

Estudo da gastrorresistência induzida pelo formaldeído em cápsulas de gelatina dura contendo alendronato de sódio*

Resistant gastrointestinal study induced by formaldehyde in gelatin capsules with sodium alendronate

Michelle S. Creminácio¹, Bruno Valente², Talize Foppa³ & Marcos A. S. Silva⁴

RESUMO – 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. O alendronato de sódio (AS) faz parte da classe dos bifosfonatos e age inibindo a reabsorção óssea em idosos e consequentemente reduzem incidência de fraturas. Porém, o fármaco é irritante para a mucosa gástrica, enfatizando ainda que o paciente necessita administrá-lo com o estômago vazio para melhor eficácia. Assim, há 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 gastrorresistentes. Estas cápsulas devem resistir, sem alteração, à ação do suco gástrico, mas desagregar-se rapidamente no suco intestinal. O objetivo deste trabalho foi preparar cápsulas na concentração de 70 mg/cápsula de alendronato de sódio formuladas manualmente, utilizando duas metodologias diferentes. Foram analisados os resultados considerando o perfil de dissolução das formulações. Observou-se que as cápsulas revestidas mostraram bons resultados quanto à dissolução, em ambas as metodologias.

PALAVRAS-CHAVE – Alendronato de sódio, formulação, gastrorresistência.

SUMMARY – Resistant capsules to the gastrointestinal treatment are frequently used with diverse intentions. These capsules promote pharmacological and pharmacokinetic effectiveness of substances that are unstable, or irritating for the gastric mucosa. The alendronato of sodium is part of the classroom of the biphosphonats and acts inhibiting the bone absorption in aged and than they reduce incidence of breakings. However, the drug is irritating for the gastric mucosa, emphasizing still that the patient needs to manage it with the empty stomach for better effectiveness. Thus, it has necessity of if to use substances capable to protect the gastric way of the action it medicine and an alternative for the skillful sector is the manipulation of gastro-resistant capsules. These capsules must resist, without alteration, to the action of the gastric juice, but be disaggregated quickly in the intestinal juice. The objective of this work was to manually prepare capsules in the concentration of 70 mg/capsule of alendronato of sodium formuladas, using two different methodologies. The results had been analyzed considering the profile of dissolution of the formularizations. One observed that the coated capsules had shown good results how much to the dissolution, in both the methodologies.

KEYWORDS – Sodium alendronato, formiation, gastro-resistance.

INTRODUÇÃO

O alendronato de sódio é um fármaco pertencente a um grupo de compostos denominados de bisfosfonados. Essas substâncias apresentam em comum, dois grupos fosfóricos em sua estrutura molecular, possuindo grande afinidade pela matriz óssea humana e capacidade de inibir sua reabsorção. Por essa razão, são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios relacionados ao tecido ósseo, como é o caso da osteoporose, assim como, extensivamente manipulados, devido à uma redução no custo para os pa-

cientes (VOLPATO & RIBEIRO, 2005⁴). Porém, a absorção do fármaco é prejudicada na presença de alimentos, principalmente, o leite e seus derivados, sendo indicada sua administração em jejum. Esse fato pode ocasionar dor gástrica, esofagite e, possivelmente, dor óssea, razão pela qual se faz necessário que a cápsula possua revestimento gastrorresistente, possibilitando ao fármaco atingir sua ação terapêutica no local e de maneira adequada, causando os menores efeitos indesejáveis aos pacientes (KOROLKOVAS, 2005¹).

A grande barreira para a utilização de cápsulas

Recebido em 27/3/2008

*Universidade do Contestado, Universidade Federal de Santa Catarina

¹Aluna de Pós-Graduação em Farmácia Magistral da Universidade do Contestado.

²Mestrando do Curso de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

³Mestre em Farmácia pela UFSC e Professora de Pós-Graduação em Farmácia Magistral da Univ. do Contestado.

⁴Doutor em Farmácia pela Universidade de São Paulo (USP) e Professor da UFSC

gastroresistentes na área magistral, foi a sua aplicação e o seu controle de qualidade. Devido à necessidade das farmácias em obter um produto de resistência gástrica confiável, foram desenvolvidos diversos métodos e fórmulas e que nem sempre forneceram resultados muito seguros, fazendo com que a maioria das farmácias não utilize essa apresentação farmacêutica. Para o alendronato, a barreira é ainda maior devido ao fato do fármaco apresentar restrições para quantificação por metodologia mais simples, acarretando um elevado custo.

