

## ANÁLISE DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS GASTRO-RESISTENTE UTILIZANDO POLÍMEROS INDUSTRIAIS COM APLICAÇÃO EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS<sup>1</sup>

ANALYSIS OF DISSOLUTION PROFILE OF ENTERIC CAPSULES USING INDUSTRIAL POLYMERS WITH APPLICATION IN FARMACIES COMPOUDIES

Karla Bortolini<sup>2</sup>  
Talize Foppa<sup>3</sup>  
Hellen Karine Stulzer<sup>4</sup>  
Manoela Klüppel Riekes<sup>5</sup>

**RESUMO:** Existem medicamentos que para a totalidade de sua ação, precisam ser gastro-resistentes, ou seja, resistir ao meio ácido do estômago e desintegrar-se somente no suco intestinal. Os métodos e formulações para o revestimento de cápsulas no setor magistral é um assunto pouco estudado. Nesse sentido, o trabalho teve como objetivo desenvolver formulações gastro-resistentes para cápsulas em escala magistral, contendo os polímeros industriais acetatoftalato de celulose e Rheapol<sup>®</sup> L100, sendo o último um copolímero derivado do ácido metacrílico tipo A. Utilizou-se o atenolol como fármaco teste. Para isso, os métodos do béquer, imersão e vaporização foram utilizadas segundo a metodologia proposta por Podczek & Jones (2004), Prista et. al (2003), e Allen (2002), respectivamente. O doseamento do fármaco foi realizado por espectroscopia na região do ultravioleta, utilizando os testes de dissolução in vitro como ferramenta básica de avaliação da performance das mesmas. Os métodos do béquer e imersão demonstraram bons resultados. As cápsulas revestidas com acetatoftalato de celulose demonstraram gastro-resistência, porém, não atingiram os valores preconizados pela farmacopéia em relação a porcentagem dissolvida em meio básico nos testes in vitro, entretanto, sugere-se que as cápsulas poderiam apresentar características de liberação controlada. Já as cápsulas revestidas com Rheapol<sup>®</sup>, demonstraram gastro-resistência, contudo, não desintegraram em meio entérico, indicando que a formulação necessita de reajustes. Dessa forma, constatou-se que existem métodos simples que podem ser utilizados farmácias magistrais; e que os polímeros industriais podem ser utilizados, mantendo-se a eficácia, todavia ainda necessita-se de estudos complementares para chegar a uma formulação final com resultados adequados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gastro-resistência. Acetatoftalato de cellulose. Rheapol<sup>®</sup> L100.

**ABSTRACT:** *There are drugs that for its totally action, need to be gastro resistant, resist to the acid middle of the stomach and disintegrate only in the intestine. The methods and formulations to the capsules covering on the compounding sector it is a subject not much studied. On this sense, the work had as its objective develop formulations gastro resistant for capsules on compounding scale, containing the industrial polymers cellulose acetate phthalate and Rheapol<sup>®</sup> L100, using the atenolol as test drug. For this, the beaker methods, immersion and vaporization were used according to the methodology proposed by Podczek & Jones (2004), Prista et. al (2003), e Allen (2002) respectively. The drug assay was carried out by spectroscopy on the ultraviolet region, using the*

1 Artigo de Conclusão do Curso de Farmácia ministrado pela Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP, campus de Caçador. O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil.

2 Bolsista do CNPq – Brasil; acadêmica da IXª fase do curso de Farmácia (UNIARP). E-mail: karla.bortolini@brturbo.com.br

3 Mestre em Farmácia (UFSC). E-mail: talizefoppa@yahoo.com.br

4 Doutora em Química (UFSC). E-mail: hellen.stulzer@gmail.com

5 Acadêmica do 5º ano da Farmácia (UEPG). E-mail: manoelakr@hotmail.com

*dissolution tests in vitro as basic tool. The beaker methods and immersion showed good results. The capsules covered with cellulose acetate phthalate showed gastro resistance, however, did not reach the recommended values by the pharmacopoeia, when it was about dissolved percentage in basic mean on the in vitro tests, however, it is suggested that the capsules could present characteristics of controlled liberation. The capsules coated with Rheapol<sup>®</sup>, showed gastro resistance, but, did not disintegrated in enteric mean, indicating that the formulation needs readjustments. Thus, it was found that there are simple methods that can be used pharmacies, and that the industrial polymers can be used, keeping efficacy, but still is need of further studies to reach a final formulation with adequate results.*

