

## A IMPORTÂNCIA DO REVESTIMENTO ENTÉRICO EM CÁPSULAS DE DICLOFENACO DE SÓDIO

### THE IMPORTANCE OF ENTERIC COATING IN CAPSULES DICLOFENAC SODIUM

PÂMILA AILA MIRANDA CORTEZ. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

GEYSE FREITAS FERRARI. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ e Coordenadora do Curso Técnico de Farmácia do Liceu UNINGÁ.

**Endereço para correspondência:** Geysel Freitas Ferrari. Av. XV de Novembro, 192, CEP: 87013-230, Zona 1, Maringá, Paraná. Fones: (44) 3025-7045; (44) 9944-4541, [madofe@terra.com.br](mailto:madofe@terra.com.br)

#### RESUMO

O revestimento entérico torna-se imprescindível quando a substância ativa não deve ser degradada no estômago, quando for irritante para a mucosa gástrica, como é o caso do diclofenaco de sódio, quando o fármaco produz náuseas ou vômitos se atuar no estômago e quando é de interesse que o fármaco chegue de forma intacta no duodeno ou jejuno. O diclofenaco de sódio é um antiinflamatório bastante utilizado na manipulação e, por ser altamente irritante à mucosa gástrica, necessita de um adequado sistema de revestimento entérico que proteja o princípio ativo, tornando as cápsulas mais resistentes ao pH estomacal e também seja dissolvido com rapidez pelo suco intestinal. Dentre os materiais mais utilizados para o revestimento do diclofenaco de sódio, está o acetoftalato de celulose, que é o mais viável, segundo as literaturas pesquisadas, apresentando como características a facilidade e rapidez de revestimento das cápsulas. As vantagens da aplicação do revestimento são muito superiores às desvantagens, uma vez que a segunda resume-se à escolha ou aplicação inadequada do tipo de material de revestimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diclofenaco de sódio, Revestimento entérico, Acetoftalato de celulose, Cápsulas.

#### ABSTRACT

The enteric coating becomes essential when the active ingredient should not be degraded in the stomach, where it is irritating to the stomach lining, such as diclofenac sodium, when the drug produces nausea or vomiting act if and when the stomach is concern that the drug reaches the intact form in the duodenum or jejunum. Diclofenac sodium is an anti-inflammatory drug widely used in handling, and to be highly irritating to the gastric mucosa, requires an adequate system of enteric coating that protects the active ingredient, making the capsule more resistant to stomach pH and is also rapidly dissolved by intestinal juice. Among the materials most used for the coating of diclofenac sodium, is the cellulose acetate

phthalate, which is the most feasible, according to the literature surveyed, with features like the ease and speed of coating of the capsules. The advantages of applying the coating are much higher than the disadvantages, since the second comes down to choice or inappropriate application of the type of coating material.

**KEYWORDS:** Diclofenac sodium, Enteric-coated, Cellulose acetate phthalate, Capsules.

## INTRODUÇÃO

O diclofenaco de sódio é um antiinflamatório, analgésico e antitérmico, derivado do ácido arilacético.

Os derivados do ácido arilacético apresentam em comum: um grupo carboxílico, separados por um átomo de carbono, de um núcleo aromático e são moléculas ácidas. A fórmula molecular do diclofenaco de sódio é  $C_{14}H_{10}NO_2NA$ , apresenta massa molecular igual a 318,13. É pouco solúvel em água e acetona, solúvel em álcool e álcool metílico e quase insolúvel em éter. (SANTOS, 2005).

O diclofenaco de sódio é irritante para a mucosa gástrica, havendo necessidade de se empregar substâncias capazes de proteger o meio gástrico da ação corrosiva do medicamento e uma alternativa para o setor magistral é a manipulação de cápsulas gastro-resistentes.

Ansel (2000) afirmou que a finalidade do revestimento entérico baseia-se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até os intestinos. Isso pode ser obtido com revestimentos de espessura suficiente para resistir à dissolução no estômago. É mais comum que os revestimentos entéricos baseiem-se no pH do meio, sendo elaborados para resistir à dissolução no meio altamente ácido do estômago, porém, dissolvendo-se no meio menos ácido do intestino.

Os materiais para revestimento entérico podem ser aplicados aos comprimidos inteiros ou a partículas ou grânulos utilizados na fabricação subsequente de drágeas ou cápsulas. Os revestimentos podem ser aplicados em múltiplas porções para formar uma cobertura espessa ou podem ser aplicados como uma fina película de revestimento. Os sistemas de revestimentos podem ser elaborados com base aquosa ou de solventes orgânicos, até o ponto em que o material resistir à liberação no líquido gástrico.

Entre os materiais mais usados no revestimento entérico encontram-se goma laca, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato-ftalato de polivinil e de acetofitalato de celulose.

Este trabalho visa destacar a importância da aplicação do revestimento entérico em cápsulas de diclofenaco como forma de garantir a proteção gástrica e, acima de tudo, possibilitar um melhor aproveitamento da matéria prima no que diz respeito à eficácia e disponibilidade de uso.

