2007 . Adquirido no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).
- Diclofenaco sódico matéria-prima; Lote 20040402-1, adquirido na Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
- Cápsulas gelatinosas duras brancas/brancas vazias N<sup>o</sup> 1, lote: 2000003739, fabricada pela Cardinal Health Brasil e adquirida na DEG Importação de Produtos Químicos Ltda.

- Máquina de Revestimento Entérico PCCA<sup>®</sup> (*Enteric Coating Machine*), adquirida na Newphar Importação e Comércio, São Paulo, SP.
- Frasco/cartucho spray atomizador com propelente Preval<sup>®</sup>, fabricado por Precision Valve. Corp. em Yonkers, NY (EUA). Importado e distribuído no Brasil por Válvula Precisão do Brasil Indústria e Comércio Ltda, Osasco, São Paulo.
- Voltaren<sup>®</sup> 50mg de liberação entérica, lote: Z0044, laboratório Novartis<sup>®</sup>, fabricação: 12/2005, validade: 11/2008.
- Secador de cabelos de uso profissional com fluxo de ar quente, morno e frio para secagem do revestimento, marca Taiff<sup>®</sup>.
- Encapsulador de PVC rígido para 180 cápsulas, com placa para cápsulas número 1, modelo MO, fabricado e comercializado pela Multi-Labor Equipamentos e Produtos para Laboratórios, Diadema, SP.
- Acetofalato de celulose; lote CAP/13, DEG Importação de Produtos Químicos Ltda.
- Copolímero do ácido metacrílico Tipo A (Eudragit<sup>®</sup> L 100 fabricado pela Röhm Pharma Polymers); Lote: E031203079, Almapal S.A. Tecnologia Validada.
- Monoleato de sorbitano (Sorbion<sup>®</sup> 80); lote: P33031, Vital Especialidades.
- Acetona P.A.; lote: 75.457, Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda.
- Propilenoglicol; lote: N02162, Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
- Polietilenoglicol 400 (Macrogol<sup>®</sup> 400); lote SI0701AAFC, Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
- Álcool isopropílico; lote 2150754/05, Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.



- Dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup>200); lote 3755032521, Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
- Lactose malha 200; lote 2013; SP Farma.
- Álcool absoluto; lote: ALL16119, All Chemistry Produtos Naturais e Farmacêuticos.
- Metanol P.A . lote 0507674, Vetec Química Fina Ltda.
- Ácido clorídrico P.A., lote 0506099, Vetec Química Fina Ltda
- Fosfato de sódio tribásico dodecahidratado P.A. lote 0505889, Vetec Química Fina Ltda
- Ácido acético glacial P.A., lote 0600374, Vetec Química Fina Ltda
- Ácido perclórico P.A ., lote 048233, Vetec Química Fina Ltda.
- Brometo de Potássio para Espectroscopia, lote 0503515, Vetec Química Fina Ltda
- Éter etílico P.A., lote 0600318, Vetec Química Fina Ltda.
- Etanol P.A., lote 0507105, Vetec Química Fina Ltda.
- Ácido nítrico 70% P.A., lote 043509, Vetec Química Fina Ltda.

## 4.2. Controle de qualidade da matéria prima diclofenaco sódico

Foi retirada uma amostra da matéria-prima diclofenaco sódico utilizada no experimento para a realização do controle de qualidade em conformidade com a monografia do diclofenaco sódico descrita na Farmacopéia Brasileira e na Farmacopéia Americana (F. BRAS., 2001; USP, 2005). As especificações estão descritas no item 4.2.1.

### 4.2.1. Descrição: diclofenaco sódico

*Sinonímia química:* 2-[(2,6-Diclorofenil)amino]benzenoacetato de sódio

*Fórmula molecular:* C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>

*Peso molecular:* 318,13

*Nº CAS (Chemical Abstract Service):* 15307-79-6

*Caracteres físicos:* pó cristalino, branco e levemente amarelado, pouco higroscópico.

*Solubilidade:* levemente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno (F. BRAS., 2001).

*Faixa de fusão:* 280° C, com decomposição.

*Fórmula estrutural:*

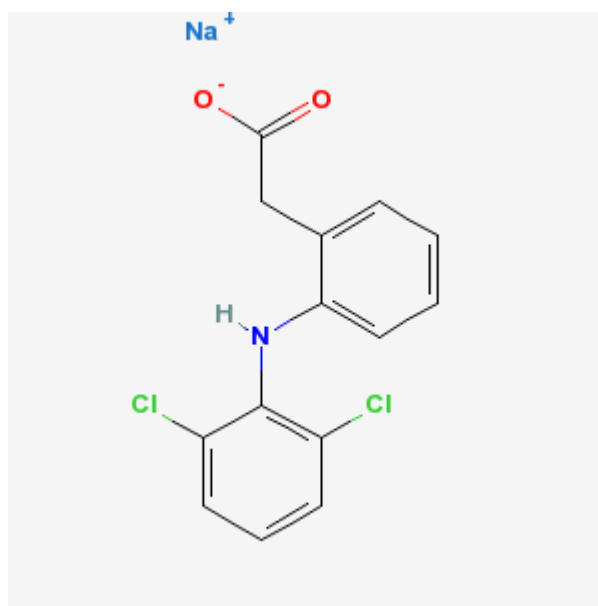


Figura 10. Fórmula estrutural do diclofenaco sódico

#### 4.2.2. Testes de Identificação

Para identificação da matéria-prima realizou-se os testes A, C e D (F. BRAS., 2001), descritos a seguir:

Teste A: o espectro de absorção no infravermelho da amostra dispersa em brometo de potássio.

Teste C : produção de cor vermelha quando 0,2 g da amostra é dissolvida em 50 mL de metanol e acrescido de 1 mL de ácido nítrico.

Teste D: reações de íon sódio quando 0,06 g da amostra é dissolvida em 0,5 mL de metanol e acrescido 0,5 mL de água.

#### 4.2.3. Ensaio de Pureza

*Aspecto da solução:* a solução utilizada no teste D de *Identificação* não pode ser significativamente, menos límpida do que um volume igual de metanol (F. BRAS., 2001).

*pH:* o pH da solução aquosa da amostra a 1% (p/V) deve estar compreendido entre 6,5 a 8,5 (F. BRAS., 2001).

*Absorção da luz:* solução a 5% (p/V) da amostra em metanol deve ser límpida a levemente amarelada com absorvância em 440 nm de no máximo 0,05, tendo o metanol como branco (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

*Perda por dessecação:* 1 g da amostra quando dessecada, em estufa entre 105°C e 110°C, por 3 horas deve apresentar resultado inferior ao máximo de 0,5% especificado como limite máximo (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

*Metais pesados:* presença de metais pesados abaixo ou igual ao limite máximo de 0,001% (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

#### 4.2.4. Doseamento

Conforme descrito na Farmacopéia Brasileira IV e na USP 28 o diclofenaco sódico matéria-prima deve conter no mínimo, 99,0% e no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , em relação à substância dessecada. Em conformidade com o descrito nestas farmacopéias, o doseamento foi realizado por *titulação em meio não-aquoso*, dissolvendo-se 0,25 g da amostra em 30 mL de ácido acético glacial e titulado com ácido perclórico 0,1M SV, determinando o ponto final potenciométricamente, realizando-se a determinação do branco para a correção necessária. Cada mL de ácido perclórico 0,1M SV equivale a 31,813 mg de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  (F. BRAS., 2001).

### **4.3. Delineamento dos ensaios para o preparo das cápsulas de liberação entérica de diclofenaco sódico**

Foram manipulados 22 lotes de 60 cápsulas com diclofenaco sódico (previamente analisado) na dosagem de 75 ou 100mg. Os lotes foram então divididos em 03 grupos distribuídos conforme a seguir: Grupo I: 10 lotes; Grupo II: 6 lotes; Grupo III: 6 lotes. Cada lote foi submetido a um diferente processo de revestimento para obtenção magistral de cápsulas com resistência gástrica, utilizando o *método de vaporização* em uma máquina de revestimento de cápsulas em escala magistral (item 2.2.8). Antes de passarem pelo processo de revestimento, as cápsulas foram previamente seladas na junção de seus hemireceptáculos com a própria solução de revestimento no caso das cápsulas do Grupo I ou com uma solução hidroalcoólica a 50%, Grupo II e Grupo III. As cápsulas dos Grupos I e II, posteriormente foram revestidas com a vaporização de uma solução orgânica de acetofalato de celulose em concentrações variáveis (CAP a 4, 5 e 8% p/V) e as cápsulas do Grupo III foram revestidas com a vaporização de uma solução alcoólica de Eudragit<sup>®</sup> L100. Todos os lotes foram submetidos aos ensaios de identificação, peso médio, uniformidade de doses por conteúdo e teor em conformidade com o descrito na Farmacopéia Brasileira (F. BRAS.,1988). Os lotes aprovados de cada grupo foram submetidos ao teste de dissolução para avaliação da performance na etapa ácida e na etapa básica (F. BRAS., 1988; USP, 2005). Os resultados dos testes de dissolução de cada grupo foram estatisticamente comparados entre si e com o perfil de dissolução do produto de referência Voltaren<sup>®</sup>.

#### 4.3.1. Preparo das cápsulas com diclofenaco sódico

Os lotes foram preparados com o diclofenaco sódico, previamente analisados e aprovados pelos ensaios do controle da qualidade, nas dosagens de 75 ou 100 mg. Para cada lote, as quantidades necessárias de diclofenaco sódico e excipiente (excesso de cerca de 5% para compensar perdas inerentes à manipulação) (USP PHARMACISTS' PHARMACOPEIA, 2005) foram pesadas em balança eletrônica semi-analítica. O diclofenaco sódico foi misturado em progressão geométrica (PRISTA *et al.*, 2005) com quantidade suficiente de excipiente necessária para o preenchimento volumétrico de cápsulas gelatinosas duras, de tamanho nº 1, e cor branca/branca. Não foram utilizadas cápsulas coloridas, pois haveria a possibilidade destas mancharem ao entrarem em contato com os solventes orgânicos presentes na solução de revestimento. A mistura do fármaco com o excipiente, foi previamente tamisada em tamis de malha 50 antes da encapsulação. O excipiente utilizado foi composto por uma mistura dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200) a 1% em lactose monoidratada malha 200 e empregado em quantidade suficiente para o preenchimento volumétrico das cápsulas. As cápsulas vazias foram dispostas em um encapsulador manual de PVC e em seguida preenchidas eqüitativamente com a mistura tamisada de pós, contendo o diclofenaco sódico e o excipiente.

#### 4.3.2. Selagem das cápsulas

Após a divisão dos lotes entre os 3 grupos, as cápsulas contendo diclofenaco sódico e excipiente foram seladas na junção de seus hemireceptáculos. A selagem das cápsulas foi realizada da seguinte forma em cada grupo:

(a) No grupo I os hemireceptáculos das cápsulas de todos os 10 lotes foram selados com uma solução orgânica de acetofalato de celulose de concentração variável (4, 5 e 8 %, p/v) (veja formulação e preparo no Tabela 1). A relação solução de selagem utilizada em cada lote está descrita no Tabela 2. Para a selagem dos hemireceptáculos das cápsulas a solução de revestimento foi aplicada em pequena quantidade com um pincel final na junção da tampa e do corpo da cápsula, conforme o demonstrado na figura 11.

Tabela 1. Componentes e respectivas dosagens utilizadas no preparo da solução de acetofalato de celulose para a selagem das cápsulas dos lotes do Grupo I

Componente	Quantidade
Acetofalato de celulose (CAP)	4, 5 ou 8 g
Propileno glicol	3 mL
Monooleato de sorbitano*	1g
Álcool etílico a 96°GL	45mL
Acetona                    qsp	100 mL

\*Comercializado como Sorbion<sup>®</sup> 80 ou Span<sup>®</sup> 80.

Procedimento de preparo:

1. Dispersar aos poucos o acetofalato de celulose na acetona, misturando.
2. Adicionar o álcool. Misturar bem.
3. Adicionar o monooleato de sorbitano e misturar.
4. Adicionar a acetona e misturar até sua completa dispersão.

Nota: Esta solução deve ser armazenada em frasco de vidro âmbar hermeticamente fechado e utilizada em um período não superior a 2 meses após o seu preparo.

Tabela 2. Concentração (p/V) da solução de selagem utilizada em cada lote do Grupo I

Lotes do Grupo I	Concentração de acetofalato de celulose na solução de selagem para as cápsulas (p/V)
1, 2, 5 e 9	5%
3, 4 e 6	8%
7, 8 e 10	4%

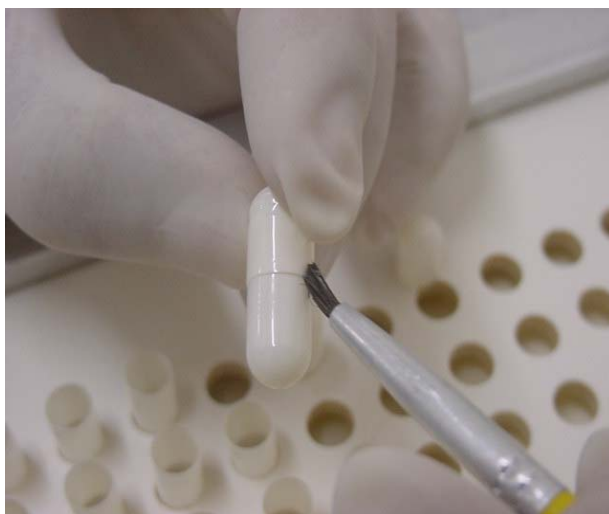


Figura 11. Demonstração do procedimento de selagem dos hemireceptáculos das cápsulas do Grupo I: aplicação com pincel da solução de acetofalato de celulose em cápsulas previamente preenchidas com diclofenaco sódico.

(b) Nos grupos II e III os hemireceptáculos das cápsulas de todos os 6 lotes foram selados com uma solução de álcool etílico a 50% (v/v) aplicada com auxílio de um swab de algodão umedecido com esta solução no interior da tampa da cápsula, previamente ao seu travamento com o corpo da cápsula preenchido com a mistura de diclofenaco sódico e excipientes. Posteriormente, o swab umedecido com a solução hidroalcoólica era aplicado na junção externa dos hemireceptáculos das cápsulas. As figuras 12 e 13 mostram o procedimento de selagem com a solução de álcool a 50%.



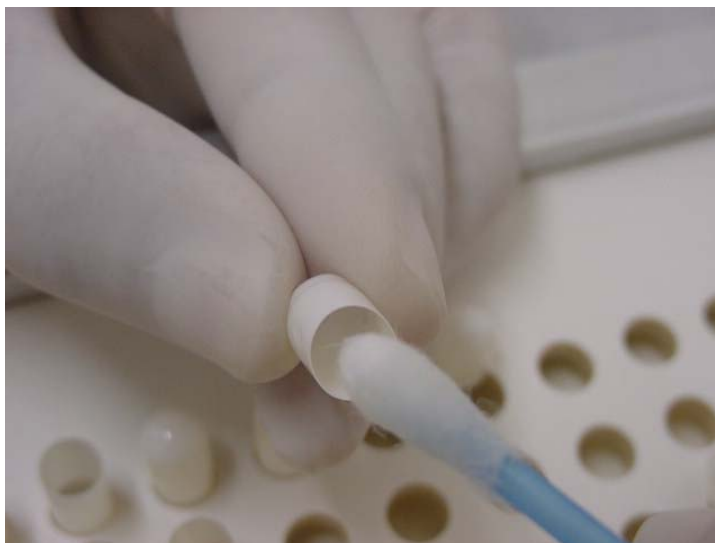


Figura 12. Demonstração da aplicação da solução de álcool 50% na parede interna das tampas das cápsulas dos lotes do Grupo II e III.



Figura 13. Demonstração da aplicação da solução de álcool 50% na junção dos hemireceptáculos das cápsulas do Grupo II e III, posteriormente ao travamento da tampa, também umedecida com a solução de álcool 50%, com o corpo da cápsula contendo diclofenaco sódico e excipientes.

#### 4.3.3. Revestimento das cápsulas

Conforme já citado no item 4.3, os lotes de cápsulas com diclofenaco sódico previamente seladas (veja item 4.3.2) de cada grupo foram revestidos por vaporização de uma solução de revestimento contendo acetofalato de celulose (Grupo I e Grupo II) ou de uma solução contendo Eudragit<sup>®</sup> L100 (Grupo III), utilizando uma máquina de revestimento entérico de pequena escala, comercializada pelo PCCA<sup>®</sup> (Professional Compounding Centers of América). As diferentes soluções de revestimento foram aplicadas nos diversos grupos conforme descrito a seguir:

##### a. Grupo I

Os lotes do grupo I foram revestidos com a aplicação de uma solução de acetofalato de celulose a 5% (p/v) em diferentes quantidades calculadas em relação ao peso da cápsula vazia para obtenção de um filme de revestimento em diferentes espessuras. Os percentuais de acetofalato de celulose calculado em substância seca do polímero em relação ao peso das cápsulas vazias, aplicado nos diferentes lotes do grupo I, foram variáveis (12 a 15%) e distribuídos conforme o descrito no Tabela 3.

Tabela 3. Percentuais de acetofalato de celulose em relação ao peso das cápsulas vazias, aplicados e distribuídos entre os diferentes lotes do grupo I.

Lotes do Grupo I	Concentração percentual de acetofalato de celulose em relação ao peso da cápsula vazia (calculado em substância seca do polímero)
1, 6, 9 e 10	15% do peso da cápsula vazia
2, 3 e 7	13% do peso da cápsula vazia
4 e 5	14% do peso da cápsula vazia
8	12% do peso da cápsula vazia

#### b. Grupo II

Os lotes do grupo II foram revestidos com a vaporização de uma solução de acetofalato de celulose a 5% (p/v) aplicada em quantidade fixa (15% do peso das cápsulas vazias) para obtenção de filmes de revestimento com espessuras próximas entre si.

#### c. Grupo III

Os lotes do grupo III foram revestidos com a vaporização de uma solução acetoalcoólica de Eudragit<sup>®</sup> L100 a 7% (p/V), aplicada em quantidade fixa calculado em substância seca do polímero em relação ao peso da cápsula (a concentração foi fixada em cerca de 38% do peso das cápsulas vazias e os cálculos foram realizados conforme o descrito no item 4.3.3.1.)

##### 4.3.3.1. Cálculo da quantidade do polímero de revestimento a ser utilizado

A quantidade do polímero de revestimento entérico a ser utilizada foi calculada em relação ao peso do lote de cápsulas vazias utilizadas no encapsulamento da mistura do diclofenaco sódico com os excipientes, todavia, o revestimento foi realizado nas cápsulas preenchidas com este fármaco e excipientes. A quantidade de revestimento utilizada foi determinada pelo peso final do filme formado pelo polímero após a evaporação do sistema solvente com a secagem da cápsula, correspondendo aproximadamente ao percentual desejado para cada grupo, conforme descrito no item 4.3.3. O peso médio das cápsulas vazias empregadas em cada grupo, o percentual teórico de polímero a ser aplicado em cada cápsula ( $Q_{T\%}$ ), o peso médio teórico e o peso

médio real de polímero aplicado à cada cápsula, o percentual real de polímero aplicado ( $Q_R\%$ ) e o peso do polímero distribuído por  $\text{cm}^2$  da superfície da cápsula (L), estão relacionados nas Tabela 4, 5 e 6.

Tabela 4: Grupo I : quantidades teóricas e reais aplicadas do polímero acetofalato de celulose por cápsula em percentual e peso de substância seca de polímero.

Lote	Peso médio das cápsulas vazias (mg)	Percentual teórico de polímero a ser aplicado ( $Q_T\%$ )	Peso médio teórico de polímero por cápsula (mg)	Peso médio real de polímero empregado por cápsula (mg)	Percentual real de polímero aplicado ( $Q_R\%$ )	Peso do polímero distribuído por $\text{cm}^2$ da superfície da cápsula <sup>(*)</sup> (L) $\text{mg}/\text{cm}^2$
1	76	15	11,40	11,90	15,66	2,90
2	79	13	10,30	10,06	12,7	2,45
3	79	13	10,30	10,60	13,38	2,58
4	79	14	11,06	11,13	14,09	2,71
5	79	14	11,06	11,23	14,21	2,74
6	79	15	11,85	12,27	15,53	2,99
7	83	13	10,79	11,10	13,37	2,71
8	83	12	9,96	9,92	11,95	2,42
9	76	15	11,40	12,38	16,29	3,02
10	76	15	11,40	11,87	15,62	2,89

Nota: (\*) Os cálculos do peso do polímero distribuído por  $\text{cm}^2$  da superfície da cápsula (L) foram realizados em conformidade com o descrito no item 2.2.9.2. (CALLIGARIS, 1991).

Tabela 5. Grupo II : quantidades teóricas e reais do polímero acetofalato de celulose por cápsula em percentual e peso de substância seca de polímero.

Lote Grupo II	Peso médio das cápsulas vazias (mg)	Percentual teórico de polímero a ser aplicado (Q <sub>T</sub> %)	Peso médio teórico de polímero por cápsula (mg)	Peso médio real de polímero por cápsula (mg)	Percentual real de polímero aplicado (Q <sub>R</sub> %)	Peso do polímero distribuído por cm <sup>2</sup> da superfície da cápsula <sup>(*)</sup> (L) mg/cm <sup>2</sup>
1	73	15	10,95	11,12	15,23	2,71
2	83	15	12,45	10,92	13,17	2,67
3	75	15	11,25	11,5	15,33	2,80
4	75	15	11,25	12,77	17,03	3,11
5	75	15	11,25	11,9	15,87	2,90
6	75	15	11,25	11,8	15,73	2,88

Nota: (\*) Os cálculos do peso do polímero distribuído por cm<sup>2</sup> da superfície da cápsula (L) foram realizados em conformidade com o descrito no item 2.2.9.2. (CALLIGARIS, 1991).

Tabela 6. Grupo III : quantidades teóricas e empregadas do polímero Eudragit<sup>®</sup> L 100 por cápsula em percentual e peso de substância seca de polímero.

Lote Grupo III	Peso médio das cápsulas vazias (mg)	Percentual teórico de polímero a ser aplicado (Q <sub>T</sub> %)	Peso médio teórico de polímero por cápsula (mg)	Peso médio real de polímero por cápsula (mg)	Percentual real de polímero aplicado (Q <sub>R</sub> %)	Peso do polímero distribuído por cm <sup>2</sup> da superfície da cápsula <sup>(*)</sup> (L) mg/cm <sup>2</sup>
1	75	38	28,50	28,43	37,91	6,93
2	75	38	28,50	29,17	38,89	7,11
3	75	38	28,50	28,33	37,77	6,91
4	75	38	28,50	29,50	39,33	7,19
5	75	38	28,50	29,17	38,89	7,11
6	76	38	28,88	29,07	38,25	7,09

Nota (\*) Os cálculos do peso do polímero distribuído por cm<sup>2</sup> da superfície da cápsula (L) foram realizados em conformidade com o descrito no item 2.2.9.2. (CALLIGARIS, 1991).