**KEYWORDS:** *Gastro-resistant. Cellulose acetate phthalate. Rheapol<sup>®</sup> L100.*

## 1 INTRODUÇÃO

O crescimento na comercialização de cápsulas gelatinosas duras deve-se, sobretudo às vantagens de manipulação e administração atribuídas a esse produto. Entretanto, algumas desvantagens são associadas a essa forma farmacêutica, que incluem a impossibilidade de utilização de fármacos que se oxidam e/ou que são degradados ou inativados em meio ácido. Alguns fármacos podem irritar a mucosa gástrica, causando náuseas, vômitos ou até mesmo, ulcerações quando administrado por via oral. Em outros casos, a substância medicamentosa só possui eficácia quando liberada em determinada região do intestino, seja ele o duodeno, jejuno, ílio ou intestino grosso (Bodmeier, 1999; Felton *et. al.*, 1995, Felton *et. al.*, 1996; Kalala *et. al.*, 1996; Cole *et. al.*, 2002).

Para que esses fármacos possam ser encapsulados é necessário alterar o perfil de liberação da cápsula gelatinosa dura, de modo que a desintegração da cápsula e a dissolução do fármaco ocorram somente em pH neutro e/ou básico (valores esses encontrados no meio entérico), o que pode ser conseguido com a aplicação de um revestimento gastro-resistente. Porém, na literatura existem poucos estudos sobre a aplicação de revestimento nessas formas farmacêuticas. Portanto, o desenvolvimento de métodos para a aplicação de revestimento em cápsulas gelatinosas duras desponta como um promissor campo de pesquisas (FERREIRA, 2002; PINA, SOUSA; 2002).

Segundo Genaro (2000), um dos métodos de gastro-resistência mais antigos é a formilação da gelatina das cápsulas; no entanto, esse método pareceu ser pouco seguro, já que a polimerização da gelatina não pode ser controlada corretamente, o que frequentemente resulta em falha na liberação do fármaco. Além disso, o formol interage com resíduos da gelatina, podendo ocorrer acúmulo de formol, causando vários problemas, inclusive a intoxicação no organismo. Todavia, esse método pode ser de fácil reprodução contínua, sendo usado pelas farmácias magistrais com o objetivo de se obter gastro-resistência.

Atualmente, o polímero semissintético mais utilizado para revestimento entérico em grande escala é o acetofalato de celulose (CAP). Este é um polímero semissintético em que uma pequena quantidade é requerida para dar uma boa resistência gástrica (GENARO, 2000; KANE *et. al.*, 1993), entretanto é incompatível com fármacos ou excipientes que apresentam grupos funcionais de natureza básica (como o sulfato ferroso), e com agentes oxidantes fortes e fármacos sensíveis aos ácidos (ROWE *et. al.*, 2003).

Outros polímeros como os copolímeros do ácido metacrílico (Eudragit<sup>®</sup> L100 e Rheapol<sup>®</sup> L100) são adequados e amplamente usados pela indústria farmacêutica. Sem adição de plastificante, são usados como um polímero de liberação controlada dependente do pH (HOSNY *et. al.*, 1998). Filmes preparados de polímeros acrílicos são mais flexíveis e diminui a quebra do filme, que os derivados da celulose e são adequados também para o revestimento de granulados e/ou fármacos sólidos (HOSNY *et. al.*, 1998; DEG, 2009). O plastificante interage com o polímero, aumentando a mobilidade das cadeias poliméricas (DEG, 2009).

Em busca de metodologias simples para revestimento em escala magistral a literatura apresenta que o método do béquer proposto por Podczeck & Jones em 2004 mostra uma alternativa viável, pois 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. Já o método de imersão o material de revestimento é aquecido em um béquer na menor temperatura possível. Mergulham-se, na sequência, as cápsulas com auxílio de uma pinça na solução de revestimento. Depois da secagem do revestimento repete-se o processo até que uma camada suficiente de revestimento tenha sido aplicada à cápsula (FERREIRA, 2006). E, por fim, outro método que pode ser viável é o de pulverização, que 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. 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 (FERRERIA, 2006).