### Mecanismos de ação do diclofenaco de sódio

O mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) só foi elucidado em 1971, quando John Vale *et al*, demonstraram que os AINE inibiam a produção enzimática de prostaglandinas. Já havia, naquela ocasião, alguma evidência de que as prostaglandinas participavam da patogenia da inflamação e da febre. (GOODEMAN e GILMAN, 2006).

Para Santos (2005), os fármacos derivados do ácido arilacético atuam inibindo a síntese da ciclo-oxigenase, enzima que converte a ácido araquidônico e endoperóxidos cíclicos precursores das prostaglandinas. As prostaglandinas E2 e PGI2 (prostacilina) são vasodilatadores potentes; aumentam a permeabilidade vascular e assim causam as reações inflamatórias. Os efeitos terapêuticos dos antiinflamatórios não-esteroidais podem estar

relacionados com a síntese destas prostaglandinas.

Segundo Goodeman e Gilman (2006), os efeitos clínicos desses fármacos possam ser explicados em termos de inibição da síntese das prostaglandinas, há substanciais diferenças intra e interindividuais na resposta clínica. Sabe-se também que, em concentrações mais altas, os antiinflamatórios não-esteroidais reduzem a produção de radicais superóxido, induzem a apoptose, inibem a expressão de moléculas de adesão, reduzem a sintase de óxido nítrico, diminuem as citocinas pró-inflamatórias, modificam a atividade dos linfócitos e alteram as funções das membranas celulares. Entretanto, há opiniões diferentes sobre se tais ações poderiam contribuir para a atividade antiinflamatória dos antiinflamatórios não-esteroidais nas concentrações obtidas durante sua administração clínica em pessoas.

A hipótese de que suas ações antiinflamatórias em seres humanos decorrem meramente da inibição da COX ainda não foi rejeitada com base nas evidências atuais. (GOODEMAN e GILMAN, 2006).

### **Usos terapêuticos do diclofenaco de sódio**

O diclofenaco é um antiinflamatório não-esteroidal, inibidor seletivo da COX-2 lumiracoxibe. Tem atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória. Sua potência contra a COX-2 é substancialmente maior do que a da endometacina, do naproxeno e de vários outros AINEs.

A longo prazo está aprovado nos Estados Unidos para tratamento sintomático, da artrite reumatóide, da osteoartrite e da espondilite ancilosante. Três formulações são disponíveis: um sal de potássio de liberação intermediária, uma forma de liberação tardia e a outra prolongada, a dose habitual para as indicações é de 100 a 200 mg, fracionada em várias tomadas. Já a curto prazo também é útil para o tratamento da dor musculoesquelética aguda e da dismenorréia, estando ainda disponível em combinação com o misoprostol, em análogo da PGE<sub>1</sub>, além disso, dispõe-se de uma solução oftálmica de diclofenaco para o tratamento da inflamação pós-operatória após a extração de cataratas, assim como é relatado por GOODEMAN e GILMAN (2006).

O medicamento proposto possui absorção rápida, amplia ligação às proteínas e meia-vida curta. Há um substancial efeito de primeira passagem, de modo que a disponibilidade sistêmica do diclofenaco é de apenas 50%. O diclofenaco acumula-se no líquido sinovial após administração oral, o que pode explicar por que o efeito terapêutico é consideravelmente mais longo que a meia-vida plasmática. O diclofenaco é metabolizado no fígado por um membro da subfamília CYP2C em 4-hidroxiclofenaco, o principal metabólito, os metabólitos são excretados na urina (65%) e na bile (35%).

### **A importância do revestimento entérico no diclofenaco de sódio**

Cápsulas resistentes ao trato gastrointestinal são frequentemente usadas com diversos propósitos. Estas cápsulas promovem eficácia farmacológica e farmacocinética de substâncias que são instáveis, ou irritantes para a mucosa gástrica, relatou SANTOS (2005).

Afirmou ainda que o diclofenaco de sódio é irritante para a mucosa gástrica, havendo necessidade de se empregar substâncias capazes de proteger o meio gástrico da ação do medicamento e uma alternativa para o setor magistral é a manipulação de cápsulas gastro-resistentes.

O diclofenaco de sódio possui várias apresentações: comprimido, drágea, cápsula, solução oftálmica, solução injetável, supositório, suspensão, gotas, gel e pomada. Mas, como o que interessa neste estudo são as cápsulas, segue a sua composição:

- Comprimidos de 50 mg de diclofenaco de sódio.
- Comprimidos de 75 mg de diclofenaco de sódio.
- Comprimidos de 100 mg de diclofenaco de sódio.

- Excipientes: dióxido de silício, celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, amido de milho, povidona, macrogol, polisorbato 80, talco, óxido de ferro amarelo, e óxido de ferro vermelho, amidoglicolato de sódio, polímero de metacrilato, dióxido de titânio e hipromelose.