#### 4.3.3.2. Máquina de revestimento entérico para escala magistral “*Enteric Coating Machine*”:

A máquina de revestimento entérico é composta por uma base fixa que acondiciona no seu interior o motor; por um tambor plástico com capacidade de 3,88 L, tampa frontal móvel e reguladores laterais que permitem o ajuste de ângulo do tambor; possui também pás misturadoras fixas. Os componentes relacionados podem ser visualizados na figura 14.

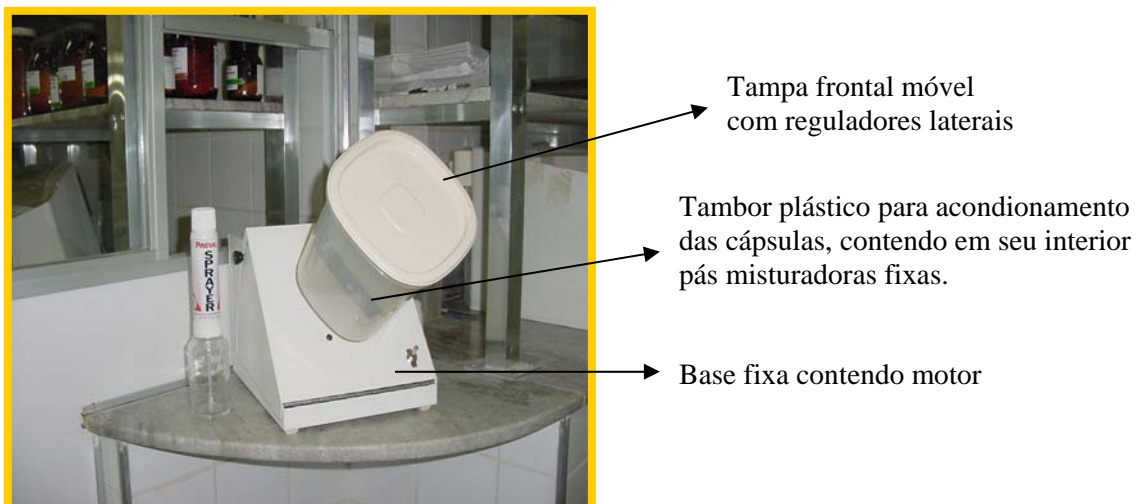


Figura 14. Máquina de Revestimento Entérico para escala de produção em farmácia magistral (*Enteric Coating Machine PCCA*<sup>®</sup>)

O número máximo de cápsulas que podem ser acondicionadas no tambor para serem revestidas por partida, para se obter melhores resultados, varia entre 30 cápsulas no mínimo e 250 cápsulas no máximo.

#### 4.3.3.3. Frasco *spray* atomizador com propelente Preval<sup>®</sup>: composição e critérios para utilização e limpeza

O frasco atomizador demonstrado na figura 15 é constituído por um cartucho *spray* com propelente (A-1), possuindo uma cânula de plástico com elemento filtrante para ser inserida em um reservatório de vidro (A-2) utilizado para o acondicionamento da solução de revestimento.

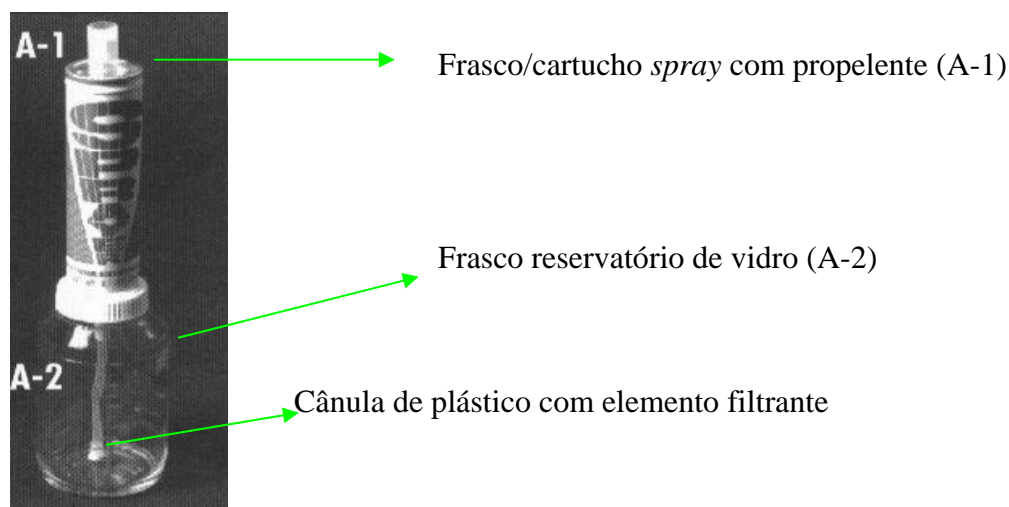


Figura 15. *Spray* atomizador Preval<sup>®</sup>

O cartucho do frasco *spray* Preval<sup>®</sup> contém como sistema propelente o Aeron<sup>®</sup> A-70/DME (50/50) formado por uma mistura de propano (21,5%), isobutano (28,5%), dimetiléter (50%), com peso líquido de 57 g. Este sistema propelente não contém CFCs (clorofluorcarbonos). Cada unidade cartucho do frasco cartucho *spray* Preval<sup>®</sup> tem rendimento e autonomia para vaporizar 470 mL da solução de produto acondicionado no frasco reservatório. Entretanto, a variação dependerá entre outros motivos, da viscosidade da solução utilizada e dos critérios de aplicação.

4.3.3.4. Preparo da solução de revestimento entérico com acetofalato de celulose a 5% e da solução com Eudragit<sup>®</sup> L100 a 7%:

Para o revestimento das cápsulas foram preparadas duas soluções com solventes orgânicos, uma contendo acetofalato de celulose a 5% para revestimento das cápsulas



dos grupos I e II e outra contendo Eudragit<sup>®</sup>L 100 a 7% para revestimento. O preparo destas soluções foi realizado no ambiente de uma capela de exaustão de gases para prevenir a inalação de vapores tóxicos produzidos pelos solventes orgânicos utilizados.

A composição das soluções de revestimento e os respectivos procedimentos de preparo estão relacionados a seguir:

a. Solução de revestimento entérico com acetofalato de celulose a 5%

Acetofalato de celulose (CAP) .....	5 g
Propilenoglicol .....	3 mL
Monoleato de sorbitano* (Span <sup>®</sup> 80) .....	1g
Álcool etílico a 96°GL.....	45 mL
Acetona P.A .....	qsp ..... 100 mL

\* Comercializado como Sorbion<sup>®</sup> 80 e Span<sup>®</sup> 80.

Procedimento de preparo:

1. Dispersar aos poucos o acetofalato de celulose na acetona, misturando.
2. Adicionar o álcool. Misturar bem.
3. Adicionar o monooleato de sorbitano e misturar até sua completa dispersão.
4. Ajustar o volume final com quantidade suficiente de acetona.

Esta solução foi preparada próxima à data de sua utilização. Após o seu preparo, foi acondicionada em frasco de vidro âmbar hermeticamente fechado até o momento de ser utilizada para evitar a evaporação do sistema solvente volátil.

b. Solução de revestimento entérico com Eudragit<sup>®</sup> L100 a 7%

Copolímero do ácido metacrílico (Tipo A)\* .... 7 g

Polietilenoglicol 400\*\* ..... 1,9 mL

Acetona / álcool absoluto (1:1) qsp ..... 100 mL

\* Comercializado como Eudragit<sup>®</sup> L100

\*\* Carbowax<sup>®</sup> 400

Procedimento de preparo:

1. Dissolver o copolímero do ácido metacrílico (tipo A) em cerca de 90 mL da mistura 1:1 de acetona/álcool absoluto. Para evitar a evaporação dos solventes, o recipiente de preparo deve permanecer coberto com um filme plástico durante a agitação.
2. Adicionar o polietilenoglicol (plastificante) e misturar.
3. Ajustar para o volume final com a mistura 1:1 de acetona / álcool absoluto.

Esta solução foi preparada próxima à data de utilização e envasada em frasco de vidro âmbar hermeticamente fechado. No momento da realização do procedimento de revestimento a solução de revestimento preparada foi acondicionada no frasco reservatório e este conectado ao cartucho do frasco *spray* Preval<sup>®</sup> conforme demonstrado em sequência na figura 16.



A



B



C

Figura 16: Acondicionamento da solução de revestimento no frasco reservatório de vidro (A) e adaptação do cartucho do frasco atomizador Preval® com a cânula e o elemento filtrante (B, C).

#### 4.3.3.5. Equipamentos de Proteção Individual (E.P.I.) utilizados durante o processo de revestimento entérico para prevenir a inalação de vapores tóxicos

Para garantir a segurança do operador, faz-se necessário a utilização de equipamentos de proteção individual, como:

- Óculos de segurança;
- Máscara com elemento filtrante de vapores (Filtro HEPA);
- Luvas de procedimento;
- Gorro;
- Jaleco.



Figura 17. Paramentação adequada: luvas, jaleco, gorro, óculos de segurança e máscara de proteção. Equipamentos e materiais utilizados no procedimento de revestimento de cápsulas.

#### 4.3.3.6. Equipamentos e materiais utilizados no procedimento de revestimento das cápsulas gelatinosas duras com diclofenaco sódico:

Para realização do revestimento das cápsulas gelatinosas duras com diclofenaco sódico foram utilizados os seguintes equipamentos e materiais: máquina de revestimento entérico (*Enteric Coating Machine- PCCA*<sup>®</sup>); frasco *spray* atomizador com propelente Preval<sup>®</sup>; secador de cabelos de uso profissional com fluxo de ar quente, morno e frio para secagem do revestimento; encapsulador de PVC rígido para 180 cápsulas, com placa para cápsulas número 1, com espátula distribuidora de pós, separador e socador; cápsulas gelatinosas duras brancas/brancas vazias n<sup>o</sup> 1; solução orgânica de revestimento entérico com acetofalato de celulose 5% (recém-preparada) ou com Eudragit<sup>®</sup> L100 a 7% (veja item 4.3.3.4); soluções para selagem das cápsulas (veja item 4.3.2) e a mistura homogênea e tamisada do diclofenaco sódico e excipientes devidamente pesados para encapsular (veja item 4.3.1).

4.3.3.7. Procedimento para o revestimento de cápsulas gelatinosas duras por vaporização de uma solução acetoalcoólica de acetofalato de celulose ou de Eudragit®L100: o protocolo geral de revestimento foi ilustrado com fotos tiradas durante o procedimento farmacotécnico o qual foi realizado em várias etapas:

Etapa I. As cápsulas vazias utilizadas no preparo de cada lote previamente pesadas tiveram o peso anotado para fins de cálculos para a determinação da quantidade de polímero a ser aplicada conforme mencionado anteriormente no item 4.3.3.1. O peso total foi anotado e em seguida foi calculado o percentual de acordo com o polímero (em termos de substância seca) a ser aplicado (ex. 15% de acetofalato de celulose para o grupo II ou 38% para o Eudragit® L100 para o grupo III), obtendo assim a massa de polímero necessária para cada lote. Por exemplo, se 60 cápsulas vazias n.º.1 pesassem 4,56 g, seriam necessários a aplicação de 0,68 g de CAP ( $4,56 \times 15\% \cong 0,68$ ) ou de cerca de 1,73 g de Eudragit® L100 ( $4,56 \times 38\% \cong 1,73$  g) para cada lote de 60 cápsulas. O valor encontrado foi somado ao peso das cápsulas cheias, para obtenção do peso teórico das cápsulas com revestimento (veja item 4.3.3.1) (figura 18).



Figura 18: Etapa I - Pesagem das cápsulas vazias para cálculo da quantidade de polímero a ser empregada.

Etapa II. Preenchimento das cápsulas vazias (anteriormente pesadas) com a mistura de pós (diclofenaco sódico com excipientes). O encapsulamento foi realizado de acordo com o procedimento clássico de encapsulação (figura 19).



Figura 19. Etapa II - Preenchimento das cápsulas vazias com mistura de diclofenaco sódico e excipientes.

Etapa III. Após o encapsulamento da mistura (fármaco com excipiente), a junção dos hemireceptáculos da cápsula foi selada nos lotes do grupo I aplicando-se uma solução de acetofalato de celulose de 4 a 8% (p/v), na junção dos hemireceptáculos, após o travamento da tampa no corpo da cápsula. Para os grupos II e III a selagem foi realizada com um cotonete umedecido com a solução hidroalcoólica a 50% aplicada no interior da tampa cápsula, antes do fechamento e após o fechamento e travamento das cápsulas, aplicou-se também o cotonete umedecido com a mesma solução na junção externa dos hemireceptáculos (veja item 4.3.2). Após a secagem as cápsulas cheias e vedadas (seladas) foram pesadas e o valor encontrado foi anotado para fins de cálculos. O peso das cápsulas cheias vedadas foi somado ao valor correspondente a 15% (para o CAP) ou 38% (para o Eudragit<sup>®</sup> L 100) do peso das cápsulas vazias empregadas, indicando a quantidade polímero que seria empregada para produção do filme de revestimento. Este

peso teórico calculado foi o indicativo do final do processo de revestimento. Seguindo como no exemplo mencionado no Etapa I deste procedimento e supondo que o peso das 60 cápsulas preenchidas com a formulação tenha dado 16,6 g, a aplicação da fórmula indica que o peso teórico (PT) a ser obtido após o revestimento com o CAP, será de 17,28 g.

$$PT = (P_V \times 15\%) + P_P$$

Onde:

PT = peso teórico das cápsulas revestidas.

$P_V$  = peso das cápsulas vazias

$P_P$  = peso das cápsulas preenchidas

Efetando os cálculos conforme o exemplo:

$$PT = (4,56g \times 15\%) + 16,6g$$

$$PT = (0,68g) + 16,6g$$

$$PT = 17,28g \Rightarrow \text{Peso teórico das cápsulas revestidas com CAP.}$$

Para calcular o peso teórico a ser obtido após o revestimento com Eudragit<sup>®</sup> L100 foi utilizado a seguinte equação:

$$PT = (P_V \times 38\%) + P_P$$

Efetando os cálculos conforme o exemplo para o revestimento com Eudragit<sup>®</sup> L 100:

$$PT = (4,56g \times 38\%) + 16,6g$$

$$PT = (1,73g) + 16,6g$$

$$PT = 18,33g \Rightarrow \text{Peso teórico das cápsulas revestidas com Eudragit<sup>®</sup> L 100.}$$

Etapa IV. As 60 cápsulas com diclofenaco sódico de cada lote foram acondicionadas no tambor da máquina de revestimento. O tambor da máquina foi ajustado para um ângulo que previniria que as cápsulas se esvaíssem do tambor durante o processo de rotação ou com a secagem, sob o fluxo de ar do secador. Este ajuste é normalmente realizado em função da quantidade de cápsula a ser revestida por lote. No processo de rotação, as cápsulas contidas no tambor não podem escapar do mesmo. Para isso foi realizado um teste para verificar a direção do fluxo de ar do secador no interior do copo com a máquina ligada. O fluxo de ar quente pode ser inclinado para as laterais do copo se a corrente de ar for muito forte e as cápsulas estiverem sendo projetadas para fora do copo, conforme demonstrado nas figuras 20 e 21.



Figura 20. Etapa IV: Demonstração do teste de direcionamento correto do fluxo de ar no tambor.



Figura 21. Demonstração do teste de direcionamento errado do fluxo de ar, promovendo a projeção das cápsulas para fora do tambor durante o procedimento de revestimento.



Etapa V. O reservatório do frasco de spray foi preenchido com a solução de revestimento recém-preparada conforme demonstrado na figura 16. É aconselhável a adição nesta solução de revestimento, de uma solução contendo um corante. Como exemplo pode-se preparar uma solução de azul de metileno a 1%, na proporção de 1 a 3 gotas de corante para cada 100 mL de solução de revestimento. Este procedimento permitirá a evidenciação da aderência da solução de revestimento às cápsulas. Neste trabalho não usamos corante para evitar possível interferência nos métodos analíticos espectrofotométricos empregados para doseamento do fármaco.

Etapa VI. A máquina de revestimento foi então ligada e o fluxo de ar morno do secador foi direcionado para o tambor por cerca de cinco segundos de forma a aquecer ligeiramente as cápsulas antes da atomização da solução de revestimento. Em seguida, a solução de revestimento utilizada foi vaporizada diretamente no copo contendo as cápsulas durante 5 segundos (Figura 22A). Imediatamente em seguida, por cerca de 10 a 15 segundos, foi direcionado para o interior do tambor um fluxo de ar morno com o uso do secador, em baixa velocidade (Figura 22B). O secador foi então regulado para emitir um fluxo de ar frio sobre as cápsulas durante 7 a 10 segundos. Estes procedimentos foram repetidos por várias vezes, alternando a atomização com a respectiva secagem com o fluxo de ar morno e frio (1 atomização, 1 fluxo de ar morno e 1 fluxo de ar frio por ciclo). Durante o processo as cápsulas foram pesadas, a fim de verificar se o peso havia sido atingido. Quando o peso teórico não era atingido, o processo era repetido até alcançar um peso próximo ao teórico calculado. Antes da pesagem para checagem do peso, as cápsulas eram dispostas sobre um papel toalha estendido sobre a bancada para secagem em temperatura ambiente durante 5 a 10 minutos.

Durante o processo, a solução de revestimento era sempre vaporizada com o tambor da máquina em rotação, evitando assim que houvesse a adesão entre as cápsulas e conseqüente comprometimento da integridade do filme polimérico. Ainda durante este procedimento as cápsulas eram revolvidas manualmente no tambor como forma de reduzir a adesão entre elas. As cápsulas que permaneceram aderidas umas às outras foram descartadas do estudo de avaliação pelo teste de dissolução. A figura 22 ilustra os diversos estágios da etapa VI do procedimento de revestimento.



Figura 22: Aplicação da solução de revestimento das cápsulas. A – vaporização da solução; B – secagem e revolver manual das cápsulas; C – nova aplicação da solução de revestimento; D – retirada das cápsulas do tambor; E – pesagem das cápsulas.

Etapa VII. Após o término do processo de revestimento as cápsulas foram dispostas sobre um papel toalha estendido sobre uma bancada para secagem em temperatura ambiente durante 5 a 10 minutos. Em seguida, foram acondicionadas em sua embalagem primária. A embalagem utilizada foi um pote de polietileno.

#### **4.4. Controle de qualidade das cápsulas revestidas e da especialidade farmacêutica de referência (Voltaren®):**

A especialidade farmacêutica de referência, Voltaren® fabricado pela Novartis®, e cada lote de cápsulas revestidas foram submetidos às respectivas análises de controle de qualidade. Os seguintes ensaios de controle de qualidade foram realizados para cada lote: determinação do peso médio; uniformidade de doses unitárias; identificação e teor de diclofenaco sódico determinados em conformidade com os métodos farmacopéicos (F. BRAS., 1988, 2001).

##### **4.4.1. Identificação:**

A solução a 0,001% em metanol deve apresentar os máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda de uma solução similar de diclofenaco sódico padrão, na faixa de 200 a 350 nm (F.BRAS., 2001).

##### **4.4.2. Peso médio:**

O peso médio das cápsulas foi determinado em conformidade com o descrito na Farmacopéia Brasileira IV, através do cálculo da média aritmética dos pesos individuais de 20 unidades de cada lote. Pode ser tolerado a variação dos pesos individuais em relação ao peso médio, conforme indicado no Quadro 9. Caso uma ou mais cápsulas estivessem fora dos limites indicados, foram pesadas 20 unidades individualmente, removendo-se o conteúdo de cada uma e pesado novamente. O peso médio do conteúdo foi determinado pela diferença dos valores individuais obtidos entre a cápsula cheia e a vazia. Segundo a especificação farmacopéica, pode-se tolerar, no

máximo, duas unidades fora dos limites especificados na tabela, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (F. BRAS., 1988).

O peso médio dos comprimidos revestidos da especialidade de referência Voltaren<sup>®</sup> foi determinado através da pesagem individual de 20 comprimidos. Pode-se tolerar não mais que cinco unidades fora dos dos limites especificados no Quadro 9, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas para comprimidos (F.BRAS., 1988).

Quadro 9. Limites de variação do peso médio de cápsulas gelatinosas duras e comprimidos.

<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Peso médio ou valor nominal declarado</b>	<b>Limites de variação</b>
Cápsulas gelatinosas duras	Até 300,0 mg	± 10,0 %
	Acima de 300,0 mg	± 7,5 %
Comprimidos revestidos	Até 25,0 mg	± 15,0 %
	Entre 25,0 e 150,0 mg	± 10,0 %
	Entre 150,0 e 300,0 mg	± 7,5 %
	Acima de 300,0 mg	+ 5,0 %

Fonte: F. BRAS., 1988.

#### 4.4.3. Uniformidade de dose unitária das cápsulas com diclofenaco sódico revestidas:

Foi aplicado o método de variação do peso descrito na Farmacopéia Brasileira IV. Para determinar a uniformidade pelo método da variação do peso, foram separados, no mínimo, 30 unidades e procedido do seguinte modo:

1. Foram pesadas individualmente 10 cápsulas, removendo-se, cuidadosamente, o seu conteúdo e em seguida pesavam-se as cápsulas vazias.
2. Calculou-se o peso líquido das cápsulas e, a partir do resultado do doseamento, descrito na monografia individual, foi calculado o conteúdo de diclofenaco sódico em cada cápsula, considerando a distribuição homogênea do mesmo. Em caso de não conformidade em relação aos critérios de aceitação da farmacopéia, o teste era repetido com mais 20 unidades.

4.4.3.1. Critério de aceitação para uniformidade de doses unitárias de cápsulas pelo método de variação de peso:

O produto passa o teste se a quantidade de fármaco em 9 das 10 unidades avaliadas para a variação de peso estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade fora da faixa de 75,0% a 125,0% do valor declarado e o DPR de 10 unidades testadas for menor ou igual a 6,0%. Se 2 ou 3 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada, mas não estiverem fora da faixa de 75,0% a 125,0%, ou se o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, seriam testadas mais 20 unidades. O produto passa no teste se não mais que 3 das 30 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR para 30 unidades testadas não excede a 7,8% (F. BRAS., 1988).

