

FARMACOTÉCNICA II

Prof.^a Caroline Deckmann Nicoletti

Elaboração:
Prof.^a Caroline Deckmann Nicoletti

Copyright © UNIASSELVI 2022

Revisão, Diagramação e Produção:
Equipe Desenvolvimento de Conteúdos EdTech
Centro Universitário Leonardo da Vinci – UNIASSELVI

Ficha catalográfica elaborada pela equipe Conteúdos EdTech UNIASSELVI

C397 CENTRO UNIVERSITÁRIO LEONARDO DA VINCI.

Núcleo de Educação a Distância. **NICOLETTI**, Caroline Deckmann.

Farmacotécnica II. Caroline Deckmann Nicoletti. Indaial - SC: UNIASSELVI, 2022.

239p.

ISBN 978-85-515-0600-4

ISBN Digital 978-85-515-0595-3

"Graduação - EaD".

1. Farmácia 2. Cosmética 3. Fármacos

Bibliotecário: João Vivaldo de Souza CRB- 9-1679

CDD 615

APRESENTAÇÃO

Acadêmico, bem-vindo ao Livro Didático da disciplina de Farmacotécnica II, que busca lhe ajudar a entender e a fixar os conteúdos pertinentes à disciplina.

Na Unidade 1, estudaremos as formas farmacêuticas sólidas, como pós, grânulos e produtos mais complexos, que, após passarem pelo processo de granulação, seguido de compressão, formarão comprimidos ou encapsulação, para a produção de cápsulas. No entanto, os processos não param por aqui; há, ainda, drágeas, comprimidos revestidos, de liberação entérica, controlada, prolongada etc. Conheceremos as substâncias que compõem essas formas farmacêuticas, suas definições e sua aplicabilidade. Por último, mas não menos importante, aprenderemos a promover o controle de qualidade dos produtos sólidos orais.

Em seguida, na Unidade 2, abarcaremos a cosmética. Iniciaremos com a fisiologia da pele e do cabelo e as diferenças conforme etnia, sexo, idade e localização anatômica. Diferenciaremos permeação, penetração e absorção, palavras usualmente utilizadas como sinônimas. A radiação UVA e UVB também será abarcada, com impactos sobre a pele. Observaremos princípios ativos e veículos de usos facial, corporal e capilar, com diferentes funções cosméticas. Por último, estudaremos a legislação e o registro de cosméticos.

Para concluir, na Unidade 3, elencaremos as formas farmacêuticas especiais, como fitocosméticos, biocosméticos, cosméticos veganos etc., bem como aprofundaremos o nosso conhecimento em sistemas de liberação de fármacos. Também veremos a nanotecnologia e outros sistemas de entrega de substâncias ativas, seja essa entrega feita na pele ou em órgãos-alvo. Ainda, acompanharemos os produtos biológicos e estéreis.

Ao fim deste livro didático, você estará apto a diferenciar e a compreender os processos de produção e de ação de cada um desses produtos abordados, sempre, dentro dos preceitos de boas práticas.

Bons estudos!

Prof.^a Caroline Deckmann Nicoletti

GIO



Olá, eu sou a Gio!

No livro didático, você encontrará blocos com informações adicionais – muitas vezes essenciais para o seu entendimento acadêmico como um todo. Eu ajudarei você a entender melhor o que são essas informações adicionais e por que você poderá se beneficiar ao fazer a leitura dessas informações durante o estudo do livro. Ela trará informações adicionais e outras fontes de conhecimento que complementam o assunto estudado em questão.

Na Educação a Distância, o livro impresso, entregue a todos os acadêmicos desde 2005, é o material-base da disciplina. A partir de 2021, além de nossos livros estarem com um novo visual – com um formato mais prático, que cabe na bolsa e facilita a leitura –, prepare-se para uma jornada também digital, em que você pode acompanhar os recursos adicionais disponibilizados através dos QR Codes ao longo deste livro. O conteúdo continua na íntegra, mas a estrutura interna foi aperfeiçoada com uma nova diagramação no texto, aproveitando ao máximo o espaço da página – o que também contribui para diminuir a extração de árvores para produção de folhas de papel, por exemplo.

Preocupados com o impacto de ações sobre o meio ambiente, apresentamos também este livro no formato digital. Portanto, acadêmico, agora você tem a possibilidade de estudar com versatilidade nas telas do celular, tablet ou computador.

