



Avaliação da Qualidade de Pantoprazol Cápsulas Manipuladas Gastro-Resistentes

Flávia D. MARQUES-MARINHO*, Cristina D. VIANNA-SOARES,
Vildete A.S. CARMO & Ligia M.M. CAMPOS

*Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Pres. Antônio Carlos, 6627,
Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brasil.*

RESUMO. O pantoprazol é um agente anti-úlceras inibidor da bomba de prótons. Doze lotes de cápsulas gastro-resistentes de pantoprazol sódico sesquidratado, equivalente a 40 mg de pantoprazol, manipuladas por farmácias, foram avaliadas por ensaios de determinação de peso, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução e doseamento. Lotes de cápsulas preenchidas com pellets industrializados cumpriram com as especificações para os ensaios, especialmente, gastro-resistência. Outros lotes, preparados por métodos alternativos para conferir gastro-resistência, apresentaram problemas na gastro-resistência, dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo. Lotes de cápsulas revestidas com acetofalato de celulose, goma laca, formol e de cápsulas contendo grânulos preparados com acetofalato de celulose não apresentaram gastro-resistência. Dos lotes preparados por métodos alternativos, somente aquele constituído por cápsulas revestidas e também, preenchidas com grânulos preparados com Eudragit® L100 na própria farmácia apresentou gastro-resistência adequada. Esta pesquisa revela a necessidade do setor magistral se adequar e cumprir com especificações para a manipulação de cápsulas gastro-resistentes.

SUMMARY. "Quality Evaluation of Pantoprazole Gastro-Resistant Compounded Capsules". Pantoprazole is an anti-ulcer proton pump inhibitor. Twelve lots of pantoprazole sodium sesquihydrate gastro-resistant capsules equivalent to 40 mg of pantoprazole compounded by pharmacies were evaluated by weight determination, content uniformity, disintegration, dissolution and assay. Capsule lots filled with pellets met gastro-resistance and other requirements. Other lots prepared by alternative methods to give gastro-resistance showed problems in the gastro-resistance, dissolution, assay and content uniformity. Capsule lots coated with cellulose acetophthalate, gum lacquer, formaldehyde and capsules lots filled with cellulose acetophthalate granules did not exhibit gastro-resistance. Among lots compounded by alternative methods, only that constituted of capsules coated and also filled with granules prepared with Eudragit® L100 at the pharmacy, exhibited appropriate gastro-resistance. This research reveals the need of the pharmacies to adjust and meet specification criteria for compounding gastro-resistant capsules.

INTRODUÇÃO

O pantoprazol (Fig. 1A), quimicamente denominado 5-(difluormetoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi 2-piridinil] metil] sulfinil]-1H-benzimidazol, $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$, massa molar 383,38 g/mol¹ é um benzimidazol substituído. O mecanismo pelo qual o pantoprazol exerce sua ação anti-úlceras é similar ao dos mais antigos benzimidazóis substituídos, omeprazol e lansoprazol, denominados inibidores da bomba de prótons (PPIs)².

Como os outros PPIs, o pantoprazol inibe a H^+/K^+ -adenosina trifosfatase (H^+/K^+ -ATPase), ou seja, a bomba de prótons, atuando na última etapa de produção da secreção ácida pelas células parietais da mucosa gástrica. Estes PPIs são ativados no ambiente altamente ácido das células parietais onde sofrem conversão efetiva em sulfenamida cíclica. As sulfenamidas (Fig. 1B), subsequentemente se ligam covalentemente aos resíduos cisteínas (R-S-H) da bomba de prótons

PALAVRAS-CHAVE: Cápsulas gastro-resistentes, Pantoprazol, Qualidade.

KEYWORDS: Gastro-resistant capsules, Pantoprazole, Quality.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail: flaviadmar@hotmail.com

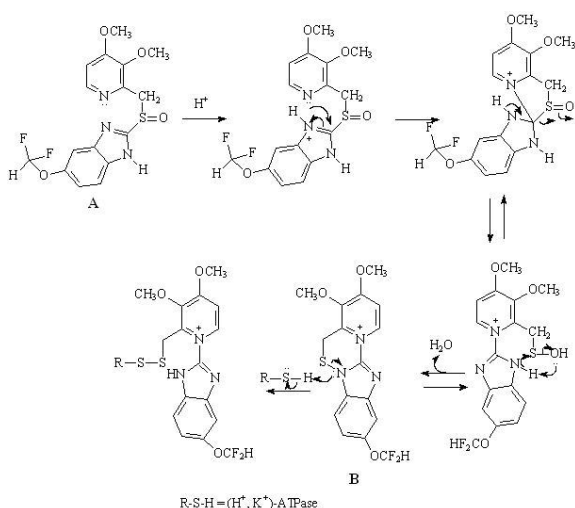


Figura 1. Mecanismo proposto para a conversão do pantoprazol (A) em meio ácido a sulfenamida cíclica catiônica (B) e posterior reação com grupos $-SH$ da enzima K^+/H^+ -ATPase.