4.4.4. Uniformidade de doses unitárias dos comprimidos de Voltaren<sup>®</sup> de liberação entérica:

Para os comprimidos revestidos da especialidade farmacêutica de referência também foi determinada a uniformidade de doses unitárias em conformidade com a metodologia da farmacopéia brasileira.

4.4.4.1. Critério de aceitação para uniformidade de doses unitárias de comprimidos revestidos pelo método de uniformidade de conteúdo:

O produto passa no teste se a quantidade de fármaco em cada uma das 10 unidades avaliadas para a uniformidade de conteúdo estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% do valor declarado e o DPR de 10 unidades testadas for menor ou igual a 6,0%. Se 01 unidade testada estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada, mas não estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0%, ou se o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas deverão ser testadas mais 20 unidades. O produto passa no teste se não mais que 01 das 30 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estivesse fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR para 30 unidades testadas não excede a 7,8% (F. BRAS., 1988).

4.4.5. Determinação do teor

O teor de diclofenaco sódico nas formas farmacêuticas avaliadas foi realizado, por espectrofotometria no ultravioleta. Para esta determinação o conteúdo de pó contido em 20 cápsulas foi retirado e uma quantidade equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico

foi transferida para um balão volumétrico de 200 mL. Em seguida foi adicionado cerca de 100 mL de metanol, deixando-se a seguir esta solução em banho de ultra-som por 15 minutos, completando o volume com o mesmo solvente, homogeneizando e filtrando. Posteriormente, a solução foi sucessivamente diluída em metanol para obter a concentração de 12,5µg/mL. A solução padrão foi preparada na mesma concentração e com o mesmo solvente. As medidas de absorbâncias das soluções foram realizadas em 285 nm, utilizando o metanol para ajuste do zero. O teor de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  foi calculado à partir das leituras obtidas (F. BRAS., 2001).

#### 4.4.6. Teste de dissolução das cápsulas com diclofenaco sódico revestidas:

Cada lote de cápsulas com diclofenaco sódico revestidas (grupo I, II e III), previamente aprovado nos testes de qualidade citados no item 3.4, foram novamente amostrados e submetidos ao teste de dissolução em conformidade com o método descrito na Farmacopéia Brasileira IV e Farmacopéia Americana 28<sup>a</sup> edição (F. BRAS., 2001; USP, 2005). Para manter as cápsulas submersas no meio de dissolução, foi utilizada uma pequena peça helicoidal (âncora) descrita por Murthy (MURTHY,1993; USP, 2005) e representada na figura 23.





Figura 23. Peça helicoidal de aço inox para evitar a flutuação das cápsulas no meio de dissolução (MURTHY, 1993; USP, 2005).

#### 4.4.6.1. Teste de dissolução: etapa ácida.

A etapa ácida foi realizada utilizando como meio de dissolução 900,0 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 M. Nesta etapa foi utilizado o aparato 2 (pás) e a velocidade do agitador foi regulada para 50 rpm. O tempo de duração do teste na etapa ácida foi de 2 horas. Após este período, as cápsulas foram cuidadosamente retiradas do interior da cuba com auxílio de uma pinça. Em seguida, foi adicionado 20 mL de uma solução de hidróxido de sódio 5 M em cada uma das cubas, homogeneizando o meio por 5 minutos. Alíquotas foram retiradas do meio de dissolução e filtradas para a determinação das absorvâncias em 276 nm, utilizando, para ajuste do zero, uma solução contendo ácido clorídrico 0,1M e hidróxido de sódio 5M na proporção 9:2. A quantidade de diclofenaco sódico em termos de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dissolvido no meio,

foi calculada comparando as leituras das soluções com aquelas obtidas da solução padrão. Para o preparo da solução padrão foi pesado com exatidão, em balança analítica, cerca de 68 mg de diclofenaco sódico sendo esta massa transferida quantitativamente para balão volumétrico de 100,0 mL contendo 10,0 mL de NaOH 0,1M. Esta solução foi agitada até completa solubilização do padrão, completando-se o volume para 100,0 mL com água destilada e homogeneizando. Em seguida, 2,0 mL desta solução foi transferido para um balão volumétrico de 100,0 mL, e o volume da solução foi completado com uma solução de ácido clorídrico 0,1M e hidróxido de sódio 5M na proporção 9:2. Esta solução após completa dissolução deveria conter 13,6 µg/mL. Não mais que 10% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  deveria estar dissolvida em 2 horas (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

Com o objetivo de verificar uma possível interferência do excipiente utilizado nesta etapa, foi feito um espectro de varredura do meio com a adição do excipiente utilizado no preparo das cápsulas (dióxido de silício coloidal 1% em lactose monoidratada). O excipiente foi diluído no meio de dissolução da etapa ácida (HCL 0,1M) na concentração de 278 µg/mL e em seguida foi realizada a leitura no espectrofotômetro no intervalo de 200 a 400 nm.

#### 4.4.6.2. Teste de dissolução: etapa básica.

A etapa básica foi realizada utilizando como meio de dissolução 900,0 mL de tampão fosfato pH 6,8. Nesta etapa foi utilizado o aparato 2 (pás) e a velocidade do agitador foi regulada para 50 rpm . O tempo de duração do teste na etapa básica foi de 45 minutos. A etapa básica foi realizada com as mesmas cápsulas submetidas à etapa ácida. Após o teste, foi retirada uma alíquota do meio de dissolução de cada cuba. A

alíquota retirada foi filtrada e diluída em tampão fosfato pH 6,8 até a obtenção de concentração adequada para a leitura espectrofotométrica. As absorbâncias das soluções foram medidas em 276 nm, utilizando o tampão fosfato pH 6,8 para o ajuste do zero. Foi calculada a quantidade de diclofenaco sódico em termos de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dissolvido no meio, comparando as leituras de absorbâncias obtidas com as amostras com aquelas obtidas na solução padrão. A solução padrão foi preparada pesando-se 68 mg do padrão diclofenaco sódico, transferindo-o para um balão volumétrico de 100,0 mL contendo 10,0 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. O balão foi agitado até completa solubilização da amostra e o volume completado para 100,0 mL com água destilada, homogeneizando-se a seguir. Em seguida, foram transferidos 3,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100,0 mL e o volume foi completado com o meio de dissolução. Esta solução após completa dissolução, deveria conter  $20,4\mu\text{g/mL}$ , ou seja,  $0,0204\text{ mg/mL}$  de diclofenaco sódico padrão. Não menos que 80% ( $Q + 5\%$ ) da quantidade rotulada de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  deveria estar dissolvida (F. BRAS., 2001; USP, 2005).

#### 4.4.6.2.1 Preparo do tampão fosfato pH 6,8:

O tampão fosfato foi preparado dissolvendo 76 g de fosfato sódio tribásico em quantidade suficiente de água destilada para obter 1000 mL de solução. Retirou-se 250 mL desta solução e acrescentou-se 750 mL de ácido clorídrico 0,1 M. O pH desta solução foi ajustado, quando necessário, para  $6,8 \pm 0,05$ , através de uma solução de HCl 2 M ou de NaOH 2 M. Foi preparada uma quantidade suficiente de tampão para as 6 cubas utilizadas em cada ensaio.

Com o objetivo de verificar uma possível interferência do excipiente utilizado na etapa básica, foi feita uma varredura do meio com a adição do excipiente utilizado no preparo das cápsulas (dióxido de silício coloidal 1% em lactose monoidratada). O excipiente foi diluído no meio de dissolução da etapa básica (tampão fosfato pH 6,8) na concentração de 27,96 µg/mL e em seguida foi realizada a leitura no espectrofotômetro no intervalo de 200 a 400 nm.

#### **4.5. Estudo de estabilidade de prateleira:**

Os lotes 1 e 2 do grupo II e os lotes 1 e 3 do grupo III foram reavaliados após períodos variados de armazenamento em condições ambientais de temperatura ( $21,3^{\circ}\text{C} \pm 1,79^{\circ}\text{C}$ ) e umidade relativa do ar ( $\text{UR} = 43\% \pm 5,95\%$ ). As cápsulas destes lotes foram mantidas acondicionadas diretamente em sua embalagem primária, a saber, um pote branco e opaco de polietileno de alta densidade com um chumaço de algodão acima das cápsulas, com a intenção de reduzir o espaço vazio da embalagem acima das cápsulas. Após o período de armazenamento foi determinado o teor de diclofenaco sódico em cada lote e um novo teste de dissolução foi realizado com o intuito de avaliar a estabilidade do filme de revestimento aplicado, após o período de armazenamento. Foi também avaliado se estaria ocorrendo alguma redução significativa da performance de cada lote de um mesmo grupo ao longo do tempo, comparando-se o teste de dissolução realizado no início do estudo com o teste de dissolução realizado após o período de armazenamento.

#### 4.6. Análise estatística dos resultados:

Os dados obtidos sobre o percentual de diclofenaco sódico dissolvido na etapa ácida e na etapa básica, para os diferentes tipos de revestimentos realizados nos grupos I, II e III deste estudo foram submetidos à análise estatística, a qual foi dividida em duas partes:

- Estatística descritiva: análise das variáveis nos dois ambientes (etapa ácida e na etapa básica) nos diversos grupos e subgrupos diferentes;
- Testes Estatísticos: a eficiência dos processos de revestimentos foi avaliada através dos testes de Kolmogorov-Smirnov, testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis, testes de Mann-Whitney e testes *t de Student*.

A análise e organização estatística dos dados foram feitas através dos programas de informática: SSPS – Statistical Package for Social Science, v.10, Microsoft Excel e Microsoft Word.

##### 4.6.1. Análises e testes estatísticos realizados no estudo:

###### *Análise da Normalidade*

A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

###### *Comparação entre os grupos estudados*

Para a verificação da hipótese de igualdade entre os grupos avaliados foi realizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido adicionalmente pela aplicação do

teste de Mann-Whitney, a fim de identificar o grupo em que o revestimento apresentou maior eficiência. O nível de significância adotado foi de 5%.

Adicionalmente, foi realizado para o grupo de maior eficiência, o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para pesquisar os lotes deste grupo que apresentaram o melhor resultado.

#### *Comparação com a especialidade farmacêutica de referência (Voltaren®)*

Foi utilizada a especialidade farmacêutica de referência (Voltaren®) como medida de comparação com o grupo que apresentou o melhor desempenho. Para isso, foi realizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

#### *Análise estatística do estudo de estabilidade*

No estudo de estabilidade foi verificado inicialmente, se a distribuição dos valores obtidos nos ensaios seguia a distribuição normal, através da utilização do teste não-paramétrico de Kolmogorov Smirnov.

O teste paramétrico *t de Student* foi aplicado a dois lotes de cápsulas dos grupos II e III submetidos ao estudo de prateleira para verificar a hipótese nula de igualdade, adotando um nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Controle de qualidade do diclofenaco sódico (matéria-prima)

A tabela 7 relaciona os resultados do controle de qualidade do diclofenaco sódico utilizado no ensaio:

Tabela 7: Resultados do controle de qualidade do diclofenaco sódico (matéria-prima) – Lote 20040402-1

TESTES			
ANÁLISE	METODOLOGIA	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição	F.BRAS. IV	<i>Caracteres físicos:</i> Pó cristalino, branco a levemente amarelado, pouco higroscópico.	De acordo
	F.BRAS. IV	<i>Solubilidade:</i> Levemente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno.	De acordo
	F.BRAS. .IV	<i>Faixa de fusão:</i> em torno de 280°C com decomposição	276°C – 280°C
Identificação	F. BRAS. .IV USP-28	Por espectrofotometria de absorção no infravermelho.	De acordo
	F. BRAS. IV	<i>Teste C:</i> a reação deve produzir coloração vermelha	De acordo
	F. BRAS. IV	<i>Teste D:</i> a solução deve responder às reações de íons sódio.	De acordo
Ensaio de Pureza	F. BRAS. IV USP-28	<i>Aspecto da solução:</i> a solução utilizada no teste D (F.BRAS.IV) não deve ser, significativamente, menos límpida do que um volume igual de metanol	De acordo
	F. BRAS. IV	<i>pH sol. 1% (p/V):</i> 6,5 - 8,5	6,68
	F. BRAS. IV USP-28	<i>Absorção de luz sol. 5% (p/V) em metanol em 440nm:</i> a absorvância não deve ser superior a 0,05	De acordo
	F. BRAS. IV USP-28	<i>Perda por dessecação:</i> não mais que 0,5% (1g – 105 – 110° C por 3 horas)	0,06%
	F. BRAS. IV USP-28 Método II	<i>Ensaio Limite para metais pesado:</i> não deve ser superior a 0,001% (10ppm)	De acordo
Doseamento	F. BRAS. IV USP-28	<i>Titulação em meio não-aquoso com ácido perclórico:</i> O teor deve estar compreendido entre 99,0% e 101,0%, em relação à substância seca	100,75%

5.1.1. Espectrofotometria de absorção no infravermelho em disco com KBr: espectros comparativos da amostra de diclofenaco sódico com o diclofenaco sódico *SQRFB*

Os espectros do diclofenaco sódico amostra e do padrão apresentaram perfis similares evidenciando picos de absorção na mesma faixa de números de ondas.



Figura 24: Espectro de absorção de luz no infravermelho do diclofenaco sódico utilizado no estudo (espectro A) e do diclofenaco sódico padrão da Farmacopéia Brasileira (espectro B)



O espectro infravermelho da amostra apresentou os principais picos de absorção nos números de onda 1573,4; 1507,7; 1305,1; 1285; 770,3; e 760,9, coincidindo respectivamente de forma aproximada com os picos de 1572; 1504; 1308; 1286; 775 e 756 relacionados para o diclofenaco sódico no Clarke's Isolation and Identification of Drugs (MOFFAT *et al.*,1986).

#### 5.1.2. Doseamento potenciométrico do diclofenaco sódico, matéria-prima, em meio não-aquoso com ácido perclórico 0,1M

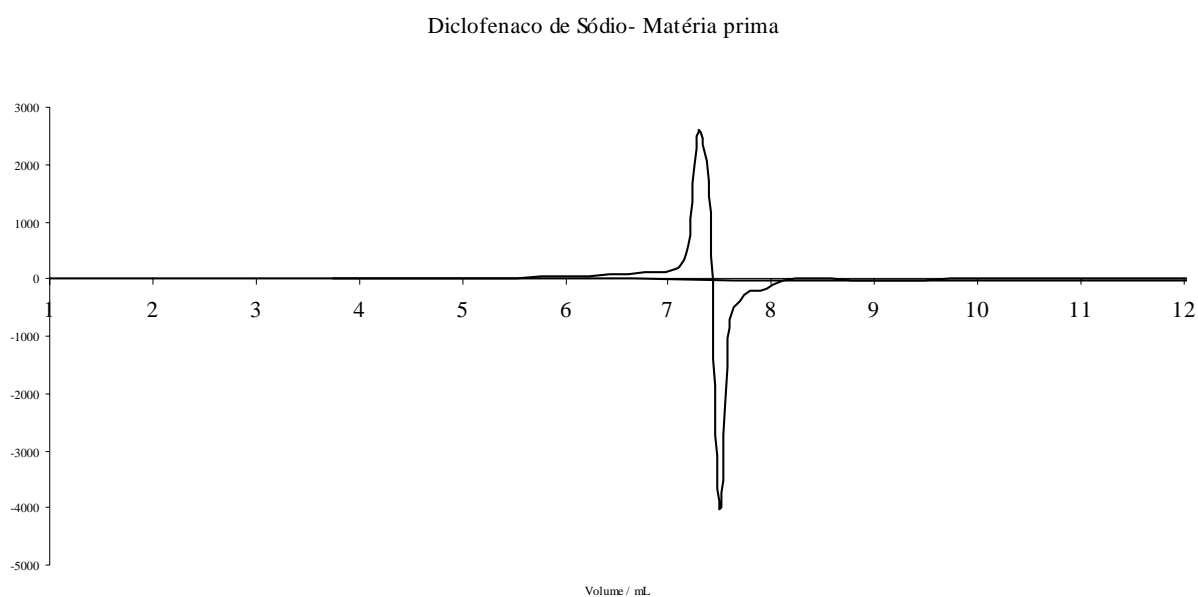


Figura 25. Curva da 2<sup>a</sup> derivada da titulação potenciométrica do diclofenaco sódico (matéria-prima)

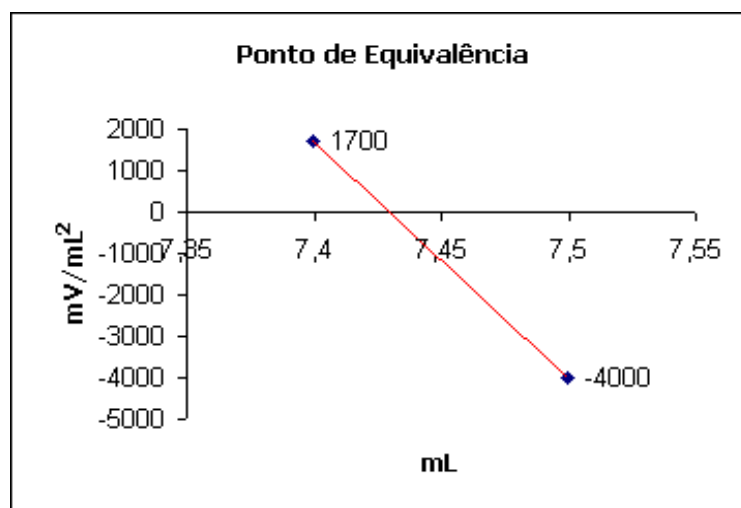


Figura 26. Gráfico de Gran utilizado para determinar o ponto final na titulação potenciométrica do diclofenaco sódico.

A análise do diclofenaco sódico matéria prima foi realizada por potenciometria. A solução titulante utilizada foi o ácido perclórico 0,1 M com fator de correção (Fc) 1,0154 e fator de análise (Fa) de 31,81. A tomada de ensaio (TE) foi de 238,20 mg e o volume gasto de titulante (Vg) foi de 7,43 mL e então foi calculado o teor (T%) em 100,75% (ver figura 25). A determinação do volume gasto foi realizada através do cálculo por 2º derivada. As respostas obtidas em mV durante a titulação, assim como os cálculos da 1º e 2º derivada encontram-se no anexo 01. O gráfico de Gran também foi utilizado para determinar o ponto final na titulação potenciométrica do diclofenaco sódico, confirmando o volume de titulante gasto calculado através da curva da 2ª derivada. No gráfico de Gran o ponto onde a reta toca o eixo x corresponde ao volume de titulante gasto e os pontos máximo e mínimo em mV/mL<sup>2</sup> correspondem respectivamente aos pontos máximo e mínimo de inflexão encontrados na curva da 2ª derivada. O cálculo do teor foi realizado conforme a equação a seguir:

$$T\% = \frac{Vg \times Fa \times Fc \times 100}{TE} = \frac{7,43 \times 31,81 \times 1,0154 \times 100}{238,20} = 100,75\%$$

## 5.2. Resultados do controle de qualidade das cápsulas de diclofenaco sódico revestidas e da especialidade farmacêutica de referência

Os resultados das análises de identificação, determinação do peso médio, uniformidade de doses unitárias e do teor de diclofenaco sódico em todos os lotes de cápsulas com diclofenaco sódico revestidas dos grupos I, II, III e em um lote de comprimidos de liberação entérica da especialidade farmacêutica de referência, estão expressos nas tabelas 8, 9, 10 e 11.

## 5.2.1. Resultados do controle de qualidade dos lotes

Tabela 8. Resultados do controle de qualidade dos lotes do Grupo I em relação ao especificado na F. BRAS. IV e USP 28

Lotes	Peso médio $\pm$ DP	Uniformidade de doses unitárias	Teor (%)
01	De acordo 384,22 mg $\pm$ 8,38 mg	De acordo DPR = 2,07 %	103,80
02	De acordo 389,02 mg $\pm$ 8,44 mg	De acordo DPR = 2,0 %	97,90
03	De acordo 378,16 mg $\pm$ 7,34 mg	De acordo DPR = 1,77 %	102,1
04	De acordo 381,97 mg $\pm$ 8,25 mg	De acordo DPR = 2,08 %	101,4
05	De acordo 383,10mg $\pm$ 6,74 mg	De acordo DPR = 1,73 %	104,2
06	De acordo 377,07 mg $\pm$ 6,60 mg	De acordo DPR = 1,55 %	93,08
07	De acordo 330,42 mg $\pm$ 8,26 mg	De acordo DPR = 2,40 %	105,5
08	De acordo 328,52 mg $\pm$ 7,33 mg	De acordo DPR = 2,22 %	106,10
09	De acordo 334,18 mg $\pm$ 6,18 mg	De acordo DPR = 2,10 %	107,10
10	De acordo 330,74 mg $\pm$ 6,18 mg	De acordo DPR = 2,58 %	105,90

Todos os lotes do grupo I estavam de acordo quanto ao teste de identificação.

Tabela 9. Resultados do controle de qualidade dos lotes do Grupo II em relação ao especificado na F. BRAS. IV e USP 28

Lotes	Peso médio $\pm$ DP	Uniformidade de doses unitárias	Teor (%)
01	De acordo 329,52 mg $\pm$ 6,03 mg	De acordo DPR = 1,68 %	98,21
02	De acordo 318,05 mg $\pm$ 8,94 mg	De acordo DPR = 2,88 %	99,90
03	De acordo 319,88 mg $\pm$ 7,49 mg	De acordo DPR = 2,34 %	106,47
04	De acordo 330,61 mg $\pm$ 6,15 mg	De acordo DPR = 1,86 %	107,41
05	De acordo 327,76 mg $\pm$ 6,75 mg	De acordo DPR = 1,85 %	104,73
06	De acordo 326,64 mg $\pm$ 7,68 mg	De acordo DPR = 2,26 %	102,86

Todos os lotes do grupo II estavam de acordo quanto ao teste de identificação.

Tabela 10. Resultados do controle de qualidade dos lotes do Grupo III em relação ao especificado na F. BRAS. IV e USP 28

Lotes	Peso médio $\pm$ DP	Uniformidade de doses unitárias	Teor (%)
01	De acordo 322,26 mg $\pm$ 8,02 mg	De acordo DPR = 2,21 %	101,20
02	De acordo 339,52 mg $\pm$ 11,24 mg	De acordo DPR = 2,84 %	109,62
03	De acordo 333,07 mg $\pm$ 11,22 mg	De acordo DPR = 3,08 %	108,91
04	De acordo 325,34 mg $\pm$ 5,40 mg	De acordo DPR = 1,95 %	107,03
05	De acordo 329,38 mg $\pm$ 6,16 mg	De acordo DPR = 2,11 %	105,24
06	De acordo 325,35 mg $\pm$ 8,43 mg	De acordo DPR = 2,96 %	105,15

Todos os lotes do grupo III estavam de acordo quanto ao teste de identificação.