Preparamos também um novo layout. Diante disso, você verá frequentemente o novo visual adquirido. Todos esses ajustes foram pensados a partir de relatos que recebemos nas pesquisas institucionais sobre os materiais impressos, para que você, nossa maior prioridade, possa continuar os seus estudos com um material atualizado e de qualidade.



QR CODE

Olá, acadêmico! Para melhorar a qualidade dos materiais ofertados a você – e dinamizar, ainda mais, os seus estudos –, nós disponibilizamos uma diversidade de QR Codes completamente gratuitos e que nunca expiram. O QR Code é um código que permite que você acesse um conteúdo interativo relacionado ao tema que você está estudando. Para utilizar essa ferramenta, acesse as lojas de aplicativos e baixe um leitor de QR Code. Depois, é só aproveitar essa facilidade para aprimorar os seus estudos.



ENADE

Acadêmico, você sabe o que é o Enade? O Enade é um dos meios avaliativos dos cursos superiores no sistema federal de educação superior. Todos os estudantes estão habilitados a participar do Enade (ingressantes e concluintes das áreas e cursos a serem avaliados). Diante disso, preparamos um conteúdo simples e objetivo para complementar a sua compreensão acerca do Enade. Confira, acessando o QR Code a seguir. Boa leitura!



LEMBRETE



Olá, acadêmico! Iniciamos agora mais uma disciplina e com ela um novo conhecimento.

Com o objetivo de enriquecer seu conhecimento, construímos, além do livro que está em suas mãos, uma rica trilha de aprendizagem, por meio dela você terá contato com o vídeo da disciplina, o objeto de aprendizagem, materiais complementares, entre outros, todos pensados e construídos na intenção de auxiliar seu crescimento.

Acesse o QR Code, que levará ao AVA, e veja as novidades que preparamos para seu estudo.

Conte conosco, estaremos juntos nesta caminhada!



SUMÁRIO

UNIDADE 1 – FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	1
TÓPICO 1 – FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS SIMPLES	3
1 INTRODUÇÃO	3
2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS SIMPLES	3
3 EXCIPIENTES	4
3.1 DILUENTES	5
3.2 AGLUTINANTES	6
3.2.1 Pasta de amido	7
3.2.2 Solução de gelatina	7
3.2.3 Soluções celulósicas	7
3.2.4 Polivinilpirrolidona (PVP)	8
3.3 LUBRIFICANTES	8
3.4 DESLIZANTES	9
3.5 DESINTEGRANTES	10
3.6 CORANTES	11
3.7 FLAVORIZANTES	12
4 PÓS E GRÂNULOS	12
4.1 PÓS	13
4.1.1 Tamanho de partícula	13
4.1.2 Cominuição	16
4.1.3 Mistura de pós	19
4.1.4 Pós como formas farmacêuticas	21
4.2 GRÂNULOS	24
4.2.1 Granulados efervescentes	26
RESUMO DO TÓPICO 1	28
AUTOATIVIDADE	29
TÓPICO 2 – FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS COMPLEXAS	31
1 INTRODUÇÃO	31
2 CÁPSULAS	31
2.1 CÁPSULA DE GELATINA DURA	32
2.1.1 Fabricação de cápsulas duras	33
2.1.2 Tamanhos das cápsulas	34
2.1.3 Preparo do pó de preenchimento de cápsulas de gelatina dura	36
2.2 CÁPSULA DE GELATINA MOLE	42
2.2.1 Uso de cápsulas de gelatina mole	42
2.2.2 Preparo de cápsulas de gelatina mole	43
2.3 REQUISITOS MÍNIMOS PARA CÁPSULAS	44
2.3.1 Adjuvantes	44
2.3.2 Embalagens para dispensação	44
2.3.3 Administração oral de formas de dosagem sólidas	44