H^+/K^+ -ATPase, inativando-a ³. Pelo fato de se decompor em meio ácido o pantoprazol (pK_{a1} 3,92 e pK_{a2} 8,19) ¹ é encontrado comercialmente na forma de comprimidos e de cápsulas gastro-resistentes.

As farmácias que manipulam cápsulas de pantoprazol podem empregar diferentes agentes para o revestimento como acetofalato de celulose, Eudragit L100[®], formol, goma-laca ou, preparar grânulos gastro-resistentes com acetofalato de celulose ou Eudragit L100[®] ou, ainda, preencher as cápsulas com pellets industrializados gastro-resistentes ⁴. O controle de qualidade da matéria-prima e dos comprimidos era limitado pela inexistência de monografias farmacopéicas oficiais referentes ao pantoprazol sódico até meados de 2008 ⁵⁻⁸. Recentemente, as monografias de matéria-prima foram introduzidas nas Farmacopéias Européia e Americana ^{9,10} e, na Farmacopéia Americana também houve adição de monografia para pantoprazol sódico comprimidos de liberação retardada ¹¹. Porém, a monografia para cápsulas não se encontra disponível ^{5,6,8,11}. Para a quantificação de pantoprazol sódico sesquidratado matéria-prima e comprimidos são empregados métodos cromatográficos de maior complexidade, em gradiente e com tampão ⁹⁻¹¹.

No presente trabalho, avaliou-se a qualidade de doze lotes diferentes de pantoprazol sódico cápsulas manipuladas obtidas de farmácias magistrais no estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil. Os testes aplicados foram determinação

de peso, desintegração e uniformidade de conteúdo, descritos na Farmacopéia Brasileira quarta edição (F. Bras. IV) ^{12,13}; dissolução, adaptado da monografia farmacopéica existente para lansoprazol cápsulas de liberação retardada ¹⁴. A determinação de pantoprazol nas formas farmacêuticas foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), método previamente desenvolvido e validado ¹⁵.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

Doze lotes de cápsulas contendo pantoprazol sódico sesquidratado, equivalente a 40 mg de pantoprazol, foram manipulados e fornecidos por dez farmácias do estado de Minas Gerais mediante solicitação, e após aceite do convite para participação neste estudo. Cinco lotes foram preparados por encapsulamento de pellets adquiridos da indústria farmacêutica; e os demais preparados por revestimento das cápsulas com formol (um lote), goma laca (um lote), Eudragit L100[®] (um lote), acetofalato de celulose (um lote) ou, por preparo de grânulos com acetofalato de celulose (três lotes) ou Eudragit L100[®] (um lote), seguido de encapsulamento. Essas amostras, apresentadas na Tabela 1, foram codificadas (A a J) de acordo com seus fornecedores. A substância de referência, pantoprazol sódico sesquidratado (PSS, 99,98%) foi gentilmente cedida por Laboratórios Baldacci S.A. (São Paulo, SP). Todos os reagentes empregados foram de grau analítico (bifalato de potássio, hidróxido de sódio, laurilsulfato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio tribásico) ou cromatográfico (acetoneitrila). Água ultrapura foi obtida por filtração em membrana 0,45 μm (Milli-Q Plus, Millipore, Bedford, MA, USA).

Equipamentos

A determinação de peso foi realizada em balança analítica Sartorius 2482 (Goettingen, Alemanha), com precisão de 0,1 mg. O teste de desintegração foi realizado em desintegrador Erweka ZT3 (Heusenstamm, Alemanha). O teste de dissolução foi realizado em dissolutor Hanson Research 72RL (Chatsworth, CA, USA). As determinações de pantoprazol foram realizadas em cromatógrafo HP1100 (Agilent, Palo Alto, CA, USA) com forno, injeção automática, detector ultravioleta de arranjo de diodos (UV/DAD), utilizando coluna de fase-reversa LiChrospher (C18, 250 x 4 mm, 5 μm , Merck, Darmstadt, Alemanha).