Tabela 11. Resultados do controle de qualidade dos lotes da especialidade de referência (Voltaren<sup>®</sup>) Lote Z0044 em relação ao especificado na F. BRAS. IV e USP 28

Lote	Peso médio $\pm$ DP	Uniformidade de doses unitárias	Teor (%)
Z0044	De acordo 216,05 $\pm$ 4,10 mg	De acordo DPR = 1,90%	95,87

O lote Z0044 de Voltaren<sup>®</sup> estava de acordo quanto ao teste de identificação.

### 5.3. Resultado da varredura espectrofotométrica do excipiente

#### 5.3.1. Varredura na etapa ácida

Não foi evidenciado picos de absorção na região de leitura, demonstrando não haver interferência conforme demonstrado na Figura 27.

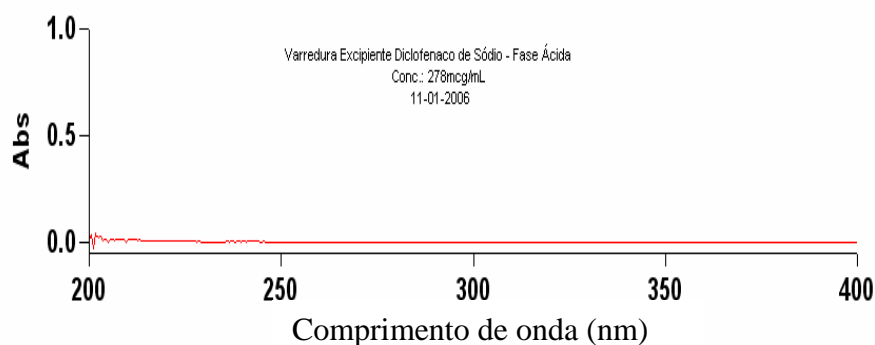


Figura 27. Varredura espectrofotométrica do excipiente na etapa ácida.

#### 5.3.2. Varredura na etapa básica

Não foi evidenciado picos de absorção na região de leitura, demonstrando não haver interferência conforme demonstrado na Figura 28.

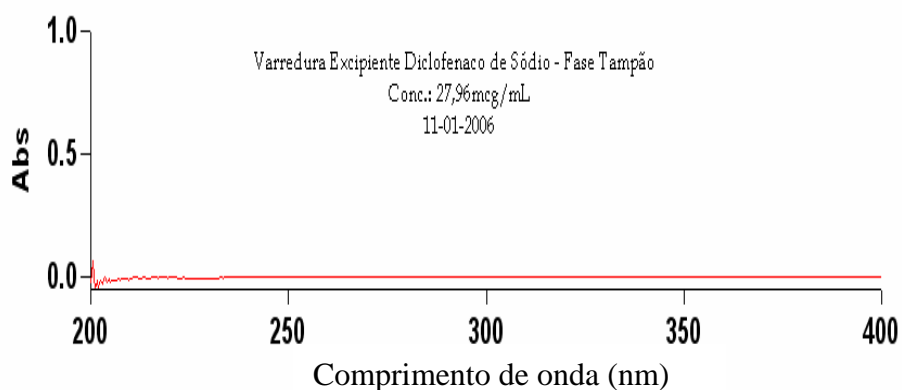


Figura 28. Varredura espectrofotométrica do excipiente na etapa básica.

5.4. Resultados dos testes de dissolução das cápsulas com diclofenaco sódico com revestimento de liberação entérica:

Os resultados do teste de dissolução obtidos em todos os lotes de cápsulas com diclofenaco sódico revestidas dos grupos I, II, III e no lote de comprimidos de liberação entérica da especialidade farmacêutica de referência, estão expressos nos itens 5.4.1, 5.4.2, 5.4.3 e 5.4.4.

5.4.1. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes do Grupo I

Tabela 12 - Grupo I – Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,0062	89,1621
Cuba 2	0,6987	85,4470
Cuba 3	0,4751	94,2040
Cuba 4	2,6273	87,8353
Cuba 5	0,5310	93,1426
Cuba 6	0,4751	95,0001
Média ± DP	0,9689% ± 0,8371%	90,7985% ± 3,8689%
DPR	86,4%	4,3%



Tabela 13 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,8990	61,4706
Cuba 2	0,9263	43,6332
Cuba 3	0,7628	26,8934
Cuba 4	0,7628	68,3312
Cuba 5	0,7628	97,1455
Cuba 6	0,8990	71,8987
Média ± DP	0,8354 % ± 0,0802 %	61,5621% ± 24,2579%
DPR	9,6%	39,4%

Tabela 14 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,1907	43,0843
Cuba 2	0,8718	26,8934
Cuba 3	0,1090	64,2148
Cuba 4	0,3269	63,6660
Cuba 5	0,1362	51,5914
Cuba 6	0,3542	56,5310
Média ± DP	0,3315 % ± 0,2828 %	50,9968 % ± 14,2112 %
DPR	85,3%	27,9%

Tabela 15 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 4.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,7083	9,7478
Cuba 2	0,4904	11,9140
Cuba 3	0,2179	5,1447
Cuba 4	0,0817	33,8465
Cuba 5	0,0545	14,8925
Cuba 6	0,1907	14,3509
Média ± DP	0,2906 % ± 0,2565%	14,9827% ± 9,8981 %
DPR	88,3%	66,1%

Tabela 16 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 5.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,4069	100,3766
Cuba 2	0,3197	95,6497
Cuba 3	0,5232	90,9229
Cuba 4	0,3779	94,5375
Cuba 5	0,2616	97,5961
Cuba 6	0,3197	94,8156
Média ± DP	0,3682 % ± 0,0913%	95,6497 % ± 3,1751 %
DPR	24,8%	3,3%

Tabela 17 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 6.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,7016	8,6254
Cuba 2	0,5051	6,6128
Cuba 3	0,5051	5,1753
Cuba 4	1,1787	5,7503
Cuba 5	1,7400	6,9004
Cuba 6	0,6455	6,3253
Média ± DP	0,8793 % ± 0,4892 %	6,5649 % ± 1,1843 %
DPR	55,6%	18,0%

Tabela 18 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 7.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,4522	94,1576
Cuba 2	0,0348	95,2653
Cuba 3	1,0087	96,3731
Cuba 4	0,7304	94,1576
Cuba 5	0,2783	93,0499
Cuba 6	0,4522	91,5729
Média ± DP	0,4928 % ± 0,3411 %	94,0961 % ± 1,6745 %
DPR	69,2%	1,8%

Tabela 19 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 8.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	2,2400	98,4775
Cuba 2	3,8191	96,6195
Cuba 3	2,4236	102,1937
Cuba 4	4,5535	101,8221
Cuba 5	10,5024	91,0453
Cuba 6	3,0846	96,6195
Média ± DP	4,4372 % ± 3,0950 %	97,7963 % ± 4,1074 %
DPR	69,8 %	4,2 %

Tabela 20. Grupo I Lote 8 E2 - Reanálise do lote 8 para o 2º estágio da etapa ácida, valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,9044	102,6503
Cuba 2	0,8696	107,0812
Cuba 3	1,0087	104,4965
Cuba 4	0,8348	98,9578
Cuba 5	0,7652%	105,6042
Cuba 6	1,0783	98,5886%
Média ± DP	0,9101 % ± 0,1152 %	102,8964 % ± 3,5082 %
DPR	12,7 %	3,4 %

A média das 12 unidades (1º estágio + 2º estágio) testadas na etapa ácida foi de 2,6737%, portanto, menor que 10% e nenhum valor individual foi superior a 25% do valor declarado. O lote 8 atendeu, desta forma, aos critérios de aceitação descritos na Farmacopéia Brasileira e Americana (F. BRAS., 1998; USP, 2005).

Tabela 21 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 9.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	2,4705	101,7940
Cuba 2	0,1176	77,9073
Cuba 3	0,9411	97,0166
Cuba 4	2,2744	92,6068
Cuba 5	2,1960	90,0344
Cuba 6	8,0781	88,5644
Média ± DP	2,6796 % ± 2,7990 %	91,3206 % ± 8,1604 %
DPR	104,5%	8,9%

Tabela 22 - Grupo I - Valores de percentuais de dissolução e estatísticas do lote 10.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,4600	102,9805
Cuba 2	2,3584	85,8818
Cuba 3	2,3210	96,3742
Cuba 4	2,3584	95,5970
Cuba 5	1,0107	103,3691
Cuba 6	0,7113	97,5400
Média ± DP	1,7033 % ± 0,7433%	96,9571 % ± 6,3653 %
DPR	43,6%	6,6%

Tabela 23 – Estatísticas gerais da dissolução para o Grupo I.

Estatística	Etapa ácida	Etapa básica
Média ± Desvio Padrão	1,2633 ± 1,71925%	73,0565 ± 34,5955%
DPR	136,1%	47,4%
Percentual Máximo	10,5024%	107,0812%
Percentual Mínimo	0,0348%	5,1447%

Os histogramas das páginas seguintes representam estes resultados:

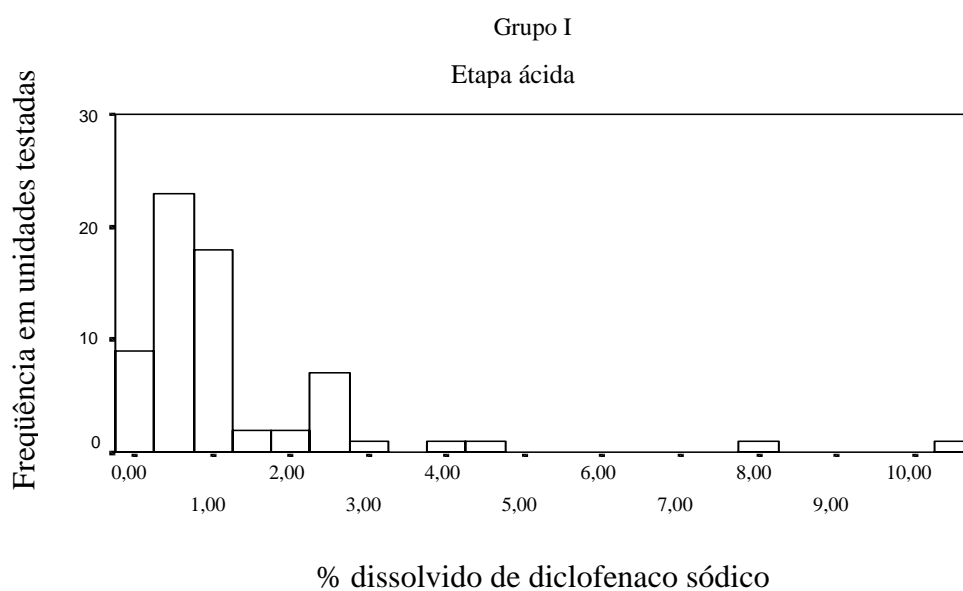


Figura 29 – Histograma de frequências do Grupo I

Percentual de Dissolução na etapa ácida.

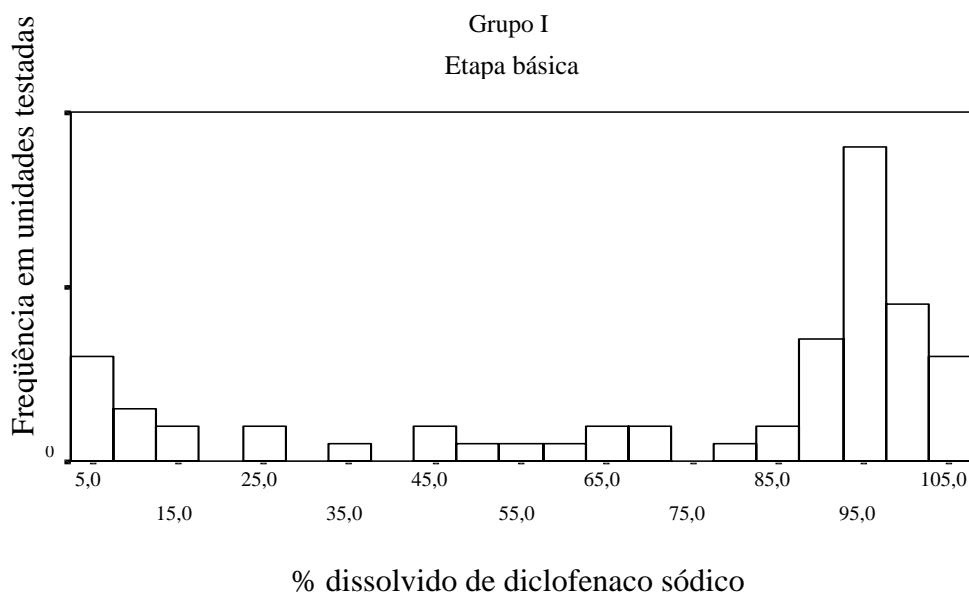


Figura 30 – Histograma de frequências do Grupo I - Percentual de Dissolução na etapa básica.

O histograma apresentado na figura 29 mostra uma forte assimetria positiva, com elevada concentração de valores entre 0% e 3%. A média foi pouco afetada pela presença de dois valores discrepantes, 10,5 e 8,08%, decorrentes dos lotes 8 e 9, respectivamente. Para o lote 8, o valor discrepante motivou a realização de um segundo estágio do teste de dissolução para este lote (8 E2). Na etapa básica (ver figura 30), a assimetria não é tão expressiva. A concentração de valores acima de 85% é perturbada por muitos valores discrepantes à esquerda, ocorridos principalmente nos ensaios 2, 3, 4 e 6. O desvio padrão relativo, em torno de 47%, evidencia esta dispersão. Os resultados de cada ensaio em separado estão nas tabelas seguintes:

Tabela 24. Estatísticas de dissolução para todos os lotes do Grupo I, ensaios, etapa ácida. Os valores das médias foram obtidos a partir das 6 unidades testadas.

Lote	Média $\pm$ DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	0,9689 $\pm$ 0,8371	86,4%	2,6273	0,4751
2	0,8354 $\pm$ 0,0802	9,6%	0,9263	0,7628
3	0,3315 $\pm$ 0,2828	85,3%	0,8718	0,1090
4	0,2906 $\pm$ 0,2565	88,3%	0,7083	0,0545
5	0,3682 $\pm$ 0,091	24,8%	0,5232	0,2616
6	0,8793 $\pm$ 0,4892	55,6%	1,7400	0,5051
7	0,4928 $\pm$ 0,3411	69,2%	1,0087	0,0348
8	4,4372 $\pm$ 3,0950	69,8%	10,5024	2,2400
8 E2	0,9101 $\pm$ 0,1152	12,7%	1,07883	0,7652
9	2,6796 $\pm$ 2,7990	104,5%	8,0781	0,1176
10	1,7033 $\pm$ 0,7433	43,6%	2,3584	0,7113

Notar que os valores dos coeficientes de variação estão muito elevados, na maioria dos casos, chegando a quase 105% no ensaio 9. A figura seguinte mostra estas situações:



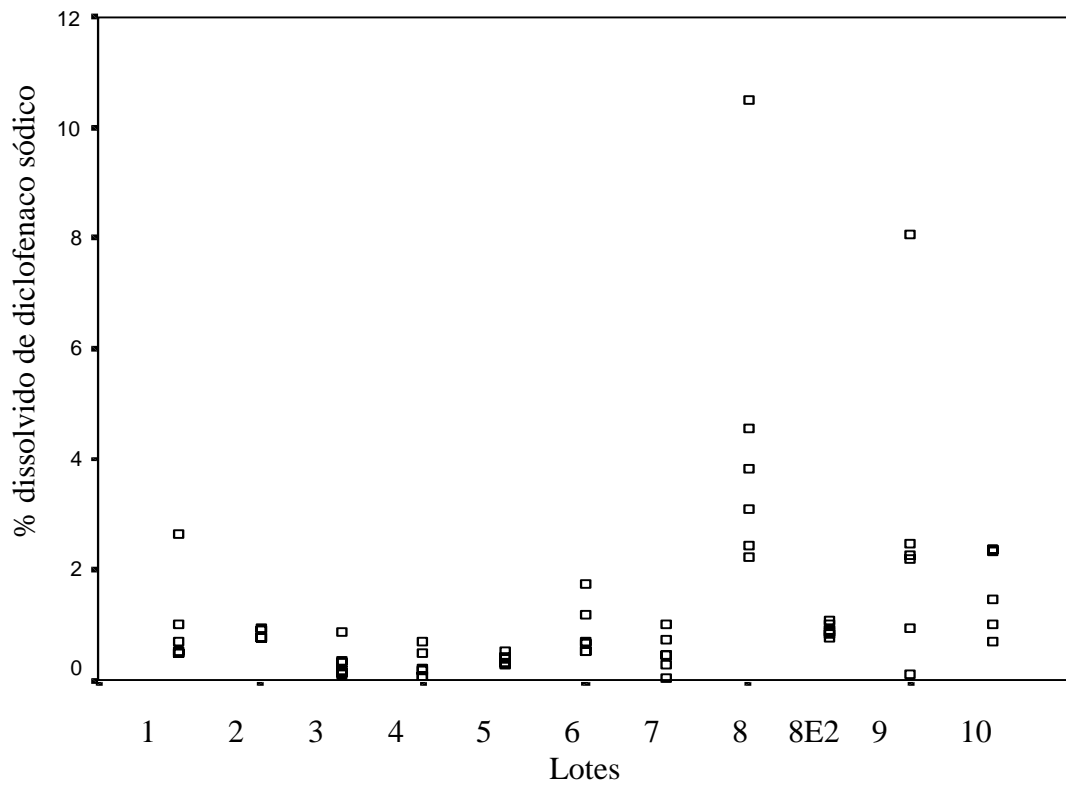


Figura 31. Diagrama de dispersão - Grupo I - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.

Valores máximos, mínimos e a imagem da dispersão dos resultados deste Grupo, nos diversos ensaios, estão representados nas figuras 31 e 32.

Tabela 25 - Estatísticas de dissolução para todos os lotes do Grupo I, ensaios, etapa básica (valores percentuais). Os valores das médias foram obtidos a partir das 6 unidades testadas.

Lote	Média $\pm$ DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	90,7985 $\pm$ 3,8689	4,3%	95,0001	85,4470
2	61,5621 $\pm$ 24,2578	39,4%	97,1455	26,8934
3	50,9968 $\pm$ 14,2111	27,9%	64,2148	26,8934
4	14,9827 $\pm$ 9,8980	66,1%	33,8465	5,1447
5	95,6497 $\pm$ 3,1751	3,3%	100,3766	90,9229
6	6,5649 $\pm$ 1,1843	18,0%	8,6254	5,1753
7	94,0961 $\pm$ 1,6745	1,8%	96,3731	91,5729
8	97,7962 $\pm$ 4,1074	4,2%	102,1937	91,0453
8 E2	102,8964 $\pm$ 3,5082	3,4%	107,0812	98,5886
9	91,3206 $\pm$ 8,1604	8,9%	101,7940	77,9073
10	96,9571 $\pm$ 6,3653	6,6%	103,3691	85,8818

Notar a extrema irregularidade dos resultados dos ensaios, tanto em termos de médias, quanto em termos de desvio padrão relativo. O ensaio do lote 4 desce a valores muito baixos, em comparação com os ensaios dos demais lotes. O ensaio de lote 6 chega a uma média de dissolução em cerca de 6%. Estes valores afetam a assimetria da distribuição, como foi visto no histograma de frequências para estes ensaios (Figura 30).

O diagrama de dispersão (figura 32) mostra esta situação.

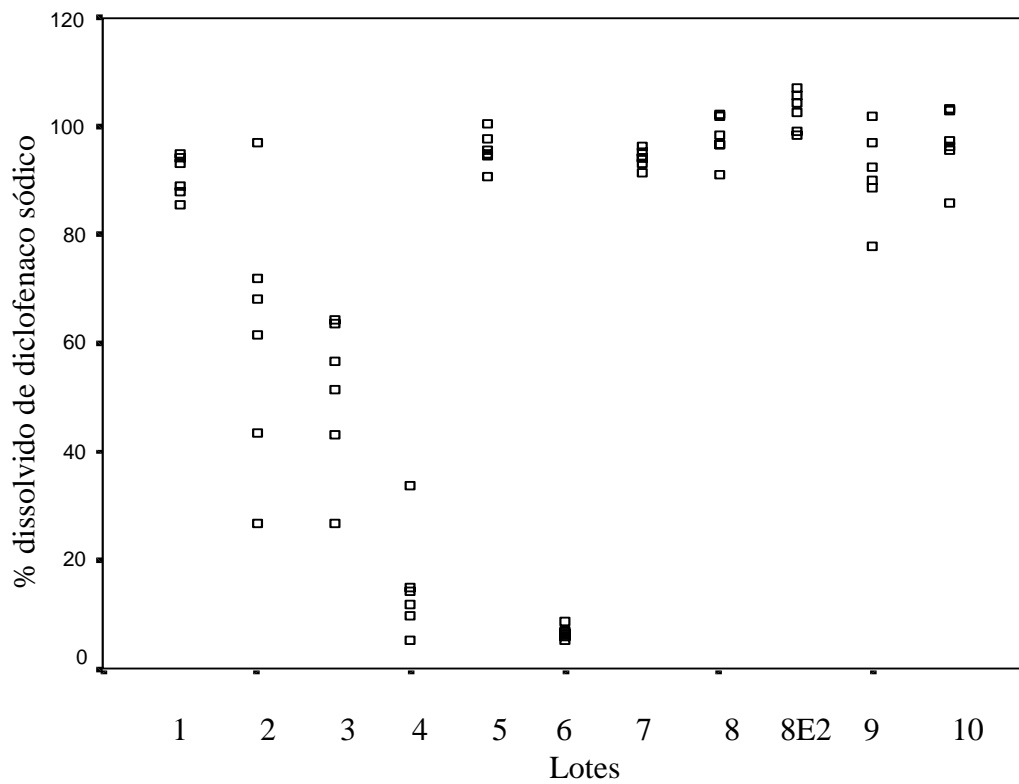


Figura 32 - Diagrama de dispersão - Grupo I - Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa básica.