Este trabalho, dessa forma teve como objetivo o desenvolvimento e avaliação da eficácia de revestimento entérico para cápsulas gelatinosas duras, utilizando os polímeros industriais acetofalado de celulose, e Rheapol® L100 em cápsulas contendo atenolol como fármaco modelo.

---

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

---

---

### 2.1 MÉTODOS DE REVESTIMENTO

---

Os métodos do béquer, imersão e vaporização seguiram metodologia proposta por Podczek & Jones (2004), Prista *et. al* (2003), e Allen (2002) respectivamente.

---

### 2.2 FÁRMACO TESTE

---

O atenolol foi escolhido, não por características de necessidade gastro-resistentes, mas pela facilidade de doseamento - por espectroscopia de absorção no Ultravioleta usando uma solução, contendo 0,01% de atenolol analisada no comprimento de onda de 275nm, preconizado pela Farmacopéia Britânica (BP, 2000). Utilizou-se o atenolol fornecido pela Galena, com data de fabricação de 1º de agosto de 2008, e válido até 31 de julho de 2013, tendo o lote 8118A2RI.

---

### 2.3 POLÍMEROS

---

Utilizou-se o Rheapol® L – 100 produzido pela Cornileus Pharmaceutical com origem e procedência na Índia, e distribuído no Brasil pela DEG, Importação de Produtos Químicos. O produto foi fabricado em 31 de maio de 2009, e válido até 1º de maio de 2012, tendo o Lote CORL0905001 #3.

Também, utilizou-se o CAP produzido pela C. M. Chemical com origem na Índia e procedência nacional, sendo distribuído no Brasil pela All Chemistry do Brasil Ltda. O produto foi fabricado em 1º de janeiro de 2008, e válido até 1º de dezembro de 2010, tendo o Lote ALL32896.

---

### 2.4 SOLUÇÕES DE REVESTIMENTO

---

O preparo da solução padrão com CAP seguiu metodologia proposta por Santos; Guterres; Bergold, 2007. As formulações com Rheapol® L100 seguiram o manual do fornecedor (DEG, 2009). As formulações sofreram modificação no veículo utilizado, a fim de testar melhores resultados. Todas as formulações preparadas foram testadas nas três metodologias propostas (imersão, béquer e vaporização).

## 2.5 DISSOLUÇÃO

A determinação da dissolução foi realizada segundo a Farmacopéia Americana (USP 30) e a Farmacopéia Brasileira IV (1988), utilizando aparato 1 (cesta), com velocidade de 50 RPM a 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ).

O estudo foi realizado com seis cápsulas de cada formulação, sendo os intervalos de coleta de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos. Como meio gástrico, utilizou-se ácido clorídrico 0,1M no qual as cápsulas permaneceram 2 horas, e como meio entérico tampão acetato 0,1N, pH 6,8, ficando as cápsulas por 4 horas, determinando-se a porcentagem de fármaco dissolvido a cada tempo. A partir do perfil de dissolução resultante, pode-se determinar a cinética do processo de dissolução, bem como calcular diversos parâmetros, tais como: o tempo de latência da forma farmacêutica (tempo para o início do processo de desagregação) e a eficiência de dissolução (PORTA, YAMAMICHI, STORPIRTIS, 2002).

O volume de coleta foi de 10 mL, havendo reposição do meio em cada coleta. As amostras foram analisadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 275nm, para quantificação do fármaco, pelo de método analítico. A concentração liberada foi calculada por meio da construção de uma curva de calibração. Valendo-se de uma solução estoque a 200ug/mL da substância química de referência em metanol, foram feitas diluições para a construção de uma curva de calibração, com sete pontos variando a concentração de 40 a 175 ug/mL. A absorbância de cada ponto foi medida em duplicata. A equação da reta foi determinada a partir da média das duas leituras.