Amostra	Cápsula dura / revestimento	Conteúdo / revestimento
AI	gelatinosa ^a	grânulos irregulares ^b
AII	gelatinosa ^a	grânulos irregulares ^b
B	gelatinosa revestida / Eudragit L100	pó / Eudragit L100
C	gelatinosa ^a	grânulos irregulares ^b
D	gelatinosa revestida ^b	pó sem agente de gastro resistência
EI	gelatinosa revestida / formol	pó sem agente de gastro resistência
EII	gelatinosa revestida / goma-laca	pó sem agente de gastro resistência
F	gelatinosa ^a	pellets gastro-resistentes (F2) ^c
G	gelatinosa ^a	pellets gastro-resistentes (F1) ^c
H	gelatinosa ^a	pellets gastro-resistentes (F3) ^c
I	gelatinosa ^a	pellets gastro-resistentes (F3) ^c
J	gelatinosa ^a	pellets gastro-resistentes (F3) ^c

Tabela 1. Amostras de pantoprazol 40 mg cápsulas, classificadas por farmácia fornecedora de acordo com os tipos de cápsula e de conteúdo, e seus respectivos revestimentos. ^a: sem qualquer revestimento externo; ^b: manipulados(as) na própria farmácia empregando acetofalato de celulose; ^c: adquiridos de diferentes fornecedores (F1-F3).

Preparação das soluções padrão e amostra

Soluções padrão (10,0 µg/mL; 8,0 µg/mL)

Quantidade exatamente pesada de pantoprazol sódico sesquidratado referência foi dissolvida em hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 1,0 mg/mL em pantoprazol. Diluiu-se com tampão fosfato pH 6,8 até concentração 100 µg/mL. Em seguida, diluiu-se com a mistura acetonitrila e água (50:50), até concentração 10 µg/mL. Para os testes de dissolução e uniformidade de conteúdo a solução padrão foi preparada de forma semelhante, porém, de modo a obter concentração final 8,0 µg/mL.

Solução amostra (10,0 µg/mL) para o doseamento

Pesou-se e pulverizou-se o conteúdo de 10 cápsulas, transferiu-se quantidade de pó equivalente a 50 mg de pantoprazol para balão volumétrico de 50 mL. Adicionaram-se 25 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, submeteu-se ao ultra-som por 5 min e agitação mecânica por 15 min. O volume foi completado com o mesmo solvente, homogeneizado e filtrado em papel de filtro adequado. Diluiu-se o filtrado com tampão fosfato pH 6,8 até concentração 100 µg/mL. Em seguida, diluiu-se com a mistura acetonitrila e água (50:50) até concentração 10 µg/mL.

Solução amostra (8,0 µg/mL) para uniformidade de conteúdo

Transferiu-se o conteúdo de cada cápsula, quantitativamente, para balão volumétrico de 50 mL. Adicionaram-se 25 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, submeteu-se ao ultra-som por 5 min e agitação mecânica por 15 min. O volume foi

completado com o mesmo solvente, homogeneizado e filtrado. Diluiu-se o filtrado com tampão fosfato pH 6,8 até obter solução a 80 µg/mL. Diluiu-se com a mistura acetonitrila e água (50:50) até obter solução a 8,0 µg/mL.

Solução amostra após estágio ácido do teste de dissolução (8,0 µg/mL)

Decorrido o tempo do teste, alíquota de 25 mL foi recolhida da cuba, diluída em tampão fosfato pH 6,8 até concentração 80 µg/mL e, em seguida, diluída com a mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração 8,0 µg/mL.

Solução amostra após estágio tamponado do teste de dissolução (8,8 µg/mL)

Decorrido o tempo do teste, foi retirada alíquota (25 mL) do meio de dissolução e diluída com a mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração 8,8 µg/mL.

Testes de controle de qualidade

Descrição

As cápsulas dos diferentes lotes foram avaliadas, visualmente, quanto ao aspecto, cor e tamanho.

Teste de desintegração

Para o teste de desintegração foram adotadas as condições descritas na F. Bras. IV ¹² método geral V.1.4. Para cápsulas gelatinosas preenchidas com conteúdo gastro-resistente, seis unidades foram submetidas ao teste em água a 37 °C. Todas devem desintegrar-se completamente em menos de 45 min, podendo restar apenas fragmentos insolúveis de consistência mole. Para cápsulas com revestimento externo gastro-resistente, o teste foi realizado em duas etapas. Na

primeira, as seis unidades devem resistir por 60 min em ácido clorídrico 0,1 M, não podendo apresentar qualquer sinal de desintegração, rachadura ou amolecimento. Na segunda etapa, após 45 min em tampão pH 7,5 (cápsulas com revestimento goma-laca) ou pH 6,5 (cápsulas com outros revestimentos), as seis unidades devem desintegrar-se completamente podendo restar apenas fragmentos insolúveis ¹².