## 5.4.2. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes do Grupo II

Os resultados, para todos os ensaios agrupados foram os seguintes:

Tabela 26 - Grupo II - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,6553	99,4644
Cuba 2	0,7324	102,1218
Cuba 3	0,6168	110,4738
Cuba 4	0,7324	96,0476
Cuba 5	0,9252	101,7422
Cuba 6	2,1973	100,9829
Média ± DP	0,9766% ± 0,6074%	101,8054% ± 4,7865%
DPR	62,2%	4,7%

Tabela 27 - Grupo II Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.

	Dissolução na etapa ácida	Dissolução na etapa básica
Cuba 1	1,3221%	93,4931%
Cuba 2	1,0651%	91,3356%
Cuba 3	0,2571%	89,1780%
Cuba 4	1,0651%	93,3852%
Cuba 5	1,0651%	90,9760%
Cuba 6	1,0651%	91,6952%
Média ± DP	0,9732% ± 0,3656%	91,6772% ± 1,6168%
DPR	37,6%	1,8%

Tabela 28 - Grupo II - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,9669	97,4188
Cuba 2	1,1726	94,4097
Cuba 3	1,7399	98,5472
Cuba 4	2,1560	101,5563
Cuba 5	1,6643	103,4370
Cuba 6	2,0425	98,9234
Média ± DP	1,7904 % ± 0,3546 %	99,0487 ± 3,1619 %
DPR	19,8%	3,2%

Tabela 29 - Grupo II - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 4.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,8162	95,0404
Cuba 2	0,7791	92,5945
Cuba 3	1,0388	89,1004
Cuba 4	2,1518	80,7145
Cuba 5	0,9275	85,6063
Cuba 6	1,8550	90,4980
Média ± DP	1,2614% ± 0,5894%	88,9257% ± 5,1341%
DPR	46,7%	5,8%

Tabela 30 - Grupo II - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 5.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,5006	95,2571
Cuba 2	1,4237	93,5682
Cuba 3	0,5772	96,2705
Cuba 4	1,1159	98,6351
Cuba 5	0,5772	94,2438
Cuba 6	0,6541	95,9327
Média ± DP	0,9748% ± 0,4282%	95,6512% ± 1,7800%
DPR	43,9%	1,9%

Tabela 31 - Grupo II - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 6.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,7566	101,3683
Cuba 2	1,2296	94,5088
Cuba 3	16,1606	92,6034
Cuba 4	2,0376	103,2737
Cuba 5	1,7566	99,4629
Cuba 6	2,0376	106,7035
Média ± DP	4,1631% ± 5,8850%	99,6535% ± 5,3284%
DPR	141,4%	5,3%

Tabela 32 - Grupo II Lote 6 E2 – Reanálise do Lote 6 para o 2º estágio da etapa ácida, valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	2,2723	97,8960
Cuba 2	2,0115	102,0861
Cuba 3	1,4155	100,9434
Cuba 4	2,6821	94,4678
Cuba 5	5,6621	118,0847
Cuba 6	4,0603	85,3257
Média ± DP	3,0173% ± 1,5702%	99,8006% ± 10,7928%
DPR	52,0%	10,8%

Tabela 33 – Estatísticas gerais da dissolução para o Grupo II.

Estatística	Etapa ácida	Etapa básica
Média ± Desvio Padrão	1,8795 ± 2,4565%	96,6518 ± 6,7529%
DPR	130,7%	7,0%
Percentual Máximo	16,1606%	118,0847%
Percentual Mínimo	0,2571%	80,7145%

Na etapa ácida, persiste um desvio padrão relativo muito elevado. Na etapa básica, os valores médios se aproximam mais de um patamar de regularidade e eficiência, comparados com o Grupo I. Os histogramas a seguir (Figuras 33 e 34) mostram a dispersão dos resultados obtidos.

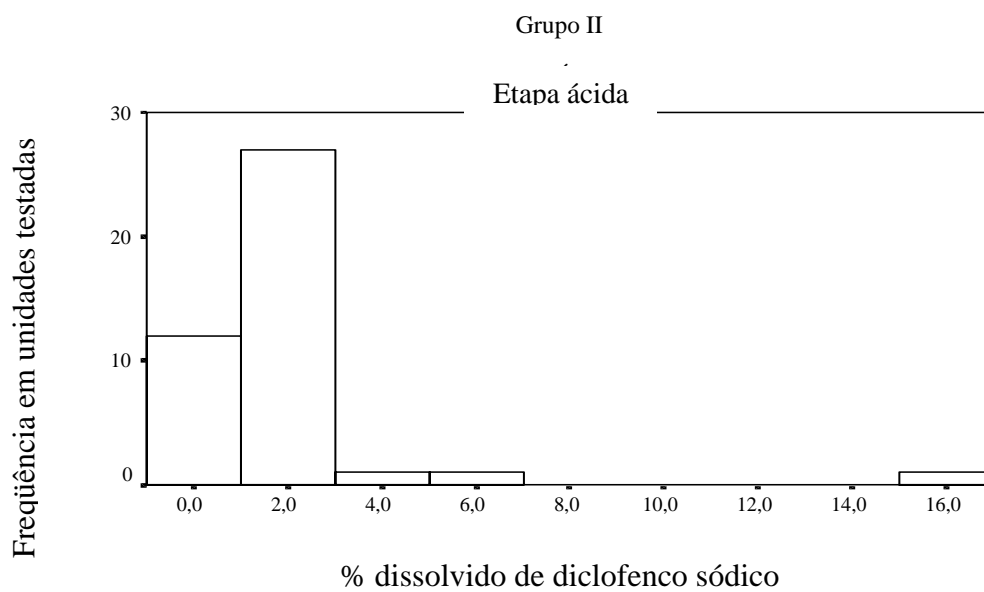


Figura 33 - Histograma de frequências do grupo II.

Percentuais de dissolução na etapa ácida.

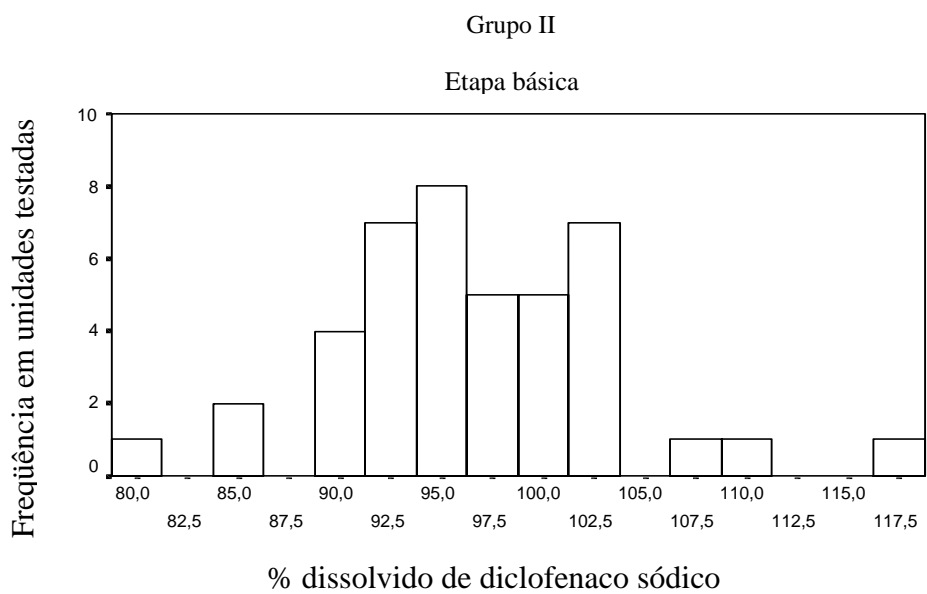


Figura 34 - Histograma de frequências do grupo II.

Percentuais de dissolução na etapa básica.



O histograma (Figura 33) indica a presença de apenas um valor discrepante, ocorrido no primeiro estágio no teste de dissolução do lote 6, que apresentou uma das amostras (amostra 3, cuba 3) com um teor dissolvido de 16,16%, portanto acima do critério de aceitação farmacopéico para a etapa ácida (F.BRAS., 1998; USP, 2005). Contudo, este valor discrepante não alterou a média de maneira significativa. A assimetria positiva e a curtose acentuada revelam uma homogeneidade superior à do grupo I nesta etapa. Na etapa básica o histograma (Figura 34) mostra uma frequência maior de valores na faixa central de concentração, caracterizando bem a média 96,65% com uma simetria em relação ao valor 97,5%. Os resultados de cada ensaio em separado estão nas tabelas seguintes:

Tabela 34 - Estatísticas de dissolução para o Grupo II, ensaios, etapa ácida (valores percentuais). Os valores das médias foram obtidos a partir das 6 unidades testadas.

Lote	Média $\pm$ DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	0,9766 $\pm$ 0,6074	62,2%	2,1973	0,6168
2	0,9732 $\pm$ 0,3656	37,6%	1,3221	0,2571
3	1,7904 $\pm$ 0,3546	19,8%	2,1560	1,1726
4	1,2614 $\pm$ 0,5894	46,7%	2,1518	0,7791
5	0,9748 $\pm$ 0,4282	43,9%	1,5006	0,5772
6	4,1631 $\pm$ 5,8850	141,4%	16,1606	1,2296
6 E2	3,0173 $\pm$ 1,5702	52,0%	5,6621	1,4155

Apesar das médias serem parecidas com as do grupo I, em termos puramente numéricos, ainda persistem elevados coeficientes de variação, chegando a 141% no lote 6. Neste lote, uma dissolução em torno de 16%, portanto acima do critério de aceitação

farmacopéico para a etapa ácida, motivando a realização de um 2º estágio do teste de dissolução para este lote, 6 E2 (F. BRAS., 1998; USP, 2005).

A seguir, na Figura 35 a distribuição dos valores por ensaio.

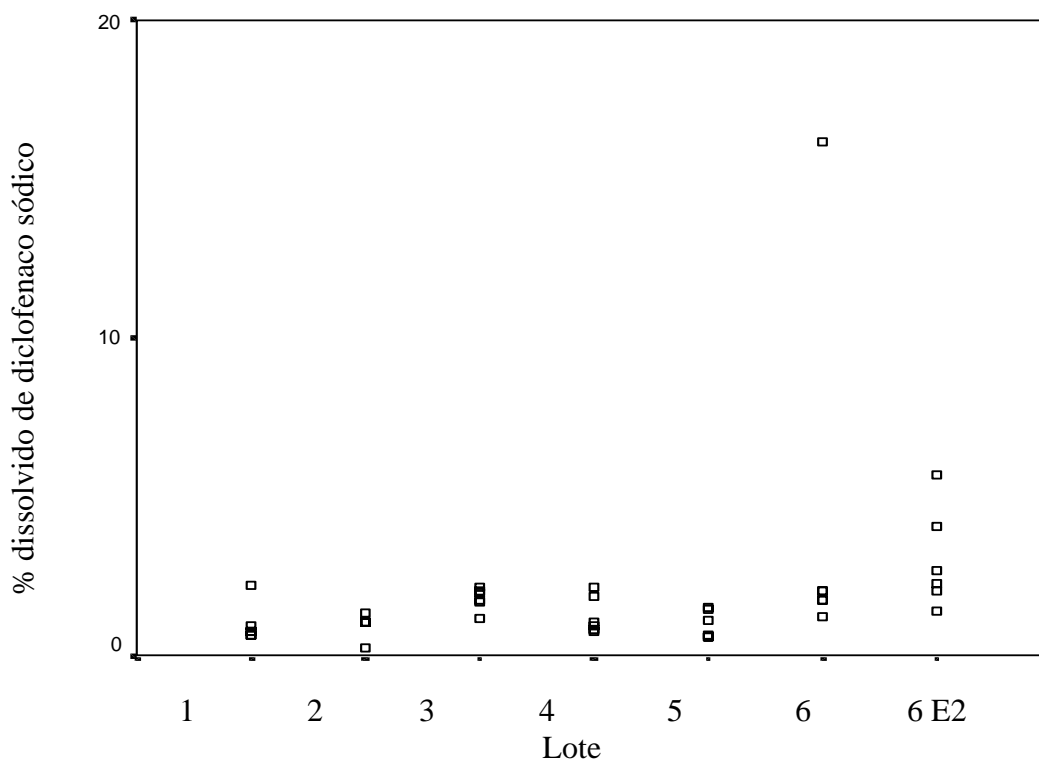


Figura 35 - Diagrama de dispersão - Grupo II –  
Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.

No grupo II os ensaios dos lotes 1 até o lote 5 mostraram uma boa regularidade sendo que todos estes lotes atenderam, com uma margem de folga, o critério de aceitação para a etapa ácida ( $\leq 10\%$ ). No entanto, no ensaio do lote 6 houve um valor discrepante, acima dos critérios de aceitação farmacopéicos que motivou a realização do 2º estágio do teste de dissolução (F. BRAS., 1998; USP, 2005).

Tabela 35. Estatísticas de dissolução para o Grupo II, ensaios, etapa básica. Os valores das médias foram obtidos a partir das 6 unidades testadas.

Lote	Média $\pm$ DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	101,81 $\pm$ 4,7865	4,7%	110,4738	96,0476
2	91,677 $\pm$ 1,6168	1,8%	93,4931	89,1780
3	99,0487 $\pm$ 3,1619	3,2%	103,437	94,4097
4	88,9257 $\pm$ 5,1341	5,8%	95,0404	80,7145
5	95,6512 $\pm$ 1,7800	1,9%	98,6351	93,5682
6	99,6534 $\pm$ 5,3283	5,3%	106,7035	92,6034
6 E2	99,8006 $\pm$ 10,7928	10,8%	118,0847	85,3257

Na etapa básica, os resultados estão melhores do que no grupo anterior. A maioria das médias situa-se em torno de 100%, com os coeficientes de variação menores, revelando maior uniformidade das medidas. O diagrama de dispersão a seguir mostra os resultados.

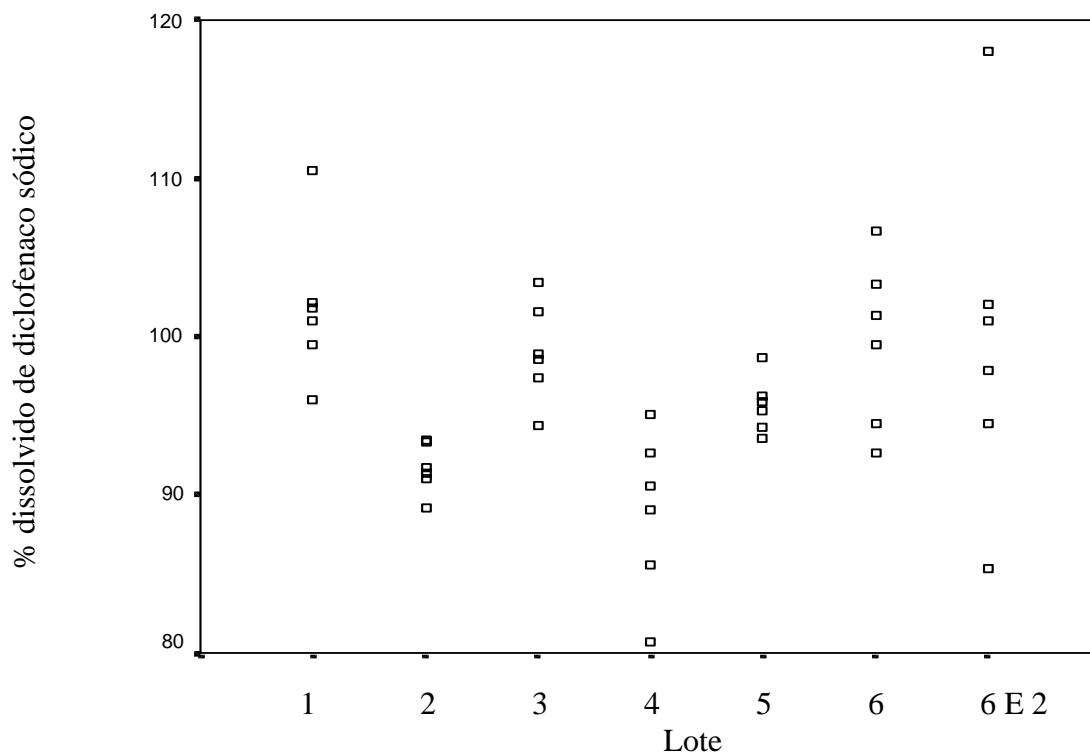


Figura 36 - Diagrama de dispersão - Grupo II –  
 Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa básica.

Na etapa básica, os resultados dos ensaios apresentaram uma grande regularidade, exceção feita ao ensaio do 2º estágio do lote 6 (6 E2) que apresentou um valor percentual dissolvido discrepante (118,0847%). Pela regularidade e, pelos valores percentuais dissolvidos de diclofenaco sódico, o lote 1 deste grupo foi o mais eficiente nesta etapa. Analisando-se a etapa ácida e a etapa básica, o lote 1 desse grupo apresentou a melhor performance nominal nos ensaios (Figuras 35 e 36).

## 5.4.3. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes do Grupo III

Os resultados, para todos os ensaios agrupados foram os seguintes:

Tabela 36 - Grupo III - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,5856	100,6499
Cuba 2	0,4555	98,4215
Cuba 3	0,5205	98,0501
Cuba 4	0,5856	95,8216
Cuba 5	0,4555	99,5357
Cuba 6	0,9435	103,2497
Média ± DP	0,5910% ± 0,1822%	99,2881% ± 2,5263%
DPR	30,8%	2,5%

Tabela 37 - Grupo III - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,2962%	100,8800%
Cuba 2	0,7707%	96,0099%
Cuba 3	0,7707%	102,9672%
Cuba 4	1,5415%	98,7928%
Cuba 5	3,0479%	95,6621%
Cuba 6	0,7707%	96,3578%
Média ± DP	1,3663% ± 0,8863%	98,4450% ± 2,9843%
DPR	64,9%	3,0%

Tabela 38 - Grupo III - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,4433	101,9077
Cuba 2	1,1081	100,8040
Cuba 3	0,0739	104,4830
Cuba 4	0,2216	104,4830
Cuba 5	0,1847	109,6336
Cuba 6	0,2955	105,5867
Média ± DP	0,3878% ± 0,3736%	104,4830% ± 3,0956%
DPR	96,3%	3,0%

Tabela 39 - Grupo III - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 4.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,0356	99,7389
Cuba 2	0,0711	98,9890
Cuba 3	0,2845	103,8635
Cuba 4	0,0356	102,3636
Cuba 5	0,2489	101,9887
Cuba 6	0,2845	96,3643
Média ± DP	0,1600% ± 0,1247%	100,5513% ± 2,7186%
DPR	77,9%	2,7%

Tabela 40 - Grupo III - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 5.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,1972	107,9703
Cuba 2	0,4732	109,5351
Cuba 3	0,2760	103,6671
Cuba 4	0,5126	109,1439
Cuba 5	0,5915	106,7967
Cuba 6	0,2366	94,6696
Média ± DP	0,3812% ± 0,1648%	105,2971% ± 5,6170%
DPR	43,2%	5,3%

Tabela 41. Grupo III - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 6.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,5561	112,5056
Cuba 2	0,6303	104,7593
Cuba 3	0,7044	102,9150
Cuba 4	0,7044	102,9150
Cuba 5	0,5561	96,6442
Cuba 6	0,6303	102,5461
Média ± DP	0,6303% ± 0,0663%	103,7142% ± 5,1188%
DPR	10,5%	4,9%

Tabela 42. Estatísticas gerais da dissolução para o Grupo III.

Estatística	Etapa ácida	Etapa básica
Média $\pm$ Desvio Padrão	0,5861 $\pm$ 0,5416%	101,9631 $\pm$ 4,4799%
DPR	92,4%	4,4%
Percentual Máximo	3,0479%	112,5060%
Percentual Mínimo	0,0356%	94,6696%

Em termos gerais, este Grupo apresentou os melhores resultados, tanto para a etapa ácida quanto para a etapa básica. Os valores médios estão abaixo de 1% e acima de 100% para a etapa ácida e etapa básica, respectivamente. A seguir, os histogramas de frequência para a distribuição dos valores obtidos (Figuras 37 e 38).



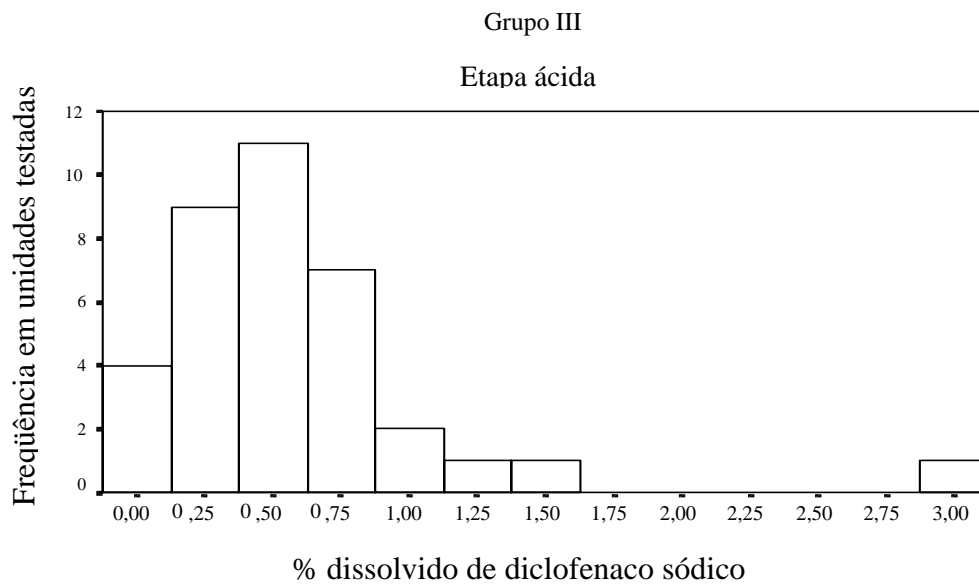


Figura 37 - Grupo III Histograma de frequências

- Percentual de Dissolução na etapa ácida -

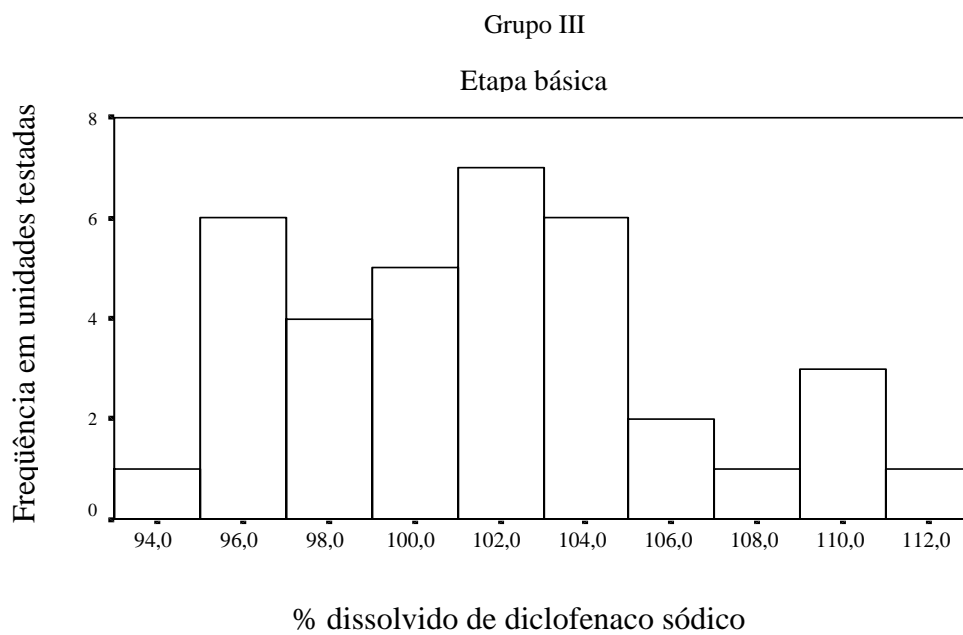


Figura 38 - Grupo III Histograma de frequências

Percentual de Dissolução na etapa básica.