## 2.6 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

Neste estudo, foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução das formulações (Tabela 1), visando à determinação da ordem do processo, sendo eles: 1) cinética de zero ordem: foram traçados, para cada produto, gráficos de tempo *versus* quantidade total ( $Q_\infty$ ) menos quantidade dissolvida do fármaco (Q), ( $t \times Q_\infty - Q$ ), 2) cinética de primeira ordem: foram traçados, para cada produto, gráficos de tempo *versus* log neperiano da porcentagem não dissolvida ( $t \times \ln \%ND$ ) e cinética de segunda ordem - Modelo de Higuchi: foram traçadas, para cada produto, gráficos da raiz quadrada do tempo *versus* porcentagem dissolvida ( $\sqrt{t} \times \%D$ ) (LUCINDA-SILVA, *et al*, 2007). A constante de velocidade de dissolução (k), corresponde ao coeficiente angular e a quantidade de atenolol dissolvida após 240 minutos do ensaio de dissolução ( $Q_{240}$ ), foram determinadas matematicamente a partir da equação da reta de regressão que melhor definiu o perfil de dissolução.

Tabela 1 – Ordem/modelo de cinética de dissolução usados na avaliação do perfil de dissolução de cápsulas gastro-resistentes.

Ordem/modelo	Equação*
Zero ordem	$Q_t = Q_0 - K_0 t$
Primeira Ordem	$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t$
Higuchi	$Q_t = K_H t^{1/2}$

\* $Q_t$  – quantidade de fármaco liberado no tempo t;  $Q_0$  – quantidade inicial de fármaco em solução;  $K_0$ ,  $K_1$  e  $K_H$  – constantes de liberação de zero ordem, primeira ordem e Higuchi respectivamente; t- tempo.

Fonte: Lucinda-Silva, *et al*, 2007.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método de vaporização não apresentou bons resultados para ambos os polímeros, pois houve perda de material durante o revestimento além de não obter um revestimento completo

para as cápsulas, já que algumas áreas ficaram irregulares. O método do béquer demonstrou ser um bom método, porque as cápsulas tiveram um revestimento de forma global (visualização e textura) Observou-se que o número de cápsulas (acima de 5) interfere no revestimento, visto que elas tendem a se aproximar, e nesses locais de contato há um menor revestimento. O método de imersão aparenta ser um bom método, (porquanto revestiu de forma homogênea o material.

### 3.1 DEFEITO DE REVESTIMENTO

Nas cápsulas, quando revestidas abertas, uma parte da cápsula entra dentro da outra, impossibilitando a retirada; as cápsulas coloridas soltam sua cor se utilizado álcool 70% como veículo nas formulações; e a alta temperatura dos líquidos de revestimento amolece as cápsulas, deformando-as;

### 3.2 APARÊNCIA DA SUPERFÍCIE DAS CÁPSULAS

A aparência da superfície das cápsulas de cada formulação estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2: Aparência da superfície das cápsulas de cada formulação testada.

	<b>Formulação</b>	<b>Aparência</b>
a	Acetofalato de celulose 8% em acetona/ álcool 70%	Partes esbranquiçadas após a secagem das cápsulas, deixando-as esteticamente fora do padrão
b	Acetofalato de celulose 8% em álcool 70%	Deformação da cápsula – interação entre 30% de água e gelatina da cápsula.
c	Rheapol® L100 20% em álcool isopropílico; Rheapol® L100 12,5% em acetona; Rheapol® L100 12,5% em álcool isopropílico; Rheapol® L100 7% acetona/ álcool isopropílico	Líquido de revestimento muito viscoso, com camadas de revestimento grossa, formando resíduo fixo abaixo da cápsula após a secagem.
d	Rheapol® L100 7% acetona	Os componentes da formulação são imiscíveis.
e	Rheapol® L100 12,5% acetona/álcool isopropílico (60:40); Rheapol® L100 7% acetona/álcool absoluto; Rheapol® L100 7% álcool absoluto; Acetofalato de celulose 8% em acetona	Superfície lisa, brilhante e transparente, boa aparência, compatível ao padrão.

### 3.3 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

As curvas de calibração com a respectiva regressão linear em meio ácido e em meio básico, possuem o coeficiente de correlação de 0,9996 e 0,9994 respectivamente demonstra a linearidade do método.

De acordo com os resultados obtidos dos ensaios de dissolução em meio ácido tanto o revestido contendo CAP quanto o com Rheapol® L100 citados no item e da tabela 2, tiveram êxito ao resistir ao meio contendo ácido clorídrico. Entretanto, em simulação entérica (meio básico), o Rheapol® L100 também não cedeu o fármaco para o meio. Assim, os resultados do ensaio de dissolução que serão discutidos referem apenas ao revestimento contendo o CAP.