3 COMPRIMIDOS	45
3.1 TIPOS DE COMPRIMIDOS	46
3.1.1 Comprimidos moldados ou triturados (<i>Tablet Triturates – TT</i>).....	46
3.1.2 Comprimido obtido por compressão (<i>Compressed Tablet – CT</i>).....	46
3.1.3 Comprimido obtido por múltiplas compressões (<i>Multiple Compressed Tablets – MCT</i>)	47
3.1.4 Comprimidos revestidos de açúcar (<i>Sugar-Coated Tablets – SCT</i>)	47
3.1.5 Comprimidos revestidos por película (<i>Film-Coated Tablets – FCT</i>).....	47
3.1.6 Comprimidos revestidos por gelatina (<i>Gelcap</i>).....	48
3.1.7 Comprimidos com revestimento entérico (<i>Enteric-Coated Tablets – ECT</i>)	48
3.1.8 Comprimidos bucais e sublinguais.....	48
3.1.9 Comprimidos mastigáveis.....	49
3.1.10 Comprimidos efervescentes.....	49
3.1.11 Comprimidos para solução (<i>Tablets for Solution – CTS</i>)	49
3.1.12 Comprimidos vaginais ou comprimidos de inserções	49
3.1.13 Comprimidos de Liberação Controlada (<i>Controlled-Release Tablets – CRT</i>).....	49
3.1.14 Comprimidos de liberação imediata	50
3.1.15 Comprimidos de desintegração ou dissolução instantânea	50
3.2 MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS	51
3.2.1 Granulação por via úmida.....	52
3.2.2 Técnica de granulação em etapa única.....	54
3.2.3 Granulação a seco.....	55
3.2.4 Compressão direta.....	56
RESUMO DO TÓPICO 2.....	59
AUTOATIVIDADE.....	60
 TÓPICO 3 – CONTROLE DE QUALIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS	
SÓLIDAS.....	63
1 INTRODUÇÃO	63
2 CONTROLE DE QUALIDADE DE PÓS	63
2.1 DETERMINAÇÃO DA GRANULOMETRIA DOS PÓS	63
2.2 EXECUÇÃO DA DETERMINAÇÃO DA GRANULOMETRIA DOS PÓS.....	65
3 CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS E COMPRIMIDOS	66
3.1 DETERMINAÇÃO DE PESO.....	66
3.2 DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA MECÂNICA EM COMPRIMIDOS.....	68
3.2.1 Teste de dureza.....	68
3.2.2 Teste de friabilidade.....	68
3.3 TESTES DE DESINTEGRAÇÃO.....	69
3.4 TESTE DE DISSOLUÇÃO	70
LEITURA COMPLEMENTAR	74
RESUMO DO TÓPICO 3.....	81
AUTOATIVIDADE.....	82
 REFERÊNCIAS.....	84

UNIDADE 2 – COSMÉTICA.....85

TÓPICO 1 – FISIOLOGIA DA PELE E DO CABELO E EFEITOS DA RADIAÇÃO NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO.....87