As cápsulas permitem a veiculação de misturas de pós, granulados, pellets, líquidos, anidros, massas semi-sólidas e mesmo de outras formas farmacêuticas de menor volume. Permitem, ainda, a preparação de formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, tais como de liberação entérica e liberação lenta. As cápsulas contendo o excipiente semi-sólido apresentam uma menor variação das porcentagens dissolvidas ao longo do tempo (ANFARMAG).

Villanova (2008) discorre sobre os motivos para se revestir o diclofenaco de sódio, que são a estética e modificar a biodisponibilidade do fármaco.

Outras razões importantes para o revestimento do fármaco, ainda segundo Villanova (2008):

- Mascaram o sabor desagradável;
- Proteger o ativo de fatores ambientais;
- Proteger fármacos instáveis da ação dos fluidos gástricos;
- Proteger a mucosa gástrica quando o fármaco é irritante;
- Diminuir náuseas e vômitos;
- Para que o princípio ativo não sofra dissolução antes de atingir o intestino;
- Para retardar a liberação.

### **O que é revestimento entérico?**

Segundo Severino (2008), o revestimento de produtos farmacêuticos é uma operação bem antiga, sendo que publicações francesas do século XVII descrevem o revestimento como uma maneira de mascarar o sabor das pílulas. Nessa época, o recobrimento com soluções a base de açúcar foram desenvolvidos e, devido à sua rápida aceitação, as pílulas recobertas com esse tipo de solução foram as formas preferidas dos medicamentos sólidos na Europa e nos Estados Unidos.

O processo para o revestimento em larga escala se faz necessário e, então, foram desenvolvidos os primeiros equipamentos para serem utilizados pela indústria farmacêutica, as chamadas “painéis rotatórios” ou drageadeiras. Por muito tempo o processo não passou por muitas modificações, até a substituição das pílulas pelos comprimidos. Nos anos 50, uma mudança drástica ocorreu no desenvolvimento do processo de revestimento, quando o Laboratório Abbott introduziu o comprimido recoberto com filmes poliméricos e o Dr. Dale Wurster patenteou o primeiro equipamento para recobrimento, utilizando um leito de comprimidos movimentado por ar, normalmente chamado de recobrimento em leito fluidizado ou leito móvel. (SEVERINO, 2008).

Segundo a Associação de Farmácias e Drogarias (ASFAD), o revestimento entérico é uma técnica utilizada para impedir que a(s) substância(s) que fica(m) dentro da cápsula seja(m) liberada(s) no estômago devido à ação do suco gástrico. Geralmente são substâncias que agredem a mucosa estomacal causando queimação e dor. Para evitar esta queimação é feita uma proteção nas cápsulas para que as mesmas resistam ao suco gástrico e a substância(s) seja(m) liberada(s) no intestino.

O revestimento gastro-resistente é uma técnica realizada na preparação de formas farmacêuticas para que estas resistam, sem possíveis alterações, à ação do suco gástrico, porém, devem desagregar-se rapidamente no suco intestinal. O planejamento dos revestimentos entéricos baseia-se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até chegar ao intestino. Isso pode ser obtido com revestimentos de espessura suficiente para resistir à dissolução no estômago. Neste planejamento, deve-se levar em consideração o pH do meio, havendo resistência à dissolução em meio altamente ácido do

estômago e melhor dissolução em meio menos ácido do intestino. (FERELLI, 2009).

O revestimento entérico é uma técnica utilizada para impedir que a cápsula se dissolva no estômago, fazendo com que os princípios ativos sejam liberados no intestino. Esta técnica é importante porque alguns medicamentos irritam o estômago ou sofrem a ação das enzimas digestivas do suco gástrico, sendo degradados por este. Remédios como a sulfassalazina, mesalazina, o diclofenaco, e outros exigem revestimento entérico ou terão seu efeito reduzido ou anulado. (PASSIFLORA SUMARÉ).

Uma composição farmacêutica com revestimento entérico contendo alta dosagem de droga é fornecida, incluindo um núcleo que compreende um medicamento que é sensível ao meio com pH abaixo de 3. (PATENTESONLINE).

Cápsulas podem ser revestidas ou grânulos do fármaco podem ser encapsulados para impedir a liberação no fluido gástrico, onde retardar a liberação é bem importante, pois se podem impedir problemas como: inativação do medicamento ou irritação da mucosa gástrica. É necessária a preparação de cápsulas gastro-resistentes quando a substância ativa não deve ser degradada no estômago, ou se o fármaco provoca náuseas ou vômitos devido à atuação no estômago, e quando só deve produzir seu efeito no duodeno ou jejuno, assim como demonstrou SANTOS (2005).

### **Vantagens e desvantagens do uso do revestimento entérico**

Algumas das razões mais importantes para se proceder a um revestimento entérico são: proteger fármacos que se decomponham em meio ácido, tais como enzimas e alguns antibióticos; prevenir mal-estar gástrico e náuseas devido à irritação provocada pelo fármaco, como, por exemplo, o salicilato de sódio; administração de fármacos para a ação local nos intestinos, como os anti-sépticos intestinais; quando for importante que o princípio ativo não sofra diluições antes de atingir o intestino, como, por exemplo, mesalazina e sulfassalazina. (AULTON, 2005, p. 450).