Nota-se que há uma pequena porcentagem de cedência do fármaco nas tomadas de amostra, porém essa liberação é constante, mas insuficiente para atender à legislação e os compêndios oficiais.

Segundo a Farmacopéia Americana (USP 30), condições satisfatórias de gastro-resistência são encontrados quando não mais que 10% da substância ativa seja liberada no meio em meio ácido em um período de 2 horas nos testes *in vitro* de dissolução, e não menos que 75% de substância ativa seja liberada em meio básico (entérico) em um período de 45 minutos.

Por meio da linearização do perfil de dissolução das formulações analisadas obteve-se o coeficiente de correlação,  $r$ , de cada amostra nos diferentes modelos (ordem zero, primeira ordem, Higuchi), conforme pode ser observado na tabela 3.

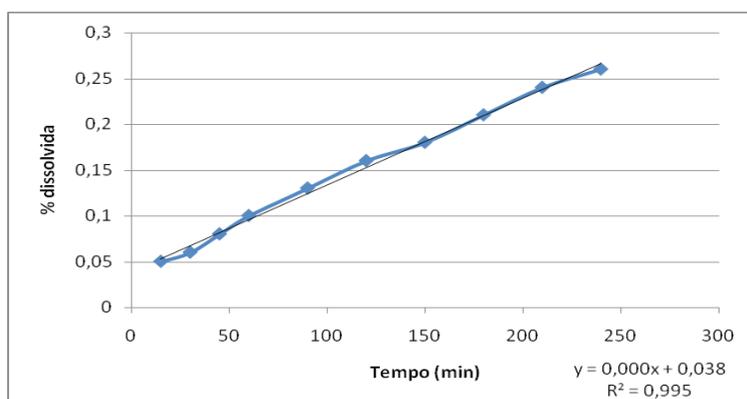
Tabela 3 – Coeficiente de correlação linear ( $r$ ) obtido por meio de linearização do perfil de dissolução das cápsulas contendo atenolol

Amostra	Ordem/modelo		
	Zero ordem	Primeira ordem	Segunda ordem
1	0,9957	0,9284	0,7912

O modelo matemático que melhor descreve a cinética de dissolução das formulações – cinética de zero ordem foi selecionado depois da construção das curvas dos modelos já citados e análise da regressão linear, tomando-se apenas os pontos que correspondiam à fase ascendente das mesmas.

A partir da curva de cinética de ordem zero, encontrou-se o coeficiente de correlação linear ( $r$ ) do perfil de dissolução das cápsulas de atenolol e a equação reta (figura 1).

Figura 1: Curva da cinética de Zero ordem e Coeficiente de correlação linear ( $r$ ) da curva de cinética de zero ordem do perfil de dissolução das cápsulas contendo atenolol.



A partir do modelo cinético de zero ordem, calculou-se a constante de liberação ( $k$ ) seguindo a equação de zero ordem mostrada abaixo:

$$Q_t = Q_0 - K_0 t$$

Encontrou então  $k_0 = 0,003 \mu\text{g}/\text{min}$ , o que mostra que para a liberação de no mínimo de 75% do fármaco, o que é preconizado pela legislação, das cápsulas (15000 $\mu\text{g}$ ) demoram 5000000 minutos para absorverem totalmente ou 83333,33 horas, ou 3472,22 dias.

Isso sugere que as cápsulas são gastro-resistentes, pois resistiram ao meio ácido, porém, pouca quantidade do fármaco está sendo liberada em meio entérico. Entretanto, a quantidade liberada, apesar de pequena, é constante, evidenciando assim, que as cápsulas, além de gastro-resistentes, poderiam ser de liberação controlada. A alta quantidade de dias leva a se observar que

possivelmente, a quantidade de banhos indicada na referência (3 banhos de revestimento), seja muito grande. Necessitar-se-ia de estudos, utilizando dois ou até mesmo um banho para se chegar a estudos conclusivos.

Outros parâmetros que podem estar influenciando a dissolução seriam os métodos de fabricação/manipulação, visto que podem provocar grandes variações no processo de dissolução. Algumas etapas da fabricação de medicamentos, especialmente no caso de formas farmacêuticas sólidas, como o tempo de mistura, tempo de secagem e a temperatura, podem influenciar na dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica (FASSIHI, PILLAY, 1998; STORPIRTS et. al., 1999).