Determinação de peso

A determinação de peso das cápsulas foi realizada segundo o método geral V.1.1 descrito na F. Bras. IV ¹², empregando-se 20 unidades de cada uma das amostras de cápsulas. Os desvios individuais, em relação ao peso médio, devem ser de $\pm 10\%$ para cápsulas com peso médio até 300 mg ou de $\pm 7,5\%$ para cápsulas com peso médio acima de 300 mg.

Doseamento

A determinação de pantoprazol livre nas cápsulas foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em fase reversa, modo isocrático, com detecção λ 290 nm, e volume de injeção 20 μ L. A fase móvel foi constituída de mistura de acetonitrila e água (75:25 V/V), desgasificada em banho de ultra-som por 30 min. O fluxo 1 mL/min gerou pressão de aproximadamente 83 bar. Todas as soluções foram filtradas por membrana com poros 0,45 μ m previamente a injeção. O tempo total de corrida para cada amostra foi 4 min. A quantidade de pantoprazol nas cápsulas ou dissolvido no meio foi calculada por meio das áreas obtidas em relação às soluções padrão. Os resultados foram avaliados considerando que a média dos valores obtidos deve estar entre 90,0% e 110,0% do valor

rotulado (VR). Também foram determinados os valores de desvio padrão relativo (DPR).

Uniformidade de conteúdo

O teor individual de pantoprazol nas cápsulas foi determinado como descrito em doseamento. A avaliação dos resultados foi feita de acordo com o método geral V.1.6 da F. Bras. IV ¹³. Na primeira etapa, 9 de 10 unidades testadas devem estar entre 85,0% e 115,0 % VR e o desvio padrão relativo deve ser igual ou inferior a 6,0%.

Teste de dissolução

No teste de dissolução utilizou-se o sistema de agitação cesta a 100 rpm por 60 min para ambos os estágios, ácido e tamponado. Para o estágio ácido, o meio empregado foi ácido clorídrico 0,1 M; 500 mL e para o estágio tamponado, solução fosfato pH 6,8; 900 mL (a partir de 475 mL de ácido clorídrico 0,1 M acrescidos de 425 mL de tampão fosfato pH 11,0). Alíquotas de 25 mL foram retiradas das cubas, diluídas em mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração 8,8 μ g/mL e analisadas por CLAE, como descrito em doseamento. A porcentagem dissolvida de pantoprazol foi determinada apenas após o estágio tamponado. Um reteste com seis unidades adicionais foi realizado quando necessário. Consideraram-se tolerância (T) 80% e critérios gerais para o teste de dissolução ¹².

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Descrição

As cápsulas de pantoprazol manipuladas por diferentes farmácias no estado de Minas Gerais apresentaram diferentes cores, tamanhos e aspectos. Na Tabela 2 estão descritos os aspectos

Farmácia	Cor, Tamanho da cápsula	Aspecto externo	Aspecto do conteúdo
AI	verde/branca ^a ; 4	SAV	GI pequenos
AII	verde/branca ^a ; 4	SAV	GI pequenos
B	branca/branca ^b ; 4	opacas, manchas amarelas	pó amarelado
C	azul/branca ^a ; 4	SAV	GI muito pequenos
D	incolor/transparente ^b ; 3	opacas, manchas amarelas	pó amarelado
EI	branca/branca ^b ; 1	manchas amarelas ou marrom	pó amarelo
EII	verde/branca ^b ; 1	opacas, manchas amarelas	pó amarelo
F	azul/branca ^a ; 2	SAV	pellets quase brancos
G	azul/branca ^a ; 2	SAV	pellets brancos
H	branca/branca ^a ; 2	SAV	pellets brancos
I	verde/branca ^a ; 2	SAV	pellets brancos
J	escarlate/branca ^a ; 2	SAV	pellets brancos

Tabela 2. Descrição das amostras de pantoprazol 40 mg cápsulas recebidas e manipuladas por diversas farmácias. a: cápsulas gelatinosas duras com conteúdo gastro-resistente; b: cápsulas gelatinosas duras com revestimento externo gastro-resistente; SAV, sem alteração visível; GI, grânulos irregulares.

externo e do conteúdo das cápsulas avaliadas. Observou-se que todas as cápsulas gelatinosas duras sem revestimento gastro-resistente, apenas com conteúdo gastro-resistente, apresentavam-se sem alteração visível (SAV). Cápsulas que passaram por processo de revestimento com agentes de gastro-resistência apresentavam aspecto externo heterogêneo como, presença de manchas amareladas e rugosidades, o que é indesejável.