1 INTRODUÇÃO87

2 FISIOLOGIA DA PELE E DO CABELO87

2.1 PELE88

2.1.1 Epiderme88

2.1.2 Derme89

2.1.3 Hipoderme.....90

2.2 CABELO90

2.3 DIFERENÇAS ENTRE TIPOS DE PELE, ÉTNICAS, SEXOS, IDADES E LOCAIS.....92

2.3.1 Classificação dos tipos de peles.....93

2.3.2 Classificação em relação à questão étnica.....96

2.3.3 Classificação em relação ao sexo.....100

2.3.4 Classificação em relação à idade101

2.3.5 Classificação em relação ao local.....103

3 RADIAÇÃO UVA, UVB E ENVELHECIMENTO CUTÂNEO105

4 PRODUTOS FOTOPROTETORES109

4.1 PROTETORES SOLARES.....109

4.1.1 Protetores inorgânicos.....111

4.1.2 Protetores orgânicos.....112

RESUMO DO TÓPICO 1114

AUTOATIVIDADE115

TÓPICO 2 – VEÍCULOS E PRINCÍPIOS ATIVOS PARA A PELE E CABELO.....117

1 INTRODUÇÃO117

2 PERMEAÇÃO CUTÂNEA117

2.1 FISIOLOGIA DA PELE.....117

2.2 COMPOSIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA.....119

2.3 EFEITO DO VEÍCULO.....120

2.3.1 Entrega de ativos por meio do veículo.....120

2.3.2 Estratégias de formulação122

2.3.3 Mecanismos naturais de hidratação125

2.3.4 Mecanismos externos de hidratação128

3 PRODUTOS PARA A PELE E CABELO133

3.1 ATIVOS PARA MELHORIA IMEDIATA NA APARÊNCIA E TEXTURA DA PELE133

3.2 FORMULAÇÃO DE COSMECÊUTICOS EFICAZES PARA UMA POPULAÇÃO EM ENVELHECIMENTO.....134

3.3 PRODUTOS COSMÉTICOS PARA LIMPEZA, ESFOLIAÇÃO E TONIFICAÇÃO.....138

3.4 PRODUTOS COSMÉTICOS PARA LIPODISTROFIA GINOIDE E FLACIDEZ.....140

3.5 PRODUTOS PARA CABELO.....142

RESUMO DO TÓPICO 2.....146

AUTOATIVIDADE147

TÓPICO 3 – LEGISLAÇÃO COSMÉTICA	149
1 INTRODUÇÃO	149
2 LEGISLAÇÃO DE COSMÉTICOS SEGUNDO A ANVISA.....	149
3 CLASSIFICAÇÕES DOS PRODUTOS COSMÉTICOS	151
4 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE COSMÉTICOS	152
5 EMBALAGEM E ROTULAGEM DE COSMÉTICOS	153
LEITURA COMPLEMENTAR	155
RESUMO DO TÓPICO 3.....	163
AUTOATIVIDADE.....	164
REFERÊNCIAS.....	166

UNIDADE 3 – FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECIAIS..... 169

TÓPICO 1 – NOVOS TIPOS DE COSMÉTICOS.....	171
1 INTRODUÇÃO	171
2 NOVOS TIPOS DE PRODUTOS DE BELEZA	171
2.1 CONHECENDOS OS DIFERENTES TERMOS	172
2.1.1 Cosmético sustentável	172
3 BIOTECNOLOGIA EM PROL DOS NOVOS PRODUTOS DE BELEZA	177
4 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES EM RELAÇÃO AOS NOVOS TIPOS DE PRODUTOS DE BELEZA	178
RESUMO DO TÓPICO 1	180
AUTOATIVIDADE.....	181

TÓPICO 2 – SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	183
1 INTRODUÇÃO	183
2 NANOTECNOLOGIA.....	183
2.1 ENTREGA DE MEDICAMENTOS-ALVO.....	184
2.2 PRÓ-FÁRMACO	185
2.3 TRANSPORTADORES MACROMOLECULARES SOLÚVEIS.....	186
2.4 SISTEMAS DE TRANSPORTE DE PARTÍCULAS.....	187
2.4.1 Lipossomas	188
2.4.2 Nanoemulsão e microemulsão	190
2.4.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (<i>Solid Lipid Nanoparticles</i> – SLN)	191
2.4.4 Carreadores lipídicos nanoestruturados (<i>Nanostructured Lipid Carriers</i> – NLC)	191
2.4.5 Nanopartículas	191
3 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS	191
3.1 DESENHO DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE IFAs	192
3.1.1 Sistemas transdérmicos monolíticos	192
3.1.2 Sistemas transdérmicos controlados por membrana.....	193
3.1.3 Vantagens e desvantagens dos sistemas transdérmicos	194
3.1.4 Considerações clínicas gerais do uso de TDDS.....	195

4 MEDICAMENTOS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	196
4.1 REQUISITOS PARA UMA FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	199
4.2 TECNOLOGIAS DE LIBERAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS	200
4.3 EXIGÊNCIAS E RECOMENDAÇÕES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	206
4.4 CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS PARA USO DE FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	207
RESUMO DO TÓPICO 2.....	208
AUTOATIVIDADE.....	209
 TÓPICO 3 – PRODUTOS ESTÉREIS E PRODUTOS BIOLÓGICOS	 211
1 INTRODUÇÃO	211
2 PRODUTOS ESTÉREIS	211
2.1 INJETÁVEIS	212
2.1.1 Tipos oficiais de injetáveis.....	212
2.1.2 Vias de administração de injetáveis.....	213
2.2 SOLVENTES E VEÍCULOS ESTÉREIS.....	215
2.3 PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS	217
2.3.1 Exigências farmacêuticas.....	217
3 PRODUTOS BIOLÓGICOS	221
3.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	221
3.2 BIOTECNOLÓGICOS	222
3.3 IMUNOBIOLÓGICOS	226
LEITURA COMPLEMENTAR	228
RESUMO DO TÓPICO 3.....	234
AUTOATIVIDADE.....	235
 REFERÊNCIAS.....	 237

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

A partir do estudo desta unidade, você deverá ser capaz de:

- diferenciar pós e grânulos;
- conhecer os diferentes excipientes que são utilizados para compor os medicamentos sólidos;
- entender a diferença entre as vias para a obtenção de diversas formas farmacêuticas sólidas;
- compreender os aspectos industriais de produção de diferentes formas farmacêuticas sólidas;
- promover o controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas.