Algumas vantagens encontradas, segundo Severino (2008):

- Proteção de um produto da ação de agentes ambientais, em particular, contra a umidade, luminosidade e calor excessivo;
- Facilitar a manipulação de produtos, em especial, na indústria farmacêutica, onde o recobrimento reduz a uma mínima possibilidade de contaminação do produto;
- Melhorar a aparência estética, em particular quando há uma diferença perceptível de um lote de produção para outro;
- Mascaram sabores e odores desagradáveis;
- Aumentar a resistência mecânica do produto;
- Reduzir a taxa de dissolução de substâncias químicas.

Algumas desvantagens encontradas, segundo Ferreira (2008):

- Amolecimento e pegajosidade durante a aplicação de revestimento aquoso, devido à solubilização;
- Insuficiência de adesão do filme com descamação do revestimento, devido à lisa superfície de baixa fixação. Influência da umidade faz com que os filmes e as paredes da cápsula intumescam e que o revestimento se destaque;
- Formação de fissuras no filme de revestimento;
- Abertura das cápsulas devido ao movimento da máquina de revestimento;
- Formação de fissura na região de junção entre o corpo e a tampa da cápsula, favorecendo a penetração do suco gástrico no interior da cápsula e sua desintegração precoce;
- Alteração da estabilidade do ativo sensível à umidade por uso de revestimentos aquosos ou solventes não totalmente anidros;
- Perda da aparência atrativa e brilho da cápsula, devido à formação de filme não transparente ou translúcido.

## **Tipos de revestimentos e a técnica utilizada para revestimento de cápsulas**

Ansel (2000) e Ferelli (2009) concordam ao fazer referência que os materiais mais citados na literatura, usados nos revestimentos entéricos são: goma laca, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímero do ácido metacrílico / metacrilato de metila, acetaftalato de polivinil, acetoftalto de celulose e formaldeído.

Entre as principais técnicas para aplicação dos revestimentos mencionados na literatura farmacêutica, temos: o revestimento por açúcar, revestimento por pós, revestimento por compressão e revestimento por filme, sendo esta última a técnica mais moderna e mais utilizada nas indústrias farmacêuticas, devido às vantagens relacionadas; contudo, outras técnicas também são utilizadas de acordo com a finalidade pretendida.

### **Revestimento por açúcar**

O revestimento por açúcar, também denominado drageamento, é considerado o método mais antigo de revestimento de comprimidos e envolve a deposição, a partir de soluções aquosas, de revestimentos baseados predominantemente de sacarose (REMINGTON, 2004, citado por Rolim *et al*, 2009).

Esse revestimento é hidrossolúvel e se dissolve rapidamente após a ingestão. O drageamento protege o fármaco do meio e fornece, principalmente, uma barreira contra o gosto e odor desagradáveis (ANSEL, LLOYD & POPOVICH, 2005). O drageamento é uma tecnologia mais tradicional e não tem experimentado nenhum processo de inovação nas últimas décadas.

### **Revestimento com pós**

Esse revestimento é constituído de pós insolúveis como carbonato de cálcio, talco, amido, diluídos em solução de goma arábica. Nesse processo, não há presença de solventes orgânicos nem de água e de forma geral, foi projetada com várias aplicações, incluindo: rápida liberação, controle da umidade, formação de películas protetoras e sistema de liberação controlada. A técnica de revestimento com pó seco foi aprovada por produzir comprimidos de resistência gástrica, com uma redução substancial do tempo de processamento.

Os benefícios da deposição eletrostática de pós de revestimento em comprimidos farmacêuticos incluem significativas economias, de energia, equipamentos simples, redução da movimentação do ar e de limpeza; requisitos principais para reduzir os custos de capital e operação. Os benefícios do pó de revestimento o fazem comumente utilizado na indústria farmacêutica (GUO & SHI, 2009, *apud* ROLIM, *et al*, 2009).

### **Revestimento por imersão**

Ainda fazendo uso dos estudos de Rolim *et al* (2009), observa-se que esse revestimento é aplicado aos núcleos de um comprimido ao mergulhá-los no líquido de revestimento. Os comprimidos molhados são secos de forma convencional numa bacia de revestimento. Alternando a imersão com a secagem várias vezes, consegue-se obter um revestimento uniforme.

Este processo é demorado, pouco versátil e menos viável do que as técnicas de revestimento por aspersão. Equipamento especializado tem sido desenvolvido para revestir comprimidos por imersão, mas até o momento não é conhecida nenhuma aplicação industrial (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

### **Revestimento por compressão**

O revestimento por compressão, também chamado a seco ou cobertura de compressão, consiste em aplicar nos comprimidos determinadas capas, o que se consegue mediante o uso de máquinas de compressão adequadas (CALLIGARIS, 1991).