Teste de desintegração

No teste de desintegração aplicado às cápsulas gelatinosas duras com conteúdo gastro-resistente, todas as amostras desse tipo, das Farmácias AI, AII, C, F, G, H, I e J, atenderam aos requisitos da F.Bras. IV 12, uma vez que se desintegraram completamente em água, em até 5 min, tempo inferior ao máximo estabelecido de 45 min. Por outro lado, das quatro amostras de cápsulas com revestimento externo gastro-resistente, somente as cápsulas revestidas com Eudragit L100® (Farmácia B) cumpriram com os requisitos do teste de desintegração. Ao contrário, as outras três amostras cujas cápsulas revestidas externamente com acetofalato de celulose (Farmácia D), ou formol (Farmácia EI), ou goma laca (Farmácia EII) não resistiram à etapa ácida do teste e se desintegraram completamente. Após a etapa ácida do teste de desintegração, as cápsulas revestidas com Eudragit L100® apresentaram modificações no aspecto, mas nenhuma das seis unidades apresentou sinais de desintegração ou liberação do conteúdo, as quais somente se desintegraram na etapa tamponada, e em tempo inferior a 45 min.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados obtidos para determinação de peso, uniformidade de conteúdo, teste de dissolução e doseamento, bem como uma avaliação final para cada lote analisado, como a seguir.

Determinação de peso

As doze amostras avaliadas atenderam às especificações da F. Bras. IV 12 para determinação de peso, uma vez que apresentaram desvios individuais na faixa de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio, para cápsulas de peso inferior a 300 mg e, de $\pm 7,5\%$ para cápsulas de peso médio superior a 300 mg. Esses resultados indicam que a distribuição da formulação nas cápsulas para todas as amostras analisadas ocorreu de forma homogênea.

Doseamento

Todos os cromatogramas obtidos para a de-

terminação quantitativa do pantoprazol exibiram o pico característico do pantoprazol, com tempo de retenção entre 2 e 2,2 min (Fig. 2A) e espectro ultravioleta (UV) idêntico ao da substância de referência (Fig. 2B). Não houve interferência por parte de excipientes, o que permitiu aferir seletividade ao método, independente das formulações. Conforme mostrado na Tabela 3, os valores médios obtidos para o doseamento de pantoprazol nas cápsulas das Farmácias A (I e II), D, F, G, H, I e J estão situados na faixa 90,0% a 110,0% VR, considerados de acordo com as especificações. Para as cápsulas fornecidas pelas Farmácias B, C, E (I e II) os teores, expressos em pantoprazol livre, ficaram abaixo de 90,0% VR.

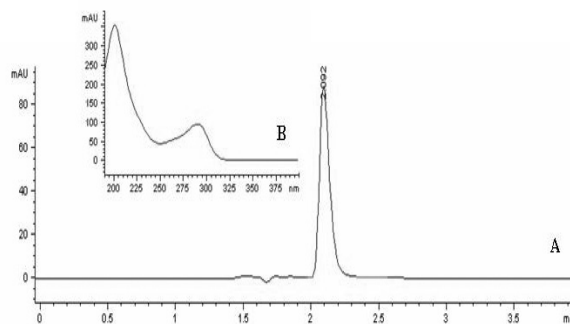


Figura 2. (A) Cromatograma de pantoprazol solução padrão (10 µg/mL) e (B) respectivo espectro na região do ultravioleta referente ao pico eluído em cerca de 2 min. Condições: C18; 250 x 4 mm; ACN/água (75:25 V/V); 1,0 mL/min; λ 290 nm.

Uniformidade de conteúdo

No teste de uniformidade de conteúdo, realizado com 10 unidades, observou-se que as cápsulas das Farmácias AII, D, EII, F, G, H, I e J cumpriram com os requisitos. As cápsulas das Farmácias AI, B, C e EI apresentaram mais que duas unidades fora da faixa de 85,0% a 115,0% VR. As cápsulas das Farmácias AI e B, apresentaram, ainda, valores de DPR acima de 6,0%. Com os resultados do teste de uniformidade de conteúdo atenta-se para o fato de que as formulações das cápsulas das Farmácias AI, B, C e EI foram preparadas com homogeneidade inadequada do fármaco e/ou com distribuição do fármaco insatisfatória.