Conforme mostra o histograma na etapa ácida (Figura 37), encontramos apenas um valor discrepante próximo a 3% (ocorrido no lote 2) que não chega a afetar a média. Ainda assim, este valor discrepante estava bem abaixo do limite máximo estabelecido no critério de aceitação farmacopéico para a etapa ácida ( $\leq 10\%$ ). Quase 90% dos valores estão abaixo de 1% de dissolução. Notar a forte assimetria positiva, e o coeficiente de curtose bem elevado, na classe central (0,5%). Para esta condição, etapa ácida, foi a distribuição que apresentou os melhores resultados. Na etapa básica, a homogeneidade é ainda maior, conforme mostra o histograma (Figura 38). Cerca de 64% dos valores estão acima de 100% de dissolução. A distribuição é quase simétrica, com curtose bem baixa, o que indica uniformidade de resultados, para todos os lotes deste grupo.

Os resultados de cada lote em separado estão nas tabelas seguintes:

Tabela 43 - Estatísticas de dissolução para o Grupo III, ensaios, etapa ácida (valores percentuais). Os valores das médias foram obtidos a partir das 6 unidades testadas.

Lote	Média $\pm$ DP	DPR	Máximo	Mínimo
1	0,5910 $\pm$ 0,1822	30,8%	0,9435	0,4555
2	1,3663 $\pm$ 0,8863	64,9%	3,0448	0,7707
3	0,3878 $\pm$ 0,3736	96,3%	1,1081	0,0739
4	0,1600 $\pm$ 0,1247	77,9%	0,2845	0,0356
5	0,3812 $\pm$ 0,1648	43,2%	0,5915	0,1972
6	0,6303 $\pm$ 0,0663	10,5%	0,7044	0,0556

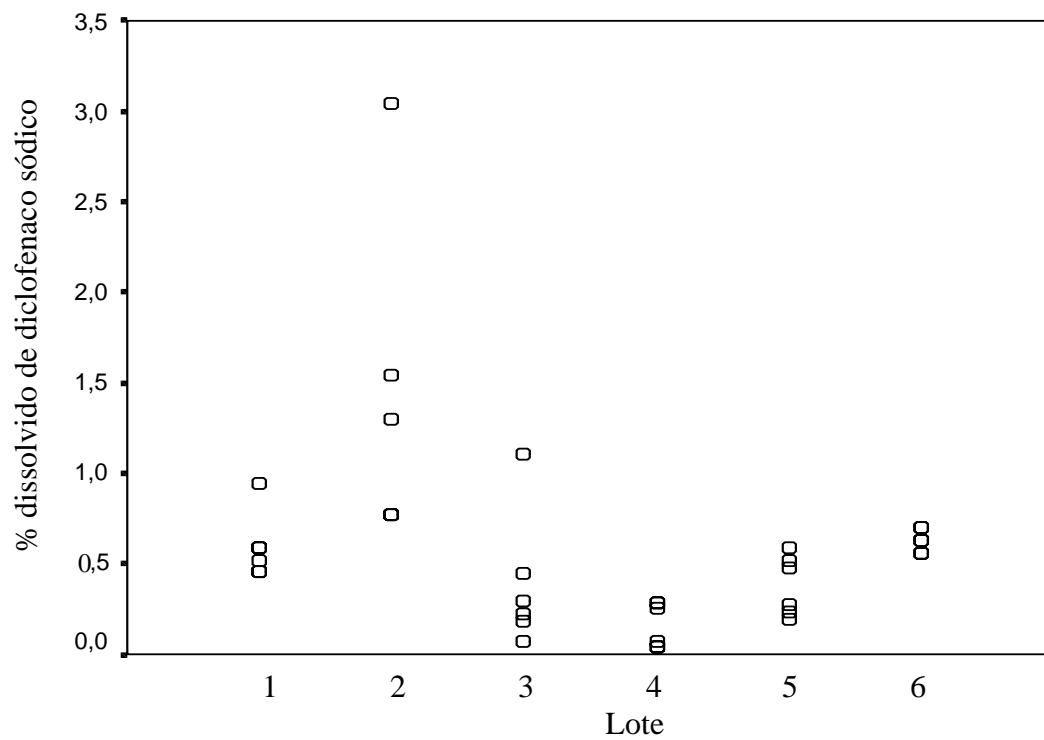


Figura 39 - Diagrama de dispersão - Grupo III –  
Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa ácida.

Pode-se observar, nominalmente, os menores percentuais dissolvidos ocorrendo no ensaio do lote 4, embora os demais lotes tenham apresentado resultados muito bons.

Tabela 44. Estatísticas de dissolução para o Grupo III, ensaios, etapa básica. Os valores das médias foram obtidos a partir das 6 unidades testadas.

Lote	Média $\pm$ DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	99,2881 $\pm$ 2,5263	2,5%	103,2497	95,8216
2	98,4450 $\pm$ 2,9843	3,0%	102,9672	95,6621
3	104,4830 $\pm$ 3,0956	3,0%	109,6336	100,8040
4	100,5513 $\pm$ 2,7186	2,7%	103,8635	96,3643
5	105,2971 $\pm$ 5,6170	5,3%	109,5351	94,6696
6	103,7142 $\pm$ 5,1188	4,9%	112,5056	96,6442

Da mesma maneira que na etapa ácida, os resultados obtidos nos ensaios deste grupo são melhores aos dos demais Grupos. Valores superiores a 100%, coeficientes de variação em torno de 5% indicam tanto eficácia e eficiência numericamente superiores quanto uniformidade nos ensaios.

O diagrama de dispersão a seguir mostra estes resultados.

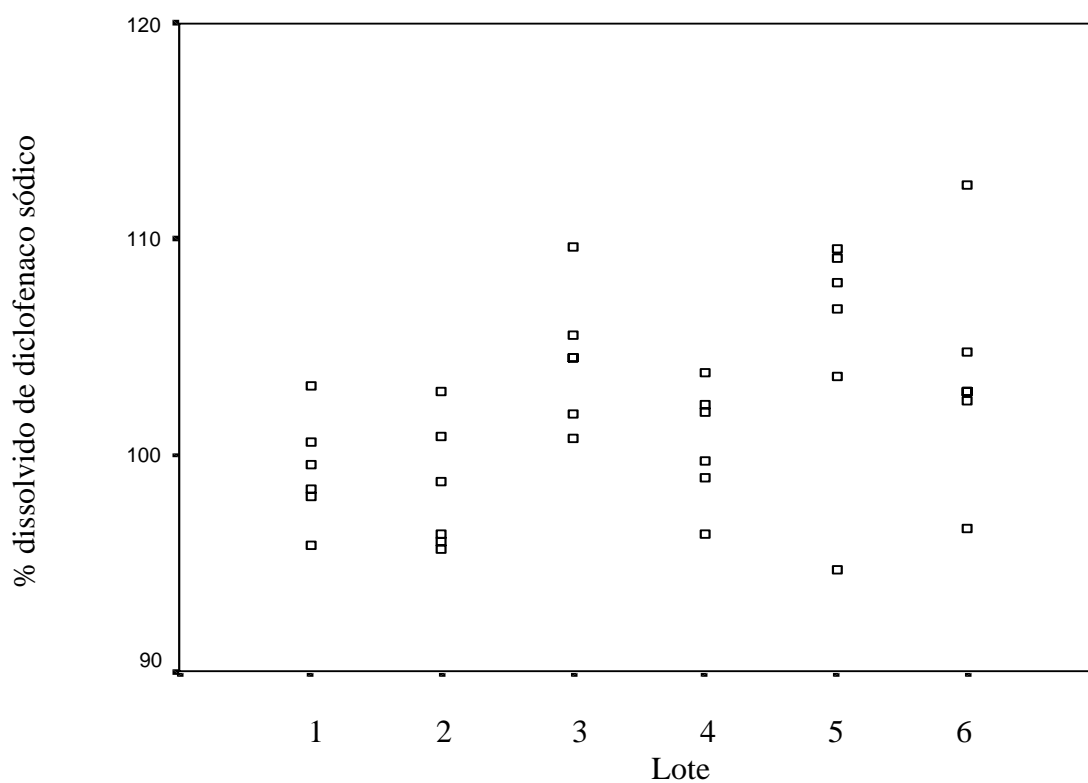


Figura 40 - Diagrama de dispersão - Grupo III – Percentuais de dissolução nos ensaios, etapa básica.

Entre os ensaios dos 6 lotes do Grupo III avaliados na etapa básica, o ensaio do lote 3 apresentou os melhores resultados. Os demais lotes apresentaram valores mínimos dissolvidos abaixo de 100%. Porém, os ensaios de todos os lotes apresentaram valores percentuais de diclofenaco sódico dissolvidos que atenderam plenamente aos critérios farmacopéicos de aceitação para a etapa básica (F. BRAS., 1998; USP, 2005).

5.4.4. Resultados do teste de dissolução obtidos no lote com a especialidade de referência (Voltaren® Lote Z0044).

O lote Z0044 do Voltaren® 50 mg, com liberação entérica foi utilizado, como medida de comparação. Os resultados da etapa ácida e etapa básica para apenas um ensaio estão na tabela a seguir:

Tabela 45 – Especialidade de referência – Voltaren® lote Z0044. Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,9495	96,6280
Cuba 2	1,2660	98,8304
Cuba 3	1,0128	98,2798
Cuba 4	0,8229	96,9033
Cuba 5	1,2660	101,8586
Cuba 6	3,2915	101,5833
Média ± DP	1,4347% ± 0,9265%	99,0139% ± 2,2545%
DPR	64,6%	2,3%

Tabela 46 – Especialidade de referência Voltaren® lote Z0044. Estatísticas dos Ensaio.

Estatística	Etapa Ácida	Etapa básica
Média	1,4347 ± 0,9265%	99,0139 ± 2,2545%
DPR	64,5%	2,3%
Máximo	3,2915%	101,8586%
Mínimo	0,8229%	96,6280%

Em termos gerais, o lote analisado de Voltaren® apresentou resultados melhores que o grupo I e II, tanto para a etapa ácida quanto para a etapa básica. Entretanto, os resultados do grupo III parecem ser equivalentes ao do Voltaren® para etapa ácida e básica; ambos atendem aos critérios farmacopéicos de aceitação com pouca dispersão.

## 5.5. Testes Estatísticos

Os testes a seguir foram realizados para verificar a eficácia e a eficiência dos três grupos, nas etapas ácida e básica.

### 5.5.1. Teste de Kolmogorov-Smirnov

Realizou-se, primeiramente, o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a aderência dos valores dos ensaios à distribuição normal. Os resultados foram os seguintes:

Tabela 47 – Resultados do teste Kolmogorov-Smirnov

Etapa	z	p
Ácida	2,999	0,000
Básica	3,758	0,000

Os valores de  $p$  são muito inferiores ao nível de significância adotado ( $\alpha = 0,05$ ). Verifica-se, portanto que a distribuição dos valores dos ensaios, tanto para a variável etapa ácida quanto para a etapa básica, não são normalmente distribuídos. Os gráficos a seguir representam estas distribuições (curva normal traçada).



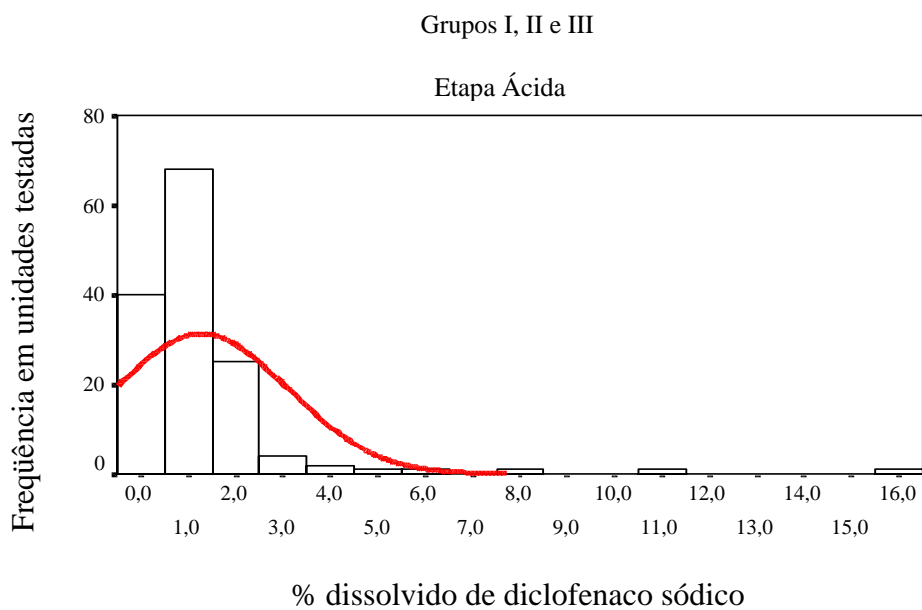


Figura 41 – Histograma da distribuição da frequência dos dados com curva normal sobreposta Grupos I, II, III para a etapa ácida.

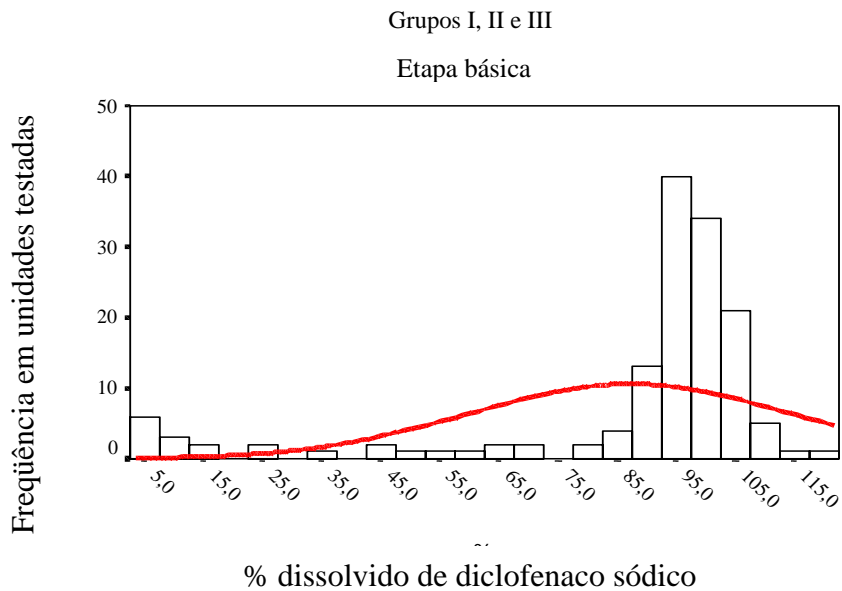


Figura 42 – Histograma com curva normal sobreposta Grupos I, II, III para a etapa básica.

### 5.5.2 Teste de Igualdade de Médias – Grupos I, II e III

A seguir, testamos a hipótese de igualdade das médias dos Grupos I, II e III nas etapas ácida e básica. Dada a não normalidade dos resultados dos ensaios, aplicamos testes não paramétricos de verificação de hipóteses de igualdade de médias.

Entre os Grupos I, II e III, efetuamos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, e os resultados estão na tabela seguinte:

Tabela 48. Resultado do teste de Kruskal-Wallis, Grupos I, II e III

Grupo	Etapa	Média dos Postos	Resultado
I	Ácida	69,85	$\chi^2 = 32,118$
II		99,93	p = 0,000
III		46,06	GL = 2
I	Básica	51,17	$\chi^2 = 44,325$
II		75,12	p = 0,000
III		108,56	GL = 2

De acordo com os resultados do teste, concluímos que existe diferença estatística significativa entre os valores dos percentuais de dissolução dos Grupos I, II e III, tanto na etapa ácida quanto na etapa básica. Para a etapa ácida, em ordem crescente de eficiência, relacionada com as menores médias de dissolução nesta etapa, temos os Grupos II, I e III. Para a etapa básica temos em ordem crescente de eficiência, relacionada às maiores médias de dissolução nesta etapa, temos os grupos I, II e III.

Realizou-se uma bateria de testes adicionais para verificar e confirmar os resultados anteriores. O teste adotado foi o não-paramétrico de Mann-Whitney, bicaudal, nível de significância igual a 0,05, cujos resultados estão nas tabelas seguintes:

Tabela 49. Resultado do teste de Mann-Whitney para os grupos I, II e III na etapa ácida.

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Z	P
46,2	67,55		-3,454	0,001
57,15		41,14	-2,612	0,009
	53,29	23,42	-5,804	0,000

Tabela 50. Resultado do teste de Mann-Whitney para os grupos I, II e III na etapa básica

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Z	p
46,56	66,98		-3,302	0,001
38,11		76,06	-6,190	0,000
	29,64	51,00	-4,150	0,000

Pelos resultados acima, confirma-se o verificado pelo teste anterior de Kruskal-Wallis:

- O Grupo que apresentou as menores médias de percentual de dissolução na etapa ácida, e as maiores médias, na etapa básica, foi o Grupo III.
- Na etapa ácida, a pior média de percentual de dissolução foi a do Grupo II, o qual apresentou a maior média dissolvida nesta etapa. Em seguida, temos o Grupo I
- Na etapa básica, a pior média de percentual de dissolução foi a do Grupo I que apresentou a menor média dissolvida nesta etapa; em seguida, a do Grupo II.

A partir destes resultados, comprova-se, então, a maior eficiência do processo e do revestimento utilizados no Grupo III. Passamos, desta forma, a pesquisar os ensaios realizados dentro do Grupo III, com objetivo de verificar qual lote deste grupo

apresentou o melhor desempenho no teste de dissolução. Utilizamos novamente o teste de Kruskal-Wallis, cujos resultados são mostrados na tabela seguinte:

Tabela 51. Resultado do teste de Kruskal-Wallis para o grupo III

Lote	Etapa	Média dos Postos	Resultado
1	Ácida	21,17	$\chi^2 = 23,977$ p = 0,000 GL = 5
2		32,50	
3		12,67	
4		6,33	
5		13,83	
6		24,50	
1	Básica	11,67	$\chi^2 = 13,349$ p = 0,020 GL = 5
2		10,00	
3		25,33	
4		15,50	
5		26,00	
6		22,50	

Pelos resultados do teste, conforme tabela acima, concluímos que:

- O revestimento do lote 4 foi o que apresentou o melhor desempenho na etapa ácida.
- O revestimento do lote 5 foi o que apresentou o melhor desempenho na etapa básica.

### 5.5.3 - Comparação com a especialidade de referência Voltaren® (lote Z0044)

Comparou-se os resultados dos ensaios do Grupo III e do Lote Z0044 de Voltaren®, utilizando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Os resultados estão na tabela a seguir:

Tabela 52. Resultado do teste de Mann-Whitney, Grupos III e Voltaren® Lote Z0044

Etapa	Grupo III	Voltaren® Lote Z0044	z	p
Ácida	19,03	36,33	-3,206	0,001
Básica	22,75	14,00	-1,618	0,106

Pelos dados da tabela anterior, conclui-se que:

- Na etapa ácida, o desempenho do revestimento do Grupo III foi mais eficiente do que o do Voltaren® lote Z0044 ( $p < 0,05$ ).
- Na etapa básica, não houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo III e o Voltaren® lote Z0044 ( $p > 0,05$ ).

### 5.6. Estudo de estabilidade de prateleira (*Shelf-life*)

Os resultados do teste de dissolução para os lotes 1 e 2 do Grupo II e dos lotes 1 e 3 do Grupo III, submetidos ao teste de estabilidade de prateleira foram analisados estatisticamente com o objetivo de verificar a eficiência do revestimento, tanto na etapa ácida como na etapa básica antes e após o período de armazenamento.

A tabela 53 relaciona os lotes avaliados no estudo de estabilidade e os respectivos períodos aproximados de armazenamento a que foram submetidos.

Tabela 53. Relação dos lotes de diclofenaco sódico dos grupos II e III para avaliação de estabilidade sob condições padronizadas (item 4.5).

<b>Lote avaliado</b>	<b>Grupo</b>	<b>Período de armazenamento</b>
Lote 1	Grupo II E	4 meses
Lote 2	Grupo II E	5 meses
Lote 1	Grupo III E	3 meses
Lote 3	Grupo III E	2 meses

Onde E foi utilizado como indicativo ao estudo da estabilidade.

5.6.1. Resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes submetidos ao teste de estabilidade de prateleira

Tabela 54 - Grupo II E - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1, após 4 meses de armazenamento.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,9441	93,3216
Cuba 2	1,8145	95,6714
Cuba 3	1,4689	83,9223
Cuba 4	0,7776	96,0071
Cuba 5	1,0800	93,3216
Cuba 6	1,3393	92,9859
Média ± DP	1,4041% ± 0,4395%	92,5383% ± 4,4162%
DPR	31,3%	4,8%

Tabela 55 - Grupo II E - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 2, após 5 meses de armazenamento.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	1,4631%	89,3345%
Cuba 2	1,5885%	86,1439%
Cuba 3	2,0901%	92,8795%
Cuba 4	1,5885%	98,5515%
Cuba 5	0,8778%	89,6890%
Cuba 6	1,3377%	91,1070%
Média ± DP	1,4909% ± 0,3945%	91,2842% ± 4,1990%
DPR	26,5%	4,6%

Tabela 56 - Grupo III E - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 1, após 3 meses de armazenamento.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	0,7452	101,1383
Cuba 2	0,7866	98,6542
Cuba 3	0,9936	103,2676
Cuba 4	0,8694	99,7188
Cuba 5	0,8280	100,0737
Cuba 6	1,3249	99,3640
Média ± DP	0,9246% ± 0,2138%	100,3694% ± 1,6404%
DPR	23,1%	1,6%



Tabela 57 - Grupo III E - Valores percentuais de dissolução e estatísticas do lote 3, após 2 meses de armazenamento.