A utilização do método espectrofotométrico na determinação quantitativa de um fármaco pode ser muito conveniente em algumas situações, considerando-se a simplicidade, rapidez e baixo custo das análises. Porém, os compostos bisfosfonados possuem a desvantagem de não possuir grupos cromóforos em sua estrutura, o que inviabilizaria sua quantificação por essa metodologia. Entretanto, são capazes de atuar como quelantes de íons metálicos, devido à propriedade ligante conferida pelo grupamento hidroxila. Observando essa capacidade, OSTOVIĆ & cols. realizaram um estudo onde foi analisada a formação de um complexo cromóforo entre o alendronato e íons cúpricos (Cu^{2+}), possibilitando a leitura no espectrofotômetro (KULJANIN *et al.*, 2002²).

Sendo assim, o objetivo do trabalho foi avaliar a gastroresistência de cápsulas contendo alendronato de sódio, utilizando a formulação como metodologia para revestimento das cápsulas e, a espectrofotometria para doseamento do fármaco.

2. METODOLOGIA

2.1 Revestimento

Utilizaram-se duas metodologias de revestimento com a finalidade de comparação:

Técnica 1 - A formulação por imersão rápida, entre 15 e 20min., seguiu uma secagem a 37°C durante 30min., duas lavagens em álcool, sendo a primeira com etanol a 75% durante 15min e a segunda com etanol a 95%, durante 30min.; por fim, foram secas por 16h a 37°C (PRISTA *et al.*, 2002³).

Técnica 2 - Para a gastroresistência, as 12 cápsulas foram imersas por aproximadamente 8h na solução de formol 2,5% em álcool de cereais e imediatamente secas com auxílio de ar quente por 15min., ao fim dos quais, as cápsulas foram secas em estufa a 37°C por 6h, técnica essa utilizada por uma farmácia magistral do município de Caçador – Santa Catarina.

2.2 Cápsulas

Foram preparadas duas cápsulas: uma preenchida com 70mg de alendronato de sódio e a outra, com 240mg de amido, como excipiente, segundo a metodologia de pesagem individual, excluindo o teste de uniformidade de conteúdo. Após a preparação, avaliou-se o peso médio das cápsulas.

2.3 Dissolução

Foi utilizado um dissolutor da marca Varian, modelo VK 7000E, para a avaliação do perfil de dissolução das cápsulas contendo AS. As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopéia Americana USP 27, 2006⁵, utilizando o aparato 1 (cesta), 50 rpm a 37,5°C, cubas com 500mL de meio por 2h em

HCl 0,1N e 30min em tampão fosfato pH 6,8. O estudo foi realizado com 6 unidades de cada formulação. As concentrações foram aferidas em espectrofotômetro UV/VIS Varian, modelo Cary 50, nos comprimentos de onda de 264, 290, 300 e 310 nm.

2.4 Complexação com ferro

Uma solução de alendronato 5mM em ácido perclórico 2M foi usada como estoque. As soluções padrão de alendronato foram homogeneizadas com cloreto férrico, sendo que a solução final continha a proporção 1:1 (0,6mM alendronato e cloreto férrico)

2.5 Análise espectrofotométrica

Utilizou-se um espectrofotômetro Perkin Elmer lambda 5 UV-VIS.

A curva de calibração foi construída utilizando um padrão secundário do fármaco, seguindo as concentrações: 2,8,20,32,40 e 48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ complexadas como descrito no item 2.3. As leituras foram feitas após 2h em HCl 0,1 N e novas leituras após 30min em tampão fosfato pH 6,8 nos comprimentos de onda de 264,290,300 e 310 nm.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Espectro de absorção do complexo alendronato/ferro

Por comparação, o espectro de absorção das espécies reativas alendronato de sódio/ferro³⁺ é apresentado na **Figura 1**, notando-se que o fármaco isolado não absorve na região mencionada (**Figura 2**).

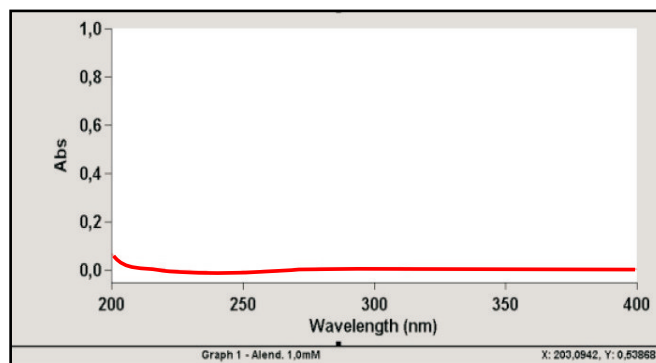


FIG. 1 - Espectro de absorção do alendronato isolado.

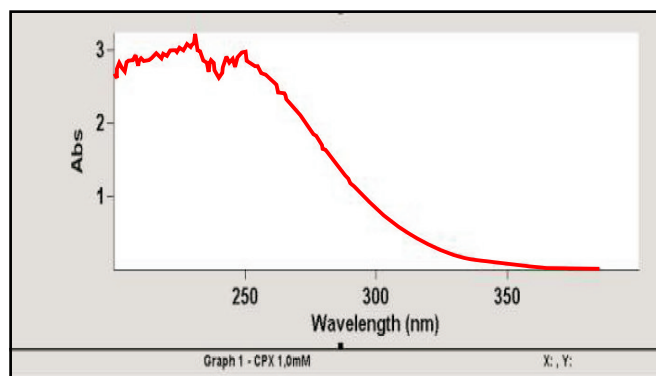


FIG. 2 - Espectro de absorção do complexo alendronato/ferro³⁺.