Teste de dissolução

As amostras da Farmácia B (cápsulas contendo grânulos manipulados com Eudragit L100® e revestidas com o mesmo agente) e as amostras das Farmácias F, G, H, I, J (cápsulas preenchidas com pellets industrializados) apresentaram

Farmácia	Peso médio, mg (% desvios individuais)	UC, %VR (DPR, %)	Teste de dissolução (Teor médio) (%VR)	Doseamento mg/cáps (%VR)	Resultado
AI	156,2 (-3,9 a +4,0)	75,56 a 115,59 (4 unid.) ^a (12,52) ^a	0,0 ^a	37,39 (93,48)	R
AII	155,7 (-3,9 a +4,3)	85,24 a 94,00 (2,78)	0,0 ^a	38,41 (96,02)	R
B	169,6 (-9,0 a +7,6)	83,66 a 100,26 (2 unid.) ^a (6,83) ^a	54,72 a 81,42 ^a (72,98) ^a (após reteste)	35,68 (89,20) ^a	R
C	142,0 (-5,7 a +5,0)	80,25 a 98,06 (8 unid.) ^a (5,56)	0,0 ^a	32,27 (80,67) ^a	R
D	227,3 (-3,6 a +5,7)	86,14 a 100,62 (4,22)	7,18 a 47,31 ^a (28,03) ^{a,b}	37,02 (92,54)	R
EI	419,3 (-3,6 a +6,7)	74,05 a 85,59 (9 unid.) ^a (3,87)	0,0 ^{a,b}	32,20 (80,51) ^a	R
EII	431,2 (-3,4 a +3,9)	82,47 a 91,00 (2,41)	0,0 ^{a,b}	34,33 (85,83) ^a	R
F	341,0 (-2,2 a +1,6)	96,56 a 102,31 (1,74)	69,00 a 89,54 (81,19) (após reteste)	40,01 (100,03)	A
G	348,9 mg (- 4,5 a +3,8)	102,78 a 113,38 (2,96)	91,35 a 103,11 (96,98)	42,06 (105,15)	A
H	326,5 mg (-0,9 a 0,9)	99,14 a 107,88 (2,16)	93,91 a 98,81 (96,67)	40,85 (102,14)	A
I	304,9 mg (-4,8 a +3,7)	89,43 a 102,09 (3,95)	84,13 a 90,33 (87,70) (após reteste)	37,39 (93,48)	A
J	346,4 mg (-4,2 a +3,9)	89,82 a 101,24 (3,30)	88,25 a 96,05 (90,31)	39,16 (97,90)	A

Tabela 3. Resultados de controle de qualidade obtidos para determinação de peso, uniformidade de conteúdo (UC), teste de dissolução e doseamento para cápsulas gastro-resistentes contendo 40 mg de pantoprazol. ^a: resultados em desacordo que ocasionaram a reprovação (unidades fora da faixa); ^b: não demonstraram gastro-resistência no teste de desintegração.

gastro-resistência adequada com base nos resultados do teste de dissolução. Após o estágio ácido, os cromatogramas de todas estas amostras caracterizaram-se pela quase ausência de picos, no entanto, apresentaram pico principal característico do pantoprazol, com tempo de retenção de cerca de 2 min, após a etapa do estágio tamponado. Seus espectros UV correspondentes também foram coincidentes com o de pantoprazol referência. Na Fig. 3 (A1, B1) são apresentados os cromatogramas representativos para as cápsulas revestidas com Eudragit L100® (Farmácia B). Pelo exposto na Tabela 3, verifica-se que as cápsulas preenchidas com pellets industrializados fornecidas pelas Farmácias F, G, H, I e J cumpriram com as especificações propostas para o teste de dissolução.

Apesar do cumprimento da gastro-resistência para as cápsulas contendo grânulos manipulados e também revestidas com Eudragit L100® (Farmácia B), os resultados obtidos no teste de dissolução não foram satisfatórios. Isso porque o teor médio das doze unidades foi inferior a 80 % VR e 3 unidades apresentaram valores inferiores a 65 % VR. As amostras de cápsulas das Farmácias A (I e II) (revestidas com acetofalato de celulose), C (contendo grânulos manipulados com acetofalato de celulose), D (revestidas externamente com acetofalato de celulose), E (I e II) (revestidas externamente com formol e goma-laca, respectivamente) não apresentaram gastro-resistência adequada e, conseqüentemente, não cumpriram com o teste de dissolução. Os cromatogramas relativos aos dois estágios do