	Dissolução na etapa ácida (%)	Dissolução na etapa básica (%)
Cuba 1	2,2155	97,1335
Cuba 2	2,0065	95,7155
Cuba 3	1,3377	99,9695
Cuba 4	0,5434	98,9060
Cuba 5	1,9229	100,3240
Cuba 6	1,5049	100,3240
Média ± DP	1,5885% ± 0,6069%	98,7288% ± 1,9123%
DPR	38,2%	1,9%

5.6.2. Análise estatística dos resultados do teste de dissolução obtidos nos lotes de cápsulas revestidas de diclofenaco sódico, submetidas ao teste de estabilidade antes e após o período de armazenamento.

Cada amostra de cada grupo foi submetida a dois ensaios, o primeiro antes do período de armazenamento e o segundo após o período de armazenamento do estudo de estabilidade conduzido. Os resultados foram os seguintes:

Tabela 58. Estatísticas do grupo II para a etapa ácida (antes do armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	0,9766 ± 0,6074	62,2%	2,1973	0,6168
2	0,9732 ± 0,3656	37,6%	1,3221	0,2571

Tabela 59. Estatísticas do grupo II E para a etapa ácida (após período de armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	1,4041 ± 0,4395	31,3%	1,9441	0,7776
2	1,4909 ± 0,3945	26,5%	2,0901	0,8778

Tabela 60. Estatísticas do grupo II para a etapa básica (antes do armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	101,8054 ± 4,7865	4,7%	110,4738	96,0476
2	91,6772 ± 1,6168	1,8%	93,4931	89,1780

Tabela 61. Estatísticas do grupo II E para a etapa básica (após período de armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	92,5383 ± 4,4162	4,8%	96,0071	83,9223
2	91,2842 ± 4,1990	4,6%	98,5515	86,1439

Tabela 62. Estatísticas do grupo III para a etapa ácida (antes do armazenamento)

Lote	Média ±DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	0,5910 ± 0,1822	30,8%	0,9435	0,4555
3	0,3878 ± 0,3736	96,3%	1,1081	0,0739

Tabela 63. Estatísticas do grupo III E para a etapa ácida (após período de armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	0,9246 ± 0,2138	23,1%	1,3249	0,7452
3	1,5885 ± 0,6069	38,2%	2,2155	0,5434

Tabela 64. Estatísticas do grupo III para a etapa básica (antes do armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	99,2881 ± 2,5263	2,5%	103,2497	95,8216
3	104,4830 ± 3,0956	3,0%	109,6336	100,8040

Tabela 65. Estatísticas do grupo III E para a etapa básica (após período de armazenamento)

Lote	Média ± DP (%)	DPR	Máximo (%)	Mínimo (%)
1	100,3694 ± 1,6404	1,6%	103,2676	98,6542
3	98,7288 ± 1,9123	1,9%	100,3240	95,7155

O objetivo dos testes a seguir foi verificar se o revestimento mantém as suas propriedades após um período de armazenamento. Os gráficos a seguir mostram a distribuição dos valores obtidos nos ensaios para os grupos II E e III E.

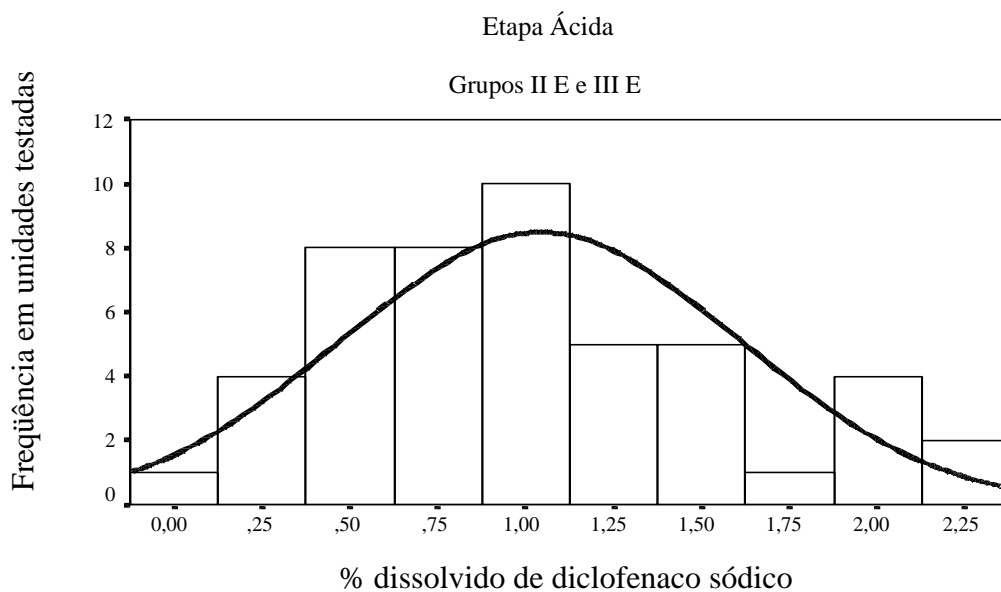


Figura 43 – Histograma e curva normal sobreposta grupos II E e III E para a etapa ácida.

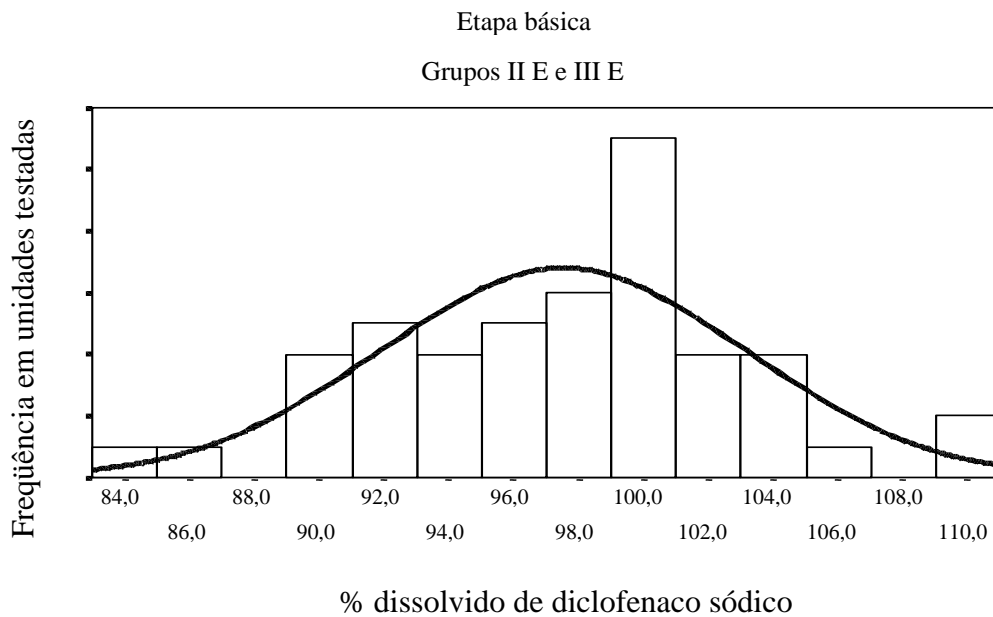


Figura 44–Histograma e curva normal sobreposta grupos II E e III E para a etapa básica.

Em primeiro lugar procurou-se verificar se as distribuições dos valores obtidos nos ensaios seguiam a distribuição normal, como parecem indicar as figuras 43 e 44. A normalidade da distribuição dos resultados foi então verificada utilizando-se o teste não paramétrico de Kolmogorov Smirnov, quando foram obtidos os seguintes resultados, expresso na tabela 66.

Tabela 66. Teste de Kolmogorov Smirnov – Grupos II E e III E

Grupos II E e III E	<i>z</i>	<i>p</i>
Etapa Ácida	0,687	0,733
Etapa Básica	0,729	0,663

Valor de *p* para o teste bi-caudal. Valor de *z* tabelado = 1,96.

Portanto, a partir dos resultados apresentados na tabela 66, verifica-se a condição de normalidade dos resultados dos ensaios. Realizou-se a seguir, os testes estatísticos para verificar a hipótese nula de igualdade entre as médias obtidas para os dois lotes de cápsulas, tanto na etapa ácida como na etapa básica do teste de dissolução antes e após o período de armazenamento. Foram utilizados para isto os testes segundo a distribuição *t de Student*, para um nível de significância  $\alpha = 0,05$ , bicaudais. Os resultados estão nas tabelas seguintes:

Tabela 67 - Teste *t de Student* para o grupo II antes e após o armazenamento durante o estudo de estabilidade.

Lote	PA(*)	Etapa	Média ± DP (antes)	Média ± DP (após)	<i>t</i>	$\alpha$
1	4 m	Ácida	0,9766 ± 0,6074%	1,4041 ± 0,4395%	-1,397	0,193
		Básica	101,8054 ± 4,7865%	92,5383 ± 4,4162%	3,486	0,006
2	5 m	Ácida	0,9732 ± 0,3656%	1,4909 ± 0,3945%	-2,358	0,040
		Básica	91,6772 ± 1,6168%	91,2842 ± 4,1990%	0,214	0,837

(\*) Período de armazenamento (em meses). Valor de *t* tabelado = 2,2281.

Tabela 68 - Teste *t de Student* para o grupo III antes e após o armazenamento durante o estudo de estabilidade.

Lote	PA(*)	Etapa	Média ± DP (antes)	Média ± DP (após)	<i>t</i>	$\alpha$
1	3 m	Ácida	0,5910 ± 0,1822%	0,9246 ± 0,2138%	-2,909	0,016
		Básica	99,2881 ± 2,5263%	100,3694 ± 1,6404%	-0,879	0,400
3	2 m	Ácida	0,3878 ± 0,3736%	1,5885 ± 0,6069%	-4,126	0,002
		Básica	104,4830 ± 3,0956%	98,7288 ± 1,9123%	3,874	0,003

(\*) Período de armazenamento (em meses). Valor de *t* tabelado = 2,2281.

A partir dos resultados apresentados nas tabelas 67 e 68 temos que:

- O Grupo II E manteve sua eficiência de dissolução na etapa ácida para o lote 1 ( $p > 0,05$ ); no entanto, no lote 2, esta eficiência não foi mantida ( $p < 0,05$ ). Na etapa básica, o lote 1 não manteve a eficiência ( $p < 0,05$ ), mas no lote 2, a eficiência foi mantida.
- No Grupo III E, a eficiência foi mantida apenas na etapa básica no lote 1 ( $p > 0,05$ ); houve perda de eficiência nas demais etapas e lotes.

## 6 – DISCUSSÃO

O diclofenaco sódico corresponde ao sal sódico do ácido 2,6-diclorofenilaminobenzenoacético. É um derivado do ácido fenil acético que foi desenvolvido especificamente como agente antiinflamatório (GILMAN *et al.*, 1996). O diclofenaco sódio é um agente antiinflamatório não esteroideal (AINE), foi aprovado para diversos usos, como para o tratamento sintomático e prolongado da artrite reumatóide, da osteoartrite e da espondilite anquilosante (GILMAN *et al.*, 1996) também tem sido utilizado para o tratamento de lesões agudas musculoesqueléticas, tendinites, bursites, gota aguda, condições dolorosas, como a cólica renal, dor pós-operatória, enxaqueca e dismenorréia (SWEETMAN, 2005). O diclofenaco sódico tem sido comercializado em concentrações posológicas que variam de 25 a 100 mg, sendo disponibilizadas em diferentes formas farmacêuticas: como comprimidos de liberação imediata, liberação prolongada, liberação entérica, supositórios e injetáveis (DEF, 2004). Segundo uma pesquisa realizada em 1992, a especialidade farmacêutica de referência do diclofenaco sódico estava entre os 5 medicamentos éticos mais vendidos no Brasil naquele ano (BARROS, 1995). O diclofenaco sódico tem sido veiculado em formas de liberação entérica com o objetivo de limitar a sua exposição tópica à mucosa gástrica, o qual retarda a sua absorção e reduz, em parte, os efeitos adversos nesta região, como a dor epigástrica, a náusea e a úlcera péptica. Embora, o revestimento entérico do diclofenaco sódico não demonstre claramente uma redução do risco de incidência de úlcera devido, provavelmente, ao efeito sistêmico deste fármaco na inibição da ciclooxigenase e resultante supressão da síntese de prostaglandina E2 na mucosa gástrica, parte da irritação gástrica, decorrente do contato direto da mucosa com

uma concentração maior deste fármaco ocorrida durante a desintegração da forma sólida, pode ser minimizada pela liberação entérica (PRISTA *et al.*, 1995; BAUER *et al.*, 1998). Em nosso trabalho, o diclofenaco sódico foi utilizado para avaliar a eficácia de diferentes revestimentos entéricos aplicados a cápsulas gelatinosas duras.

As formas farmacêuticas de liberação entérica são caracterizadas por resistirem sem alteração à faixa fisiológica de pH do estômago (pH 1,0 a 3,0) e, em contra-partida, desintegram-se facilmente no pH intestinal (pH 6,0 a 8,0), liberando, desse modo, o fármaco veiculado. O revestimento entérico é geralmente empregado em formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos, grânulos e cápsulas com o objetivo de prevenir a degradação de fármacos ácido-lábeis, limitar efeitos adversos de determinados fármacos potencialmente irritantes à mucosa gástrica, retardar a absorção do fármaco ou permitir que o mesmo seja liberado em regiões mais distantes do intestino visando respostas terapêuticas melhores (BAUER *et al.*, 1998).

Diversas substâncias de natureza polimérica têm sido empregadas no revestimento entérico de formas farmacêuticas, sendo que estas substâncias precisam ser resistentes ao pH ácido estomacal e sensíveis ao pH do trato gastrintestinal, que garantirá a desintegração com posterior dissolução do fármaco veiculado à forma farmacêutica. Os polímeros filmogênicos muito empregados em revestimentos entéricos, geralmente apresentam grupos carboxilas e são insolúveis em água em pH ácido, onde estes grupos encontram-se protonados, e, são solúveis em faixa de pH próxima da neutralidade e em pH alcalino, onde as carboxilas encontram-se neutralizadas. Tais características conferem a estas substâncias uma resistência no ambiente gástrico ácido.

Neste estudo, os polímeros filmogênicos utilizados no revestimento entérico das cápsulas foram o acetofalato de celulose e o copolímero do ácido metacrílico tipo A



(Eudragit<sup>®</sup>L100) que se solubilizam somente nos fluidos intestinais em valores de pH a partir de 6,0 (ROWE *et al.*, 2003).

Assim como os comprimidos e grânulos, as cápsulas gelatinosas duras também podem ser revestidas para obtenção de gastroresistência. No entanto, dados a sua natureza lisa, não porosa, não absorviva e a existência de uma fissura e depressão na junção de seus hemireceptáculos, que podem permitir uma eventual entrada dos fluidos gastrintestinais, torna-se relativamente difícil a obtenção de revestimentos entéricos eficazes e estáveis para as cápsulas. A obtenção de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica é de especial interesse na farmácia magistral, onde a cápsula, por sua facilidade e versatilidade, permite a obtenção de formulações em doses individualizadas, com associação de fármacos e em quantidades diversificadas de unidades, inclusive em pequeno número. Estas características tornam a cápsula gelatinosa dura, a forma farmacêutica sólida oral de eleição em preparações magistrais. Portanto, o preparo extemporâneo de cápsulas de liberação entérica representa uma alternativa para veiculação de fármacos não disponíveis em doses diferenciadas, ou para aqueles retirados do mercado, por razões econômicas, pela indústria farmacêutica chamados medicamentos órfãos, ou ainda que necessitem serem associados a outros fármacos e, que, por motivos de estabilidade ou conveniência terapêutica, devam ser liberados somente no meio entérico.

Neste estudo foi avaliada a eficácia do revestimento entérico em 22 lotes de cápsulas com diclofenaco sódico preparadas de forma extemporânea. Os lotes de cápsulas foram divididos em três grupos que receberam diferentes processos de revestimento e que foram posteriormente avaliados por testes de dissolução. Os resultados obtidos permitiram a avaliação estatística e a comparação da performance do

revestimento entérico entre lotes de um mesmo grupo, entre os diferentes grupos avaliados e a comparação com os resultados obtidos na *etapa ácida* e na *etapabásica pH 6,8* do teste de dissolução de um lote da especialidade farmacêutica de referência (Voltaren®). Posteriormente, 4 lotes dos grupos que apresentaram melhores resultados foram reavaliados no teste de dissolução após diferentes períodos de armazenamento e os resultados da dissolução obtida em cada etapa do teste foram comparados com os obtidos inicialmente.

No estudo, antes de submeter as cápsulas gelatinosas duras com diclofenaco sódico ao processo de revestimento, as mesmas foram seladas na junção de seus hemireceptáculos. A decisão de realizar a selagem nesta região se baseou em informações obtidas na literatura (PINA *et al.*, 1996; ALLEN, 2002; PODCZECK, 2004; ANSELL *et al.*, 2005) e em ensaios preliminares a este estudo realizados em nosso laboratório, onde verificamos que a não realização deste procedimento resultava em falha da resistência das cápsulas revestidas na etapa ácida do teste de dissolução. Foi observado, que ainda que as cápsulas permanecessem com os seus invólucros intactos nesta etapa (etapa ácida), a fissura na região da junção dos hemireceptáculos permitia a entrada do meio de dissolução e conseqüente dissolução do conteúdo das cápsulas. De fato, a selagem prévia dos hemireceptáculos das cápsulas parece ser um dos fatores determinantes para obtenção da resistência na *etapa ácida* do teste de dissolução; entretanto, pode influenciar negativamente na dissolução da *etapa básica* dependendo da técnica aplicada. No estudo, a selagem prévia dos hemireceptáculos foi realizada com a solução de revestimento de acetofalato de celulose (CAP) em diferentes concentrações (grupo I) e com uma solução de álcool a 50% (grupo II e grupo III), apresentando resultados diferenciados entre si.

Um ponto importante a ressaltar, é sobre a embalagem primária adequada para as cápsulas com revestimento entérico. Normalmente, o blíster de PVC selado com uma folha de alumínio é a embalagem de escolha para cápsulas, todavia, para cápsulas com revestimento entérico esta não parece ser uma boa opção. A pressão necessária para a retirada das cápsulas das cavidades do blíster poderia, hipoteticamente, danificar o filme polimérico de revestimento e comprometer a gastroresistência da cápsula. Neste estudo, as cápsulas foram acondicionadas em potes plásticos de polietileno de alta densidade com boa vedação, com a utilização de um chumaço interno de algodão o qual reduz o espaço vazio na embalagem, e evita também o atrito entre as cápsulas. Os resultados obtidos nos testes de dissolução das cápsulas pertencentes ao grupo I (revestimento com acetofalato de celulose), serviram de base para a escolha da concentração de CAP que foi aplicada nos lotes do grupo II, bem como permitiu observar uma possível influência negativa da selagem, utilizando a solução do polímero na etapa básica do teste de dissolução. Esta observação nos motivou a utilizar a solução hidroalcoólica (álcool a 50% v/v) na selagem das cápsulas do grupo II e grupo III.

Na avaliação da dissolução na etapa ácida, os resultados dos lotes do grupo I apresentaram uma maior distribuição dos valores na faixa de 0 a 3% de diclofenaco sódico dissolvidos, atendendo assim ao critério de aceitação farmacopéico para esta etapa e demonstrando uma eficácia do revestimento com CAP na etapa ácida. Nossos resultados indicaram ainda que a quantidade de solução de revestimento aplicada parece influenciar a gastroresistência. Quando as cápsulas foram revestidas com CAP na concentração de 12% em relação ao peso da cápsula vazia, foi detectado um valor de dissolução *outlier* de 10,5% (ver página 102) que obrigou a realização do 2º estágio do teste de dissolução. Na *etapa básica* os resultados da dissolução dos lotes do grupo I

apresentaram muitos valores discrepantes abaixo dos valores mínimos de  $Q$  especificados na monografia farmacopéica, não atendendo assim ao critério de aceitação. O desvio padrão relativo, em torno de 47%, evidenciou a dispersão dos valores percentuais de diclofenaco sódico dissolvido na *etapa básica* para os diversos lotes de cápsulas revestidas do grupo I.

O alto índice de valores discrepantes de dissolução abaixo do mínimo especificado e a dispersão dos valores dissolvidos de diclofenaco sódico bem maiores do que os obtidos na *etapa ácida*, sinalizaram em direção a uma possível influência negativa da selagem dos hemireceptáculos das cápsulas deste grupo com a solução orgânica de acetofalato de celulose. Além disso, durante a realização dos testes de dissolução foi observado que várias cápsulas permaneciam intactas na cuba após a realização da etapa básica e que outras cápsulas se deformavam e abriam, apenas parcialmente, não liberando totalmente seu conteúdo. Foi também verificado, que entre as cápsulas que abriam parcialmente a grande maioria permanecia com a junção dos hemireceptáculos completamente soldadas e sem sinal de erosão, evidenciando que a abertura parcial tinha ocorrido somente na base e/ou no topo da cápsula permanecendo a região mediana íntegra com parte do conteúdo não liberado. Estas constatações e os resultados heterogêneos obtidos nas *etapas ácida e básica*, levaram a fixar a concentração do polímero no revestimento e a utilizar para a selagem das cápsulas, uma solução de natureza não substantiva, como uma solução alcoólica a 50% (v/v) .

De fato, a selagem prévia dos hemireceptáculos das cápsulas com uma solução alcoólica a 50% (v/v) e o revestimento por uma solução de CAP vaporizada geraram resultados muito significativos tanto para a dissolução na etapa ácida quanto na etapa básica no Grupo II com apenas um resultado discrepante na etapa ácida, o qual, após

realização do 2º estágio de dissolução, apresentou resultados que atenderam ao critério de aceitação farmacopéico. Este único resultado discrepante não alterou significativamente a média do grupo, a assimetria positiva e a curtose acentuada, revelaram uma homogeneidade superior à do grupo I para esta etapa. Portanto, o revestimento a 15% e a selagem com a solução alcoólica (Grupo II) mostraram eficácia na promoção da gastroresistência. Na avaliação dos resultados obtidos na *etapa básica*, houve uma grande concentração dos valores dissolvidos na faixa central, caracterizando bem uma média de 96,65% (ver tabela 33). Os valores dissolvidos foram iguais ou acima de 80% e, portanto, atenderam ao critério de aceitação farmacopéico. As observações visuais durante os ensaios demonstraram a manutenção da integridade das cápsulas durante a realização da *etapa ácida* do teste, exceto em uma das cubas do 1º estágio do lote 6 onde havia sinal de erosão parcial da cápsula. Na *etapa básica*, as cápsulas se desintegraram totalmente em todos os ensaios. Dessa forma, os ensaios realizados no grupo II mostraram uma boa regularidade tanto na *etapa ácida* como na *etapa básica*, indicando desempenho positivo em relação ao processo de revestimento realizado neste grupo.