Porém, este tipo de revestimento se encontra em desuso, embora apresente vantagens como menor tempo de processamento, baixo custo dos equipamentos e passos limitados, baixo requerimento energético e uma técnica que não utiliza solvente (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

### **Revestimento por filmes**

O revestimento por película é um processo que envolve a deposição de uma película fina e uniforme na superfície do substrato (VIANA *et al.*, 2006).

Segundo Rolim *et al* (2009), esta é a técnica mais moderna e mais frequentemente empregada no revestimento de comprimidos. Quase todos os novos produtos revestidos lançados no mercado, apresentam revestimento peliculado, em vez de drageamento. Entre as diversas aplicações do revestimento de formas farmacêuticas sólidas, está a proteção do princípio ativo contra agentes externos, principalmente ar, umidade e luz, a fim de aumentar a estabilidade das formulações (BAZZO & SILVA, 2005).

A tecnologia farmacêutica de revestimento por filme está baseada na utilização de polímeros em solução ou dispersos em meio aquoso ou em solventes orgânicos.

Ao longo das quatro últimas décadas, uma grande quantidade e variedade de polímeros formadores de filmes têm sido avaliadas e utilizadas para o revestimento de formas sólidas orais (BUNHAK *et al.*, 2007), preferencialmente em meio aquoso.

A utilização do solvente aquoso se mostra mais seguro do ponto de vista toxicológico, além de se tornar mais econômico se comparado ao valor de custo dos solventes orgânicos. Contudo, o principal problema relatado para a utilização desse sistema durante o processo de revestimento é a lenta taxa de secagem e remoção, devido a alta taxa de vaporização da água (539.4 cal/g) (CEREA *et al.*, 2004).

### **Aplicações e tipos de revestimentos em formas farmacêuticas**

Importantes aplicações desta técnica estão direcionadas em modificar ou controlar a velocidade de dissolução da forma farmacêutica, o que permite controlar o local de desintegração e dissolução de um comprimido, assim como permite a liberação controlada, através de difusão, por exemplo, da camada de revestimento; garantindo assim veicular a forma farmacêutica desejada ideal para sua finalidade terapêutica, levando em consideração as características físico-químicas do fármaco e o local de absorção do mesmo (MAURER & LEUENBERGER, 2009).

### **Revestimento de liberação prolongada**

Os termos liberação prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por período de tempo prolongado (CHARMAN & CHARMAN, 2002).

Essas formas farmacêuticas requerem administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, aumentando a adesão do paciente ao tratamento. Também reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis sub-terapêuticos ou tóxicos (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

Uma etapa fundamental do desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais é a avaliação das características de dissolução *in vitro*. No caso de sistemas de liberação prolongada, essa avaliação deve contemplar as diversas condições às quais o produto será exposto durante o trânsito gastrointestinal, com o objetivo de predizer os possíveis efeitos do ambiente luminal sobre o perfil de liberação *in vivo* do fármaco (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007; LYRA *et al.*, 2007).

Devido as suas diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada do fármaco, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados para

a obtenção dessas formas farmacêuticas (OLIVEIRA & LIMA, 2006). Os polímeros empregados com essa finalidade estão disponíveis em uma variedade de tipos e podem ser divididos em três grandes grupos: os derivados celulósicos (Aquacoat®, Surelease®), os acrílicos (Kollicoat®, Eudragit®) e os polivinílicos (Kollicoat®) (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

O desenvolvimento do revestimento de comprimidos a base de captopril de liberação prolongada realizado a partir de grânulos revestidos em leite fluidizado com polímeros etilcelulose e metilcelulose, mostrou-se adequada na promoção da liberação prolongada do fármaco. Podendo também ser observado que um fator de extrema significância no delineamento de uma formulação de liberação prolongada são as características dos polímeros e a quantidade dos mesmos presentes na formulação (STULZER & SILVA, 2007).

### **Revestimento gastro-resistente**

Citado por Rolim *et al* (2009), Calligaris (1991) informa que o revestimento entérico tem aproximadamente pouco mais de 100 anos; o primeiro relato provém de Unna, em 1884, empregando gelatina em revestimento de pílulas tornando-as gastro-resistentes.

É uma técnica usada na preparação de formas farmacêuticas para que resistam, sem alteração, à ação do suco gástrico, devendo, porém, desagregar-se rapidamente no suco intestinal (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

O objetivo de um revestimento entérico é retardar a liberação de fármacos que são inativados pelos conteúdos estomacais ou que podem causar náusea ou sangramento por irritação gástrica e, ainda, liberar o fármaco em seu local específico de ação, o intestino (REMINTON, 2004).

Atualmente os filmes sensíveis ao pH têm tido mais atenção por parte dos cientistas e os produtos com revestimento entérico, produzidos recentemente, são fabricados exclusivamente por esse tipo de revestimento (SIGNORINO, 2000).