teste de dissolução para estas amostras mostraram perfis semelhantes, como exemplificado na Figura 3 (A2, B2) para a amostra I da Farmácia A. Nesses casos, constatou-se, após o estágio ácido (Fig. 3, A2) a ausência do pico do pantoprazol no tempo de retenção 2 min e o aparecimento de picos característicos da degradação ácida do pantoprazol (em cerca de 1,60; 2,65; 3,06; 3,20 min). Estas mesmas cápsulas, após serem submetidas ao estágio tamponado (Fig. 3, B2), apresentaram outros picos adicionais possivelmente de produtos de degradação, além daqueles já mencionados. Os tempos de retenção dos principais picos de degradação para as amostras I e II, da Farmácia A, foram cerca de 2,28 e 2,40 min, respectivamente. Para as amostras I e II, da Farmácia E, e da Farmácia D o tempo de retenção foi 2,40 min. Os espectros UV representativos dos picos em 2,28 e 2,40 min foram diferentes (resultados não mostrados) daquele espectro característico do pantoprazol (Fig. 2B).

O perfil cromatográfico das soluções das cápsulas contendo grânulos manipulados com acetofalato de celulose (Fig. 3, A3, B3) na Farmácia C foi diferente daquele das demais, prin-

cipalmente após o estágio ácido. Além disso, a falta de gastro-resistência foi confirmada pela ausência de pico no tempo de retenção em cerca de 2 min, característico de pantoprazol após o estágio tamponado.

Com base nos resultados do teste de dissolução, as cápsulas avaliadas podem ser agrupadas em duas categorias. Na primeira, estão as cápsulas que apresentaram gastro-resistência adequada, ou seja, aquelas contendo grânulos manipulados e revestidas com Eudragit L100® e aquelas preenchidas com pellets industrializados. No segundo grupo, estão as cápsulas que não apresentaram gastro-resistência adequada e, conseqüentemente, não cumpriram com o teste de dissolução. Essas cápsulas são aquelas que contêm grânulos manipulados com acetofalato de celulose, ou possuem revestimento externo de acetofalato de celulose, formol ou goma-laca. Estes dados sugerem que dentre os agentes de gastro-resistência empregados pelas farmácias magistrais, apenas o Eudragit L100® mostrou-se adequado para revestimento de cápsulas e obtenção de grânulos gastro-resistentes. Os resultados apresentados somente se aplicam às amostras estudadas, no entanto, surge uma preocupação, uma vez que muitos fármacos são manipulados na forma de cápsulas gastro-resistentes preparadas por meio de métodos alternativos⁴.

Dessa forma, ao disponibilizar um medicamento para o paciente os farmacêuticos devem estar seguros de que o mesmo cumpre com os requisitos de qualidade para o fim proposto, e que, diante da incerteza, não devem aviá-lo. Na resolução n° 67 de ANVISA¹⁶ que dispõe sobre as boas práticas de manipulação e em sua alteração, resolução n° 87 de ANVISA¹⁷, não se mencionam, especificamente, os testes necessários para a avaliação de qualidade de cápsulas gastro-resistentes obtidas em farmácias magistrais, o que requer uma revisão.

Posto que existem situações em que as especialidades farmacêuticas não apresentam o fármaco em doses adaptadas às necessidades do paciente ou, que o fármaco não exista na forma de pellets para manipulação, o correto desenvolvimento de formas farmacêuticas magistrais é essencial. Contudo, é importante que a sua qualidade seja assegurada por meio da realização de testes de controle de qualidade adequados e de registros dos resultados em relatórios. Essa prática, integrada a outros procedimentos para assegurar a qualidade dos produtos magistrais, foi consolidada por meio do primeiro ciclo do

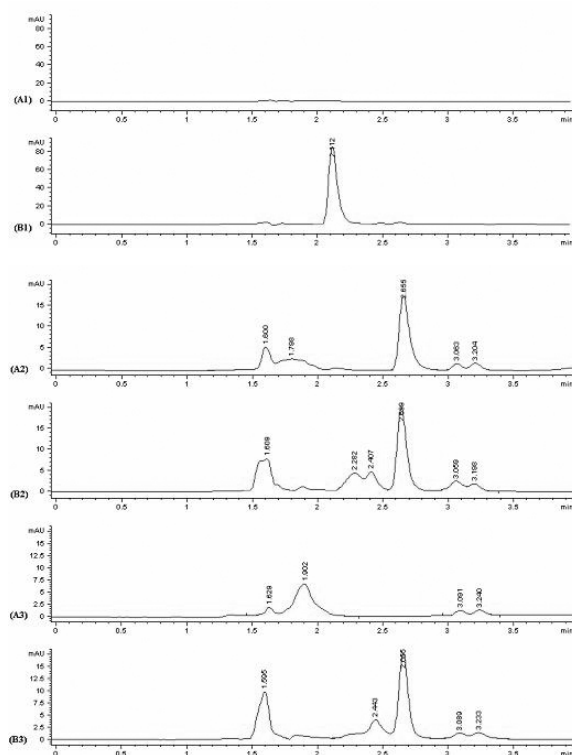


Figura 3. Cromatogramas obtidos após os estágios ácido (A1, A2, A3) e tamponado (B1, B2, B3) do teste de dissolução para as cápsulas de pantoprazol manipuladas pelas Farmácias B, AI e C, respectivamente.