A eficácia do processo de revestimento pode ser também avaliada quando repetimos os mesmos procedimentos técnicos, mas variamos o polímero de revestimento (Grupo III). De fato, a selagem prévia dos hemireceptáculos com solução alcoólica a 50% (v/V) e a vaporização de uma solução de Eudragit® L100, garantiram a obtenção de cápsulas com gastroresistência. Na avaliação da dissolução na *etapa ácida*, os resultados obtidos com as cápsulas deste grupo mostraram a ocorrência de apenas um valor discrepante de 3,0479% (ver tabela 42) de dissolução, ainda assim bem abaixo do limite máximo de 10% estabelecido no critério de aceitação farmacopéico (F.BRAS.,

1998; USP 28, 2005). Portanto, todos os lotes atenderam o critério de aceitação farmacopéico, inclusive com uma ampla margem de folga, uma vez que 90% dos valores obtidos estavam abaixo de 1% de diclofenaco sódico dissolvido. Na *etapa ácida da dissolução*, o grupo III apresentou os melhores resultados, demonstrando homogeneidade e uma excelente eficácia do revestimento e selagem utilizados neste grupo para a promoção de gastroresistência. Avaliando os resultados obtidos na *etapa básica*, observou-se uma homogeneidade nos ensaios do grupo III ainda maior do que verificado na *etapa ácida*. A distribuição quase simétrica, com curtose baixa, indicaram uma uniformidade nos resultados e, portanto, uma melhor reprodutibilidade dos resultados promovidos pela selagem e revestimento realizados neste grupo. Na etapa básica os teores dissolvidos foram iguais ou acima de 94% e, portanto, todos os lotes avaliados atenderam ao critério de aceitação farmacopéicos.

Os resultados indicaram que o revestimento entérico com Eudragit<sup>®</sup> L100, assim como com CAP, conferem gastroresistência a cápsulas gelatinosas duras, desde que previamente seladas nas junções, sendo que o primeiro apresenta melhor desempenho.

A aparência das cápsulas revestidas com acetofalato de celulose ou com Eudragit<sup>®</sup> L100 é aceitável, principalmente se o revestimento for realizado em cápsulas com ambos os hemireceptáculos de cor branca. Nesta cor, as cápsulas apresentam-se com a aparência praticamente normal à das cápsulas não revestidas, havendo, no entanto, com o revestimento, uma perda do brilho natural da sua superfície com a aquisição de uma aparência mais porosa e opaca. As cápsulas revestidas com Eudragit<sup>®</sup> L100 apresentaram uma aparência ligeiramente mais porosa do que a apresentada pelas cápsulas revestidas com acetofalato de celulose, devido provavelmente à maior

espessura do filme empregado no revestimento com Eudragit<sup>®</sup> L100. Em cápsulas coloridas, o revestimento pode tornar as cápsulas esteticamente inadequadas.

Os testes estatísticos aplicados aos vários grupos experimentais indicaram que os lotes selados com álcool 50% v/v e revestidos com Eudragit<sup>®</sup> L100 apresentaram o melhor desempenho em ambas as etapas de dissolução.

De forma semelhante, as cápsulas seladas com álcool a 50% e revestidas com acetofalato de celulose a 15% do peso da cápsula vazia apresentaram um bom desempenho se mostrando adequadas à especificação farmacopéica. Em contraste, no grupo I vários lotes avaliados não atenderam o critério de aceitação farmacopéico, provavelmente devido ao uso da solução de acetofalato de celulose como solução de selagem.

Uma vez que os testes estatísticos mostraram que os revestimentos dos lotes do grupo III apresentaram a maior eficiência, investigou-se qual dos lotes deste grupo apresentou a maior eficiência. Verificou-se que na *etapa ácida* o lote 4 apresentou o melhor desempenho e na *etapa básica* o lote 5 apresentou o maior percentual dissolvido. Considerando, que todos os lotes atenderam aos critérios farmacopéicos e que o lote 5 apresentou um menor índice dissolvido na *etapa ácida* e também um dos maiores índices de dissolução na *etapa básica*, este lote poderia eventualmente ser considerado o de melhor eficácia geral do grupo. Observando, o percentual real de polímero aplicado neste lote, constatamos que o revestimento foi realizado com 38,89% de Eudragit<sup>®</sup> L100 em substância seca do polímero em relação ao peso da cápsula vazia utilizada e equivalente a 7,11 mg de polímero (Eudragit<sup>®</sup> L100) distribuído por cm<sup>2</sup> da superfície da cápsula.

Os resultados dos testes estatísticos mostraram que o revestimento dos lotes do grupo III revestidos com Eudragit<sup>®</sup> L100 foram superiores na *Etapa ácida* e na *Etapa básica* ao grupo de comparação. Entretanto, não houve diferença significativa entre os resultados obtidos na etapa básica do teste de dissolução do Voltaren<sup>®</sup> e os obtidos nos lotes do grupo III. Este resultado positivo na comparação com a especialidade de referência embora demonstre o bom desempenho do processo de revestimento do grupo III e uma viabilidade no preparo magistral de cápsulas de liberação entérica, não sinaliza em hipótese nenhuma na direção de uma eventual intercambiabilidade. Uma vez que a manipulação magistral de medicamentos representa uma alternativa farmacêutica para doses ou formas farmacêuticas diferenciadas. Além disso, o processo de obtenção extemporânea de cápsulas de liberação entérica, apresenta uma série de variáveis condicionadas à técnica e ao manipulador que poderiam impactar no desempenho de outros lotes. Por este motivo, seria recomendável que cada lote de cápsulas obtidas de forma extemporânea na farmácia magistral fosse submetido ao teste de desintegração e/ou dissolução para avaliação do seu desempenho e verificação se atende o ao critério de aceitação farmacopéico.

#### *Teste de estabilidade de prateleira*

Neste estudo, o teste de estabilidade foi realizado em caráter meramente orientativo, e dado ao pequeno número de lotes avaliado, foi permitido apenas tirar conclusões limitadas.

O grupo II E, revestido com acetofalato de celulose apresentou resultado variado entre os dois lotes avaliados. O lote 1 que foi armazenado durante 4 meses não apresentou diferença estatística entre a média dissolvida na etapa ácida antes e após o



período de armazenamento. Na etapa básica, no entanto houve uma diferença estatística na média dissolvida antes e após o período de armazenamento. O lote 2 deste grupo apresentou diferença entre as médias dissolvidas na etapa ácida estatisticamente significantes antes e após o período de 5 meses de armazenamento e na etapa básica não houve diferença estatística. Pode-se observar em ambos os grupos uma tendência de aumento do percentual dissolvido na etapa ácida e uma diminuição na etapa básica, embora em ambos os lotes avaliados a alteração não foi significativa a ponto de chegar a comprometer os critérios farmacopéicos. Após o período de armazenamento os lotes 1 e 2 do grupo II mostraram testes de dissolução que continuaram a atender às exigências farmacopéicas para a *etapa ácida* e *etapa básica*. É importante considerar a manutenção de condições ideais de temperatura e umidade, uma vez que a acetofalato de celulose é susceptível à hidrólise, o que poderia comprometer suas características de dissolução.

O grupo III revestido com Eudragit<sup>®</sup> L100, apresentou resultados variados entre os dois lotes avaliados. O lote 1 que foi armazenado durante 3 meses apresentou diferença estatística entre a média dissolvida na *etapa ácida* e na *etapa básica*, não apresentou diferença, antes e após o período de armazenamento. O lote 3 deste grupo apresentou diferença entre as médias dissolvidas na *etapa ácida* estatisticamente significantes antes e após o período de 2 meses de armazenamento e na etapa básica também houve diferença estatística. Ambos os lotes avaliados continuaram a atender os critérios farmacopéicos de aceitação após o período de armazenamento. Embora tenha sido constatado diferenças no comportamento de dissolução nos dois lotes analisados, elas não são conclusivas dado ao pequeno número de amostras avaliadas. Contudo, espera-se com base nas informações encontradas na literatura que o revestimento com Eudragit<sup>®</sup> L100 seja quimicamente estável, inclusive em condições de maior umidade.

## 7 – CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos previamente estabelecidos para este trabalho, pode-se concluir que:

A selagem prévia dos hemireceptáculos de cápsulas gelatinosas duras com solução alcoólica a 50% (v/v) é essencial para garantir a eficiência do processo de revestimento em escala magistral.

A máquina de revestimento entérico (*Enteric Coating Machine* PCCA<sup>®</sup> - Houston) garantiu a vaporização de soluções de revestimento de maneira simples e eficiente, sendo uma alternativa para a obtenção de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica em escala magistral.

As cápsulas gelatinosas duras contendo diclofenaco sódico, com seus hemireceptáculos previamente selados com álcool 50% (v/v) e revestidas com a atomização de uma solução orgânica com acetofalato de celulose ou com Eudragit<sup>®</sup> L100 apresentaram características de dissolução adequadas aos critérios farmacopéicos para cápsulas de liberação entérica.

Os lotes de cápsulas revestidas com Eudragit<sup>®</sup> L100 (Grupo III) apresentaram o melhor desempenho em ambas as etapas do teste de dissolução.

A atomização das soluções orgânicas de CAP e Eudragit<sup>®</sup> L100 dá origem a cápsulas gelatinosas duras com a aparência aceitável e semelhante à de cápsulas não revestidas.

O teste de estabilidade de prateleira indicou que os lotes avaliados após o período de armazenamento continuaram a atender aos critérios farmacopéicos de aceitação.

Os resultados obtidos com as cápsulas revestidas com Eudragit<sup>®</sup> L100 foram comparáveis àqueles obtidos com a especialidade farmacêutica de referência Voltaren<sup>®</sup>.

Podemos concluir a viabilidade da obtenção magistral de cápsulas de liberação entérica com relativa estabilidade, no entanto é imprescindível a verificação da qualidade de cada formulação ou lote preparado através da realização do teste de desintegração e/ou preferencialmente do teste de dissolução. Finalmente, recomenda-se a realização de estudos complementares com outros fármacos e testes de estabilidade adicionais envolvendo um maior número de amostras durante um período mais prolongado.

## 8 – ANEXO

Anexo 01 – Respostas obtidas em mV durante a titulação do diclofenaco sódico matéria prima com os respectivos cálculos de 1º e 2º derivada.

Volume adicionado e reposta em mV		1º Derivada		2º Derivada	
mL	mV	mL	mV	mL	mV
0	340	0,5	13	1	-3
1	353	1,5	10	2	-1
2	363	2,5	9	3	1
3	372	3,5	10	4	1
4	382	4,5	11	5	7
5	393	5,5	18	6	49,50147
6	411	6,5	56,36364	6,775	103,4965
7	442	7,05	90	7,1	200
7,1	451	7,15	110	7,2	600
7,2	462	7,25	170	7,3	2600
7,3	479	7,35	430	7,4	1700
7,4	522	7,45	600	7,5	-4000
7,5	582	7,55	200	7,6	-700
7,6	602	7,65	130	7,7	-400
7,7	615	7,75	90	7,8	-200
7,8	624	7,85	70	7,9	-193,007
7,9	631	7,95	7,272727	8,225	16,42229
8	635	8,5	20	9	-11
9	655	9,5	9	10	-3
10	664	10,5	6	11	-2
11	670	11,5	4	12	0
12	674	12,5	4	13	-11
13	678	13,5	-7	14	-2,2381
14	671	14,5	-0,28571	11	-12,4164
15	673	7,5	89,73333	3,75	23,92889

## 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. M. **Dissolution, bioavailability & bioequivalence**. Easton: Mack Publ., 1989. p. 544.

AIACHE, J. M.; DEVISSAGUET, J.; GUYOT-HERMANN, A. M. **Biopharmacie galenica 2**. 2. ed. Paris: Technique et Documentation, 1982.

ALLEN Jr., L. V. **The Art, science and technology of pharmaceutical compounding**. 2. ed. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 2002. 493 p.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. p. 175-250.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 8. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 204-226.

APOTHECARY Products Inc. Disponível em:  
<<http://www.apothecaryproducts.com/catalogue/category.asp?CatID=38&>>. Acesso em: 24/06/2005

BARROS, J. A. C. **Propaganda de medicamentos. Atentado à saúde?** São Paulo: Hucitec, 1995. p. 135.

BATHE, R. V. et al. *In vitro* comparison of beaker, the rotating-basket and the column dissolution-rate methods. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v. 50, n. 1/2, p. 3-10, 1975.

BAUER, K.H. et al. **Coated pharmaceutical dosage forms**. Boca Raton: Medpharm Scientific Publishers, 1998. 280 p.

BAUER, K. H. et al. **Überzogene Arzneiformen**. Stuttgart, Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1988. p.210-223.

CADÉ, D. et. al. Liquid-filled and sealed hard gelatin capsules. **Acta Pharm. Technol.**, vol. 33, p. 97-100, 1987.

CALLIGARIS, D. **Farmacotécnica: revestimento de formas farmacêuticas sólidas**. São Paulo, 1991. p.74-88.

CARSTENSEN, J. T.; YONEZAWAY, Y. Dissolution profiles in column dissolution. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 75, n. 8, p. 764-68, 1986.

CASADIO, S. **Tecnologia farmaceutica**. Milano: Istituto Editoriale Cisalpino, 1960. p. 233-243.

CASTELLANO, I. et al. Contribution of the study of new graft copolymer matrices for drug delivery systems: technological study. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.146, p. 71-79, 1997.

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

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v. 99, n. 4, 1999.

DAVIS, P.; TABOR, B. E. Kinetic study of the crosslinking of gelatin by formaldehyde and glyoxal. **J. Polym. Sci.**, Part A, n. 1, p. 799-815, 1963.

DELPORTE, J. P. Effects of aging on physicochemical properties of free cellulose acetate phthalate films. **Pharm. Ind.**, v. 41, n. 10, p. 984-90, 1979.

DICIONÁRIO de especialidades farmacêutica - DEF. ed. 2004 / 2005. Rio de Janeiro: Editora Publicações Científicas, 2004. 930 p.

DITTMER, M.; DURRANI, M.; LEHMANN, K. Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications. **S.T.P. Pharma Sci.**, Paris, v. 6, p. 403-437, 1997.

DRESSMAN, B. O.; PALSSON, A.; OZTURK, S. Mechanisms of release from coated pellets. In: **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994. p. 285-306.

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Pt. 1, Cap. 5.

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. Pt. 2, Fasc. 3. p. 144 – 144.

FELTON, L. A. et al. Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit®L30D-55. **Int. J. Pharm.**, Austin, v. 113, p. 17-24, 1995.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. S. Paulo: Pharmabooks, 2002. p.109-404.

FERRERO, M. C. et al. Drug release from a new family of graft copolymers of methyl methacrylate. I. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 149, p. 233-240, 1997.

GENÇ, L.; BILAÇ, H.; GÜLER, E. Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v. 74, p. 43-49, 1999.

GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **The Pharmacological basis of therapeutics**. 9. ed. New York: Mc Graw Hill, 1996. p. 617-657.

GUPTA, V. K. et al. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables. **Int. J. Pharm.**, Darmstadt, v. 213, p. 93-102, 2001.

HOGAN, E. J. Film-coating materials and their properties. In: COLE, G.; HOGAN, J. E.; AULTON, M. **Pharmaceutical Coating Technology**. London: Taylor&Francis Books, 1995. p. 6-52.

HUYGHEBAERT, N.; VERNMEIRE, A.; REMON, J. P. Alternative method for enteric coating of HPMC capsules resulting in ready-to-use enteric-coated capsules. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 21, n. 5, p. 617-23, 2004.

JENKINS, G. L. et al. . **The Art of compounding**. 9. ed. New York: McGraw-Hill Book Company, Inc, 1957. p. 47-70.

JONES, B. E. Production of enteric coated capsules. **Manuf. Chem.**, v. 41, n. 5, p. 53-57, 1970.

KHAN, M. A.; REDDY, I. K. Controlled drug delivery: development of solid oral dosage forms with acrylate polymers. **S.T.P. Pharma Sci.**, Paris, v. 7, n. 6, p. 483-490, 1997.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 599-649.

LEOPOLD, C. S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. **Pharm. Sci. Technol. Today**, v. 2, p.197-204, 1999.

LINHARDT, R. J. Biodegradable polymers for controlled release of drugs. In: ROSOFF, M. **Controlled release of drugs: polymers and aggregate systems**. New York: VCH, 1989, p. 53-77.

MALM, C. J.; EMERSON, J.; HIATT, G. D. Cellulose acetate phthalate as an enteric material. **J. Am. Pharm. Assoc. Scient. Ed.**, n. 40, p. 520-525, 1951.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos**: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. 117f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MEHUYS, E.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 24, n. 2/3, p. 207-12, 2005.

MOFFAT, A. C. et al. **Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material**. 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 1986. p. 533-534.

MURTHY, K. S. et al. A comparative evaluation of aqueous enteric polymers in capsule coating. **Pharm. Technol.**, n. 10, p. 36-46, 1986.

MURTHY, K. S.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 82, n. 2, p. 113-126, 1993.

NANTHARAT, P.; DASHEVSKY, A.; BODMEIER, R. Improvement in the desintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid. **J. Controlled Release**. n. 94, p. 313-321, 2004.

PARKE, DAVIS & CO. Herman H. Bogin. **Enteric capsule**. U.S. n. 2491475, 1949.

PARKE, DAVIS & CO. Herman H. Bogin. **Process and apparatus for manufacturing capsules**. U.S. n. 2575789, 1951.

PROFESSIONAL COMPOUNDING CENTERS OF AMERICA – PCCA<sup>®</sup>. **Enteric Coating Machine**. Disponível em : <<http://www.pccarx.com/devicecat.asp>>. Acesso em: 14 mar. 2005.

PEARNOB, N. et al. Shellac used for moisture protective and taste masking coatings: effect of formulation and processing variables. In: WORLD MEETING ON



PHARMACEUTICS, BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, 4., 2002. Florence. **Proceedings**... Italy: ADRITELF/APGI/APV, 2002. 1.v.

PEARNCJOB, N.; DASHEVSKY, A.; BODMEIER, R. Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid. **J. Controlled Release.**, v. 94, n. 2/3, p. 313-21, 2004.

PINA, 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.**, n. 133, p. 139-148, 1996.

PINA, M. E.; SOUSA, A. T.; BROJO, A. P. Enteric coating of hard gelatin capsules. Part 2. Bioavailability of formaldehyde treated capsules. **Int. J. Pharm.**, n. 148, p.73-84, 1997.

PINA, M. E.; SOUSA, A. T. Application of hydroalcoholic solutions of formaldehyde in preparation of acetylsalicylic acid gastro-resistant capsules. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, n. 28, p.443-449, 2002.

PODCZECK, F.; JONES, B. E. **Pharmaceutical Capsules**. 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. 272 p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. Tecnologia farmacêutica e farmácia galênica. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 1995. p.535-584.

RANADE, V. V. Drug delivery systems 5A: oral drug delivery. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, n. 31, p. 2-16, 1991.

RATNER, B. D. Biomedical applications of synthetic polymers. In: WILLIAM, D. F. (Ed.). **Biocompatibility of clinical implant materials**. Boca Raton: CRC Press, 1981. v. 2, p.145.

RÖHM PHARMA. **Eudragit® enteric coatings pH control**. Basic info 1/E. Darmstadt, 2003a. Catálogo.

RÖHM PHARMA. **Eudragit® sustained-release formulations for oral dosage forms**. Basic info 2/E. Darmstadt, 2003b. Catálogo.

RÖHM PHARMA. **Eudragit® protective and insulating coatings**. Basic info 3/E. Darmstadt, 2003c. Catálogo.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. P., WELLER, P. J. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 4. ed. London: Pharmaceutical Press, 2003 . 800 p.

SAKELLARIOU, P.; ROWE, R. C.; WHITE, E. F. T. The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating. **Int. J. Pharm.**, n. 27, p. 267-277, 1985.

SWEETMAN, S. C. **Martindale: the complete drug reference**. 34. ed. London: Pharmaceutical Press, 2005. p. 32-34.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 3. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1993. p. 225-264.

SINGH, S. et al. Alteration in dissolution characteristics of gelatin-containing formulations. **Pharm. Technol.**, v. 26, n. 4 , p. 36-58, 2002.

SMOLINSKE, S. C. **Handbook of food, drug and cosmetic excipients**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992. p. 347-349.

SPECHT, F. et al. The application of shellac as an acidic polymer for enteric coating. **Pharm. Technol. Europe.**, n. 10, p. 20-28, 1998.

TAYLOR, S. K., DAVIDSON, F.; OVENALL, D. W. Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies on gelatin cross-linked with formaldehyde. **Photogr. Sci. Eng.**, n. 22, p. 134-138, 1978.

THOMA, K.; BECHTOLD, K. **Cápsulas duras de gelatina com recobrimento entérico**. [s.l. s.n.]; 1992. 21 p. (Boletim Técnico da Capsugel).

Torpac®: Fairfield, NJ. 2004. [http://www.torpac.com/enteric\\_coater.htm](http://www.torpac.com/enteric_coater.htm), acessado em 24/07/2005.

TULEU, C. et al. Colonic delivery of 4-amino-salicylic acid using amylase-ethylcellulose-coated hydroxypropyl methylcellulose capsules. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, n. 16, p. 1771-1779, 2002.

UHRICH, K. E. et al. Polymeric systems for controlled drug release. **Chem. Ver.**, v. 99, n.11, p.3181-3198, 1999.

UNITED States pharmacopoeia. 28. ed. Rockville: The United States Convention, 2005. 3187 p.

USP-DI: Drug information for the health care professional. 23. ed. Tauton: Thomson Micromedex, 2003. p. 1835 - 1839.

USP pharmacist's pharmacopeia. 1. ed. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, 2005. Part 2. p. 745-823.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrofílicos. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, Coimbra, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.

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.

WITTEWER, F. New developments in hermetic sealing of hard gelatin capsules. **Pharm. Manuf.**, vol. 2, p. 24-27, 1985.