Os polímeros comercialmente disponíveis para revestimento gastro-resistentes são: acetofalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetofalato de polivinila e acetossuccinato de hidroxipropilmetilcelulose. (KIBBE, 2000; CROTTS, 2001).

Além desses, o copolímero de ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze®), comercializado pela empresa Colorcon, é um sistema em pó dispersível em água de fácil aplicação e ideal para revestimento de comprimidos de liberação entérica. Combina os benefícios de uma formulação que contém um sistema de revestimento globalmente aceito como um polímero entérico de ácido metacrílico tipo C prontamente dispersível em água (MURAKAMI *et al.*, 2008).

### **Revestimento para liberação colônica**

Rolim *et al* (2009) explica ainda que vários estudos têm sido realizados visando à liberação de fármacos nos segmentos distais do trato gastrointestinal (TGI), incluindo o íleo e, principalmente, o cólon, onde existe uma fraca disponibilidade das enzimas digestivas e promissoras perspectivas de ação e/ou absorção de fármacos peptídeos e proteínas naturalmente degradados nos segmentos proximais.

O cólon apresenta-se como ambiente favorável, considerando faixa de pH neutro, reduzida atividade enzimática, longo tempo de trânsito, além da presença de uma grande e exclusiva presença de bactérias colônicas as quais secretam enzimas que atacam oligopolissacarídeos (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

A liberação de fármacos disponibilizados através de medicamentos administrados por via oral no cólon é útil no tratamento de doenças como colite ulcerativa, doença de Chron, carcinomas e infecções. Por esse sistema, uma alta concentração local pode ser alcançada, reduzindo ao mínimo os efeitos secundários que poderiam ocorrer devido a liberação de fármaco na parte superior do TGI, ocorrendo uma desnecessária absorção sistêmica. (CHOURASIA & JAIN, 2003; KARROUT *et al.*, 2009).

Para esse tipo de revestimento, destaca-se o emprego de polissacarídeos como materiais adequados ao processo, como, por exemplo, pectina, quitosana, dextrana, goma guar, galactomana, arabinogalactomana e inulina, têm sido aplicados no desenvolvimento de sistemas enzimaticamente habilitados no controle da liberação de fármacos sítioalvo-específicos. Isto pode ser justificado pelo fato de serem encontrados com facilidade na natureza, possuírem baixo custo e estrutura molecular variada; podendo ser facilmente modificados química ou bioquimicamente, originando produtos de alta estabilidade, atóxicos e hidrofílicos. (VANDAMME *et al.*, 2002).

Além dos polissacarídeos, também são utilizados polímeros, que podem estar associados ao primeiro. O tipo de polímero utilizado deve ser escolhido de forma que a permeabilidade da rede macromolecular seja baixa no conteúdo do estômago e do intestino delgado, mas que se torne representativo à medida que o cólon é atingido. Esta alteração na permeabilidade pode ser desencadeada, pela alteração do pH no TGI; pela degradação através de enzimas que estão preferencialmente localizadas no cólon; ou pelas mudanças da estrutura da forma farmacêutica dependente do tempo (GUIMARÃES *et al.*, 2008; KARROUT *et al.*, 2009).

KARROUT *et al.* (2009) desenvolveram filmes poliméricos de etilcelulose e nutriose. A presença de etilcelulose evita prematura dissolução do filme no interior da parte superior do TGI. A nutriose é parcialmente hidrolisada no TGI, pois possui ligações insolúveis em água, sendo absorvida no intestino delgado.

Portanto, de acordo com Rolim *et al.* (2009), a nutriose e etilcelulose são altamente promissoras para película de revestimento para a região colônica. Fazem parte de materiais estudados para sistemas avançados de administração de medicamentos para permitir a segmentação do cólon.

Possuem desejados sistemas de propriedades, podendo ser adaptadas às necessidades específicas de um determinado tratamento, sendo facilmente ajustados, através da variação da concentração do polímero, bem como o plastificante na busca pela película de revestimento para liberação colônica ideal sem haver liberação prematura do fármaco (KARROUT *et al.*, 2009).

### **Tipos mais comuns de revestimento entérico utilizado no diclofenaco de sódio**

As formas farmacêuticas com revestimento entérico, também chamado revestimentos funcionais, foram desenvolvidas para retardar a liberação das drogas que são inativadas pelos conteúdos estomacais ou que podem causar náusea ou sangramento por irritação gástrica, e ainda liberar o fármaco em seu local específico de ação, o intestino.

O revestimento entérico tem aproximadamente pouco mais de 100 anos; o primeiro relato provém de Unna, em 1884, empregando gelatina em revestimento de pílulas tornando-as gastro-resistentes (CALLIGARIS, 1991). É uma técnica usada na preparação de formas farmacêuticas para que resistam, sem alteração, à ação do suco gástrico, devendo, porém, desagregar-se rapidamente no suco intestinal (LACHMAN, LIEBERMAN & KANIG, 2001).