SINAMM (Sistema Nacional de Aperfeiçoamento e Monitoramento Magistral) e que, atualmente, encontra-se em seu segundo ciclo.

Todas as farmácias magistrais participantes dessa pesquisa tiveram acesso tanto aos resultados gerais, quanto aos resultados de seu relatório específico referente à respectiva amostra de cápsulas enviada para a pesquisa. Orientações para o preenchimento das cápsulas com pellets comerciais adquiridos da indústria foram enviadas, até que novos estudos ou regulamentações apontem para resultados favoráveis à aplicação de métodos alternativos para a preparação de cápsulas gastro-resistentes.

Com base nos resultados pode-se concluir que a preparação de cápsulas utilizando pellets industrializados confere a gastro-resistência requerida, uma vez que 100% dos lotes analisados cumpriram com os requisitos do teste de dissolução. Ao contrário das amostras de cápsulas manipuladas nas farmácias, o problema mais grave verificado foi relacionado à falta de gastro-resistência, que ocorreu em 85,7% dos lotes manipulados por processos alternativos.

Esta pesquisa revela a necessidade de adequação do setor magistral, principalmente, em relação à manipulação de pantoprazol cápsulas gastro-resistentes. No entanto, é recomendável que estes estudos sejam estendidos a toda a classe de fármacos que necessitem de avaliação de gastro-resistência, de modo a evitar sua degradação antes de atingir o sítio de ação e garantir, assim, sua eficácia terapêutica.

Agradecimentos. Às farmácias magistrais que participaram deste projeto. À profa. Dra. Maria Auxiliadora Fontes Prado (FaFar/UFMG) pela proposição do mecanismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- O' Neil, M.J., A. Smith, P.E. Heckelman, J.R. Obenchain, J.A.R. Gallipeau & M.A. D'Arecca (2006) *"The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals"*. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, 14th. ed., pp. 1209-10.
- Korolkovas, A. & F.F. de A.C. França (2008) *"Dicionário terapêutico guanabara"*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 15 ed., p.10.7.
- Radi, A.J. (2003) *J. Pharmaceut. Biomed.* **33**: 687-92.
- Marques F.D., L.M.M. Campos, C.D. Vianna-Soares, Carmo & V.A.S. Carmo (2005) *Anfarmag.* **9**: 10-3.
- British Pharmacopoeia (2008) The Stationery Office, London, 2.
- Farmacopéia brasileira (2005) 4. Ed. Atheneu, São Paulo, pt 2.
- Marques F.D., C.D. Vianna-Soares, G.P. Lages & L.M.M. Campos (2008) *Rev. Bras. Farm.* **89**: 35-8.
- United States Pharmacopoeia (2008), 31st Ed, Ed United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 3788.
- European Pharmacopoeia (2008) *"Pantoprazole sodium sesquihydrate"* 6th Ed, Ed. Council of Europe, Strasbourg, v. 6.1, pp.3518-9.
- United States Pharmacopoeia (2009) *"Pantoprazole sodium"*, 32nd Ed, Ed. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, pp.3200-4.
- United States Pharmacopoeia (2009) *"Pantoprazole sodium delayed release tablets"*, 32nd Ed, Ed. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, pp.3202-3.
- Farmacopéia brasileira (1988) 4. Ed, Ed. Atheneu, São Paulo, pt.1.
- Farmacopéia brasileira (1996) 4. Ed, Ed. Atheneu, São Paulo, pt.2.
- United States Pharmacopoeia (2008) *"Lanzoprazole delayed release capsules"*, 31st Ed, Ed United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, p.2503.
- Marques F.D., C.D. Vianna-Soares, E.A. Nunan & L.M.M. Campos (2007) *J. Liq. Chromatogr. R.T.* **30**: 1833-43.
- ANVISA, D.O.U (2007) Diário Oficial da União, Poder Executivo, 09 de outubro de 2007. Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias.
- ANVISA, D.O.U (2008) Diário Oficial da União, Poder Executivo, 24 de novembro de 2008. Altera o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação em farmácias.