Outro fator que pode ter influenciado no resultado é o plastificante. Os plastificantes aumentam a resistência à água do revestimento com CAP, ficando mais flexível e menos quebradiço (ROWE et. al, 2003; FERREIRA, 2006). O plastificante utilizado na formulação com o CAP é o propilenoglicol, pôde possivelmente aumentar a resistência do revestimento no meio entérico.

Esses resultados mostram que a metodologia utilizada como base descrita na literatura não teve bom revestimento e, conseqüentemente, dissolução inadequada. Entretanto, esta formulação proposta seria para a aplicação em métodos de revestimento, utilizando os equipamentos já citados, não tendo boa resposta nas metodologias proposta neste trabalho que não utiliza equipamentos industriais, e sim equipamentos dos próprios laboratórios magistrais.

Ferreira e Quaresma (2009) revestiram entericamente cápsulas de gelatina dura com aplicação de solução de revestimento com CAP, em que na etapa entérica, os resultados foram baixos em relação aos valores mínimos (como no presente estudo), não atendendo à legislação. Isso se deve à influência negativa na selagem na junção dos hemireceptáculos das cápsulas, que permaneceram intactas tanto na etapa ácida quanto na etapa entérica, ou deformavam-se parcialmente na etapa entérica, não liberando totalmente o fármaco, porém, a junção dos hemireceptáculos continuava selada.

Entretanto, nesse mesmo estudo realizado por Ferreira e Quaresma (2009), outra formulação com CAP aplicado no método de vaporização em máquina, obtiveram os resultados esperados, ou seja, resistindo à etapa ácida, e desintegrando-se totalmente em meio entérico, cujos valores dissolvidos foram acima de 80%.

Estudo realizado por Santos, Guterres e Bergold (2007), no qual cápsulas de diclofenaco de sódio foram revestidas com solução de CAP em acetona, na máquina (PCCA) e manualmente com quatro camadas e manualmente com duas camadas, em que nenhum dos três métodos liberou mais que 10% em meio ácido, e em meio entérico, as cápsulas revestidas manualmente com duas camadas e menor quantidade de solução tiveram uma melhor liberação (84,2%) que as com quatro camadas de revestimento (59,9%), porém, a melhor liberação de todas foi das cápsulas revestidas em máquina PCCA, com 93,6% de liberação de diclofenaco de sódio. Outras formulações de revestimento entérico realizadas com CAP em álcool etílico 70%, foram reprovadas por não obedecerem aos requisitos do teste de dissolução.

Entretanto, Marinho et al. (2009) realizou estudo cujas cápsulas de pantoprazol preparadas em farmácias de manipulação do estado de Minas Gerais, revestidas com CAP, mas não se sabe o método utilizado, não resistiram à etapa ácida do teste de dissolução, desintegrando-se completamente.

---

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Com este trabalho, percebe-se que é possível desenvolver metodologias simples, fáceis, e eficazes, com baixo custo para o revestimento gastro-resistente de cápsulas de gelatina dura em farmácias magistrais, porém, para que isso se torne possível, é preciso estudar as formulações propostas na literatura, já que algumas delas sugeridas pelo fabricante não responderam conforme descritos, sugerindo que elas necessitem de novos estudos se aplicadas pelos métodos propostos neste trabalho. Ainda, ressalta-se que é preciso realizar o respectivo controle de qualidade, visto que

pequenas alterações podem inviabilizar a dissolução e tornar o medicamento ineficaz no tratamento farmacológico.

Assim, obter um resultado similar de revestimento entre formas farmacêuticas sólidas manipuladas e industrializadas não é um trabalho fácil, exige tempo e dedicação nas pesquisas.

Sugere-se que a quantidade de imersões de revestimento nas cápsulas pode ter levado a um resultado negativo. Necessita-se de estudos mais aprofundados para que seja testado esse revestimento com CAP em cápsulas duras com fármacos que necessitem de liberação controlada para a conclusão dos resultados obtidos, pois o atenolol foi o fármaco teste de escolha em função do doseamento por espectroscopia na região do ultravioleta.

Das metodologias propostas, todos os métodos de imersão e béquer demonstram bons resultados. O método de vaporização não apresentou resultados satisfatórios, pois havia falhas no revestimento, em que a cápsula se desintegra em contato com o meio ácido (estômago).