Ansel (2000) afirmou que, dentre os materiais mais usados no revestimento entérico encontram-se goma laca, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato-ftalato de polivinil e de acetofalato de celulose (CAP) e formaldeído, que concorda também com Ferelli (2009).

O método mais viável para o diclofenaco de sódio é o acetofalato de celulose, por ser simples e rápido, é o proposto por Lachman. Emprega-se solução de acetofalato de celulose adicionada manualmente ou diluída com solventes apropriados para aspersão nas cápsulas, a qual é composta por: acetofalato de celulose (5%), dióxido de titânio (0,5%), vanilina (0,1%), óleo de rícino (0,25%), álcool etílico (12%) e acetona qsp 100%, segundo FERELLI (2009).

O acetofalato de celulose 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 acetofalato de celulose é

um polímero que apresenta grupos funcionais de natureza aniônica (carboxilas) que em pH ácido o torna insolúvel. Com a mudança deste pH para valores superiores a 6,0, estes grupos de carboxilas ficam ionizados por neutralização e tornam-se solúveis no meio, permitindo então a liberação imediata e rápida dos fármacos revestidos. (FERREIRA, 2006).

Agostinho e Domingues (2009) relatam que a técnica de aplicação das soluções e acetofalato de celulose consistem em lançar a solução sobre as cápsulas, por atomização ou por processo de imersão (mergulho). A atomização é realizada com aplicação da solução de acetofalato de celulose sobre as cápsulas, a frio, na bacia de drageificação; são necessárias de 20 a 30 aplicações, com um intervalo de tempo superior a 5 ou 6 minutos, a fim de acelerar a evaporação de solvente e conveniente dispor de aspirador de ar. Já o processo de imersão consiste em mergulhar as cápsulas quatro vezes na solução de revestimento (meio viscoso), utilizando-se pinças ou metade de cápsulas fixadas a um disco rotatório, onde cada cápsula é mergulhada na solução do filme, alternando com secagem a cada aplicação.

Estudos realizados por Santos (2005) demonstram que o CAP tem bom desempenho para fármacos solúveis e insolúveis, para absorção em intestino médio (pH 7,5). Porém, a formulação com fármaco solúvel teve liberação um pouco maior. Esta substância rápida desintegração por causa do efeito hidrolítico das esterases intestinais.

O acetofalato de celulose é dissolvido em álcool etílico, monoleato de sorbitano e parte da acetona. Para assegurar uma dispersão adequada, o corante, o dióxido de titânio e a vanilina são moídos num moinho de bolsas ou num homogeneizador de alta energia, ou são dispersos na acetona, usando um moinho coloidal. Após a redução do tamanho das partículas, os corantes são adicionados à solução, contendo o polímero. O polietilenoglicol 8000 é fundido e adicionado, juntamente com o óleo de rícino, à dispersão do polímero. A composição é diluída até o volume pretendido, com acetona.

Esta preparação tem que ser ligeiramente aquecida e deve ser agitada devidamente, para assegurar uma distribuição adequada do polietilenoglicol e dos corantes, na suspensão, de acordo com Ferelli (2009).

Ainda segundo Ferelli (2009), outro método bastante empregado em farmácias magistrais, para revestimento entérico de cápsulas de diclofenaco, é o método que utiliza formaldeído. De acordo com a literatura, tal método pode ser aplicado, desde que as farmácias sigam corretamente os protocolos e testes para a quantificação de resíduo de formaldeído, o qual inclui a lavagem e secagem das cápsulas.

Ainda no mesmo raciocínio, Agostinho e Domingues (2009) disseram que o método consiste no tratamento das paredes das cápsulas, por agentes desnaturantes pela reação do formol, sais de ferro ou de cromo com as funções amina primária da lisina e arginina, que fazem parte da sua composição, formando ligações cruzadas entre os resíduos da gelatina. E, segundo Santos (2005), antigamente eram empregadas soluções de formaldeído bem concentradas, mas esta técnica originava um endurecimento posterior dos invólucros de gelatina, o que acabava causando desagregação elevada. Por isso, atualmente, são utilizadas soluções de formol menos concentradas.

## REFLEXÕES

O estudo feito neste trabalho reforça a importância do revestimento entérico em cápsulas de diclofenaco de sódio, uma vez que o mesmo possui ação irritante à mucosa gástrica, assim como vários outros tipos de medicamentos, e podem favorecer o aparecimento de futuras lesões gástricas.

O revestimento entérico onera mais o medicamento manipulado e sua utilização ainda representa, neste sentido, um grande desafio a ser superado pelas farmácias que presam a qualidade do medicamento manipulado, bem como a saúde do paciente.

Foi verificado que dentre os vários tipos de substâncias de revestimento, a melhor para o diclofenaco de sódio é o acetofalato de celulose por ser simples e de rápida aplicação, que pode ser feita por atomização ou por processo de imersão (mergulho).

Sendo o diclofenaco um medicamento bastante difundido entre a população, este trabalho preocupa-se, além da informação ao usuário, chamar a atenção dos profissionais farmacêuticos e profissionais da saúde que prescrevem o diclofenaco manipulado.