3.2 Validação

A possibilidade do uso de complexo para determinação quantitativa do alendronato em metodologia no

UV foi validada quanto aos parâmetros de linearidade, especificidade, LD, LQ, precisão, exatidão e robustez.

Na linearidade, obteve-se um r de 0,9991, indicando uma boa linearidade. O limite de detecção foi de 3µg/mL e de quantificação, de 8µg/mL. A exatidão encontrou uma porcentagem de recuperação de 98,61% ± 2,23. A precisão obteve um CV de 2,34%.

A robustez do método foi avaliada em diferentes concentrações das soluções de ácido perclórico, assim como, em diferentes tempos de mistura para a formação do complexo. Não houve interefência.

3.3 Dissolução

A Farmacopéia Americana institui que, para uma forma farmacêutica de liberação gastrorresistente no ensaio de dissolução, o fármaco não pode ser liberado em meio ácido durante um período de duas horas, e, permite liberação de não menos que 75% do fármaco em 30min em meio básico.

De acordo com a Tabela I pode-se concluir que, mesmo com uma porcentagem de liberação do fármaco em meio ácido, nota-se uma vertiginosa diferença quando a cápsula é posta em contato com o meio básico. Esses resultados são ilustrados também na Figura 3. Ainda, pode-se notar que as duas metodologias tiveram resultados muito próximos, o que demonstra similaridade da técnica utilizada pela farmácia pesquisada e a literatura.

TABELA I
Porcentagem de fármaco liberado nas técnicas de dissolução

Técnicas	Dissolução em meio ácido (porcentagem de fármaco liberado)	Dissolução em meio básico (porcentagem de fármaco liberado)
Revestimento 1	17 ± 0,33	98,65 ± 0,12
Revestimento 2	21 ± 0,52	101 ± 0,14

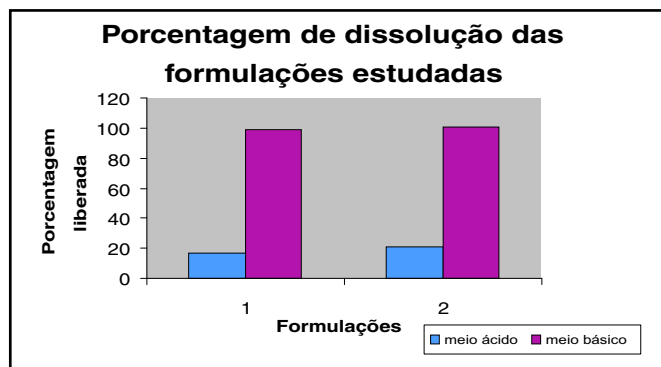


FIG. 3 - Porcentagem de dissolução das formulações estudadas, formulação 1 proposta pela literatura e formulação 2, usada em uma farmácia de manipulação do município de Caçador - SC.

4. CONCLUSÕES

Esses resultados são indicativos de que as farmácias de manipulação estão utilizando uma metodologia de revestimento eficaz em relação à funcionalidade proposta, mesmo com a pequena liberação em meio ácido que pode ser discutida como viés da dissolução.

Porém, ainda discute-se o uso do formol em manipulação devido ao seu alto poder de toxicidade, tanto ao manipulador, quanto ao paciente, visto que possui hoje no mercado, uma gama de alternativas disponíveis para o revestimento de cápsulas manipuladas. Um exemplo é o uso do acetofalato, já usado em manipulação em grandes centros como São Paulo, mas que ainda necessitam de estudos de adaptação e mais publicações nessa área.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico*. Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005/2006.
2. KULJANIN, J.; JANKOVIC, I.; NEDELJKOVIC, J.; PRSTOJEVIC, D & MARINKOVIC, V. Spectrophotometric determination of alendronate in pharmaceutical formulations via complex formation with Fe(III) ions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Yugoslavia, 2001.
3. PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R & LOBO, J.S. *Tecnologia Farmacêutica*. Volume I. 6ª ed. Fundação Calouste Gulbenkian. 2003.
4. RIBEIRO, A.F & VOLPATO, N.M. Alendronato de sódio: metodologias para análise quantitativa. Departamento de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciência e Saúde, Cidade Universitária, Rio de Janeiro: RJ. *Química Nova*. Volume 28. Numero 5. 2005.
5. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 26th ed., Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2003.

Autor correspondente
Talize Foppa
E-mail: talizefoppa@yahoo.com.br