## REFERÊNCIAS

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

BODMEIER, R. Coating of solid dosage forms. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**: Shannon, v. 47, p.1, 1999.

**British Pharmacopoeia**. London: The Stationery Office, 2000.

COLE, E. T.; SCOTT, R. A.; CONNER, A. L.; WILDING, I. R.; PETEREIT, H. U.; SCHMINKE, C.; BECKERT, T.; CADE, D. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting **International Journal of Pharmaceutics**., Amsterdam, v. 231, n. 1, p. 83-95, 2002.

DEG – ATIVANDO PRINCÍPIOS. **Rheapol L 100**. Informe Técnico Farmacêutico – ITF. 7 p. 2009.

**Farmacopéia Brasileira**, IV edição São Paulo, Atheneu, 1988.

FASSIHI, R., PILLAY, V. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. **Journal of Controlled Release**: Amsterdam, v.55, p.45-55, 1998.

FELTON, L. A.; HAASE, M. M.; SHAH, N. H.; ZHANG, G.; INFELD, M. H.; MALICK, A. W.; MCGINITY, J. W. Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit L-30-D-55. **International Journal of Pharmaceutics**., Amsterdam, v. 113, n.1, p. 17-24, 1995.

FELTON, L.A.; SHAH, N.H.; ZHANG, G.; INFELD, M.H.; MALICK, A.W.; CGINITY, J.W. Physical-mechanical properties of film-coated soft gelatin capsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 127, p.203-211, 1996.

FERREIRA, Anderson, O. **Desenvolvimento Magistral de Cápsulas Gelatinosas Duras de Liberação Entérica**. Rio de Janeiro, 2006. 163f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.

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

FERREIRA, A. O.; QUARESMA, C. H. **Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas dura de liberação entérica**. Encarte técnico Anfarmag. n.27, p. 2-13. 2009.

GENNARO, A. R. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams e Wilkins, 2000.

HOSNY, E. A.; EL-MAHROUK, G. M.; GOUDA, M. W. Formulation and in vitro and in vivo availability of diclofenac sodium enteric-coated beads. **Drug development and Industrial Pharmacy**. v.24 n.7, p. 661-666, 1998.

KALALA, W.; KINGET, R.; VANDERMOTER, G.; SAMYN, C. Colonic drug-targeting: *in vitro* release of ibuprofen from capsules coated with poly (ether-ester) azopolymers **International Journal of Pharmaceutics**., Amsterdam, v. 139, n. 1/2, p. 187-195, 1996.

KANE, Y.; RAMBAUD, J.; MAILLOLS, H.; LAGET, J. P.; GAUDY, D.; DELONCA, H.; Technological evaluation of three enteric coatings polymers I with an insoluble drug. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.19, n.16, p. 2011-2020, 1993.

LUCINDA-SILVA, R. M.; MAHLE, F.; ADRIANO, L.; FELIPPE, M.; VIER, N.; CARLI, R. B. G.; ROSA, T.; COUTO, A. G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.28, n.3, p. 265-271, 2007.

MARINHO, F. D. M.; SOARES, C. D. V.; CARMO, V. A. S.; CAMPOS, L. M. M. Avaliação da qualidade de pantoprazol cápsulas manipuladas Gastro-resistentes. **Latin American Journal of Pharmacy**. v.28, n.6, , p.899-906, 2009.

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

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

PORTA, V.;YAMAMICHI, E.; STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmaceutica em vitro de cápsulas de fluconazol. **Revista brasileira de Ciências farmacêuticas**, v.38, n.3, p. 333-343, 2002.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R & LOBO, J.S. **Tecnologia Farmacêutica**. Volume I. 6a ed. Fundação Calouste Gulbenkian. 2003.

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

SANTOS, L. GUTERRES, S.S.; BERGOLD, M.A. Preparação e avaliação de cápsulas gastroresistentes de diclofenaco de sódio. **Latin merican Journal of pharmacy**. 26 (3), 355–361, 2007.

STORPIRTS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. C. Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.35, n.1, p. 1-11, 1999.

USP. **The United States Pharmacopoeia**. 30, Ed. Rockvile, United States Pharmacopoeia convention, 2005.