A informação e o apelo para o uso do revestimento entérico em vários medicamentos manipulados e dentre eles o diclofenaco de sódio, objeto de estudo deste trabalho visa preservar a saúde do paciente usuário da droga e ao mesmo tempo ressaltar a importância do profissional farmacêutico no reconhecimento e aplicação das boas práticas de manipulação que possam garantir qualidade e eficácia dos medicamentos produzidos com o mínimo de efeitos indesejáveis ao paciente.

## REFERÊNCIAS

1. AGOSTINHO, B. T.; DOMINGUES, G. A. **Avaliação da Gastroresistência de Cápsulas Manipuladas em Farmácias Magistrais no Município de Votuporanga, SP.** In: *Infarma*, v.21, nº 11/12, 2009 disponível em [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/089a152\\_infarma.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/089a152_infarma.pdf). Acesso em 02/05/2010.
2. ANSEL, H.C.; LLOYD V. A.; POPOVICH N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6. ed e 8. ed. São Paulo: Premier, 2000, 2005.
3. ASFAD – Associação de Farmácias e Drogarias. Disponível em: <http://www.asfad.org.br/perguntas.asp>. Acesso em 02/05/2010.
4. AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
5. BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. **Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 41(3): 315- 322, 2005.
6. BUNHAK, E.J. et al. **Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato:** avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. *Quím. Nova*, 30 (2): 312-317, 2007.
7. CALLIGARIS, D. **Farmacotécnica: Revestimento de formas farmacêuticas sólidas.** 1. ed., São Paulo, 1991.
8. CEREIA, M. et al. **A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets.** *Int. J. Pharmac.*, 279: 127.139, 2004.
9. CHARMAN, S.A.; CHARMAN, W.N. **Oral modified-release delivery systems**, p. 1-10. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S. *Modified-release drug delivery technology*, 2. ed., Nova York: Marcel Dekker, 2002, 2080 p.
10. CHOURASIA, M.K.; JAIN S.K. **Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems.** *J. Pharm. Pharmaceutic. Sci.*, 6 (1): 33-66, 2003.
11. FERREIRA, A. O. **Guia Prático de Farmácia Magistral.** 3ª ed. São Paulo: Melhoramentos, 2008.
12. GOODIMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** São Paulo: Guanabara Koogan, 2006.
13. GUIMARÃES, G. G. et al. **Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 44 (1): 133-141, 2008.
14. KIBBE, A. H. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3. ed., United States of America: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. In: ROLIM, L. A. et al. **Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica (2009).** Disponível em: [http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2009/RBF\\_R3\\_2009/pag\\_224a230\\_aplicacoes\\_revestimento\\_243.pdf](http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2009/RBF_R3_2009/pag_224a230_aplicacoes_revestimento_243.pdf). Acesso em 05/05/2010.
15. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** 2. ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, 2 v.
16. LYRA, M.A.M. et al. **Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos.** *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 26, n.5, p. 784-793, 2007.
17. MAURER, L.; LEUENBERGER, H. **Terahertz pulsed imaging and nearinfrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets.** *Int. J. Pharm.*, 370: 8.16, 2009.
18. MURAKAMI, F.S. et al. **Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol.** *Lat. Am. J. Pharm.*, 27 (4): 519-27, 2008.
19. OLIVEIRA R. B.; LIMA E. M. **Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos**

- polymers in drug delivery systems.** Rev. Elet. Farm., 3 (1): 29-35, 2006.
20. PASSIFLORA SUMARÉ. Disponível em: <http://www.passiflorasumare.com.br/orientacoes.htm>. Acesso em 05/06/2010.
  21. PATENTES. Disponível em <http://www.patentesonline.com.br>. Acesso em 06/06/2010.
  22. PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada:** sistemas monolíticos e multiparticulados. Rev. Bras. Cienc. Farm., 43 (4): 491-502, 2007.
  23. ROLIM, L. A. et al. **Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica (2009).** Disponível em:  
24. [http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2009/RBF\\_R3\\_2009/pag\\_224a230\\_aplicacoes\\_revestimento\\_243.pdf](http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2009/RBF_R3_2009/pag_224a230_aplicacoes_revestimento_243.pdf). Acesso em 05/05/2010.
  25. SANTOS, L. **Preparação e Avaliação de Cápsulas Gastro-Resistentes de Diclofenaco de Sódio.** Porto Alegre: UFRS, 2009. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/6922>. Acesso em 05/06/2010.
  26. SIGNORINO, C. A. **Revestimento Entérico aquoso.** Pharmac. Tecnol., 4 (1): 28-32, 2000.
  27. SILVA, P. **Farmacologia.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
  28. STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S. **Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos de Captopril de Liberação Prolongada.** Lat. Am. J. Pharm., 26 (2): 259-65, 2007.
  29. VIANA, O. S. et al. **Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz .** terapia anti-HIV. Rev. Bras. Cienc. Farm., 42 (4): 505-511, 2006.