PLANO DE ESTUDOS

A cada tópico desta unidade, você encontrará autoatividades com o objetivo de reforçar o conteúdo apresentado.

TÓPICO 1 – FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS SIMPLES

TÓPICO 2 – FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS COMPLEXAS

TÓPICO 3 – CONTROLE DE QUALIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

CHAMADA

Preparado para ampliar seus conhecimentos? Respire e vamos em frente! Procure um ambiente que facilite a concentração, assim absorverá melhor as informações.





CONFIRA A TRILHA DA UNIDADE 1!

Acesse o
QR Code abaixo:



FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS SIMPLES

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos utilizados por via oral representam 90% das administrações terapêuticas de ação sistêmica. Entre esses medicamentos de uso oral, as formas farmacêuticas sólidas são as favoritas. Essa predileção ocorre desde a logística de transporte e passa pelas questões de estabilidade do produto e facilidade de administração de doses unitárias exatas.

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral compreendem uma vasta gama de produtos. Para a produção dessa diversidade de produtos, está agregada uma diversidade de processos. Há produtos simples, como pós e grânulos, que abordaremos no Tópico 1, que podem ser vendidos dessa forma (por exemplo, há pós em sachês ou em frascos), para reconstituição em nossos domicílios.

Quando pensamos em formas farmacêuticas sólidas, logo vem à mente cápsulas e comprimidos, porém, antes de conhecermos melhor esses produtos, precisamos entender quais são e como são produzidas as substâncias que os compõem e as premissas de boas práticas.

São consideradas formas farmacêuticas sólidas simples os pós e os grânulos, que podem ser vendidos e administrados dessa forma. Em nossos lares, eles podem ser utilizados para gerar soluções ou suspensões extemporâneas ou, ainda, para a produção de formas farmacêuticas sólidas complexas, como drágeas, comprimidos e cápsulas.

Bons estudos!

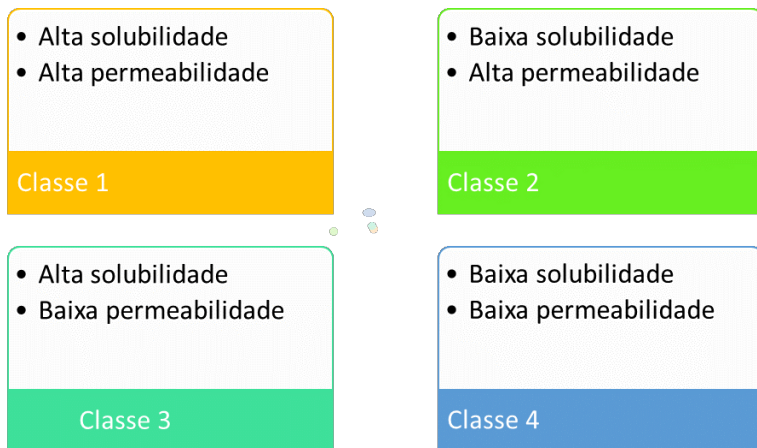
2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS SIMPLES

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são mais frequentemente administrados por via oral, por meio de formas farmacêuticas sólidas.

Para que os princípios ativos tenham efeito terapêutico desejável, é necessário que estejam biodisponíveis, e essa biodisponibilidade é influenciada pela solubilidade e pela permeabilidade, as quais são relativas à natureza físico-química. Para facilitar o entendimento, foi criado o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, que divide as

substâncias medicamentosas em quatro grupos (Figura 1), com base na solubilidade aquosa sob condições fisiológicas e na permeabilidade intestinal, que correlaciona a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo* dos fármacos (CRISTOFOLETTI *et al.*, 2013; KHADKA *et al.*, 2014; GOMES *et al.*, 2015).

FIGURA 1 – SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA



Fonte: adaptada de Haimhoffer *et al.* (2019)

Geralmente, a biodisponibilidade de princípios ativos das classes 2 e 4 é limitada pela taxa de dissolução; assim, o aumento dessa taxa pode ser considerado um ponto-chave para o incremento da biodisponibilidade dessa classe de princípios ativos. Essa melhoria pode ser alcançada por meio do uso de excipientes que favoreçam a solubilidade e/ou a permeabilidade do(s) princípio(s) ativo(s).

3 EXCIPIENTES

Métodos de produção para a fabricação de produtos farmacêuticos requerem a incorporação de outros materiais, além dos princípios ativos, denominados de excipientes. Os excipientes são imprescindíveis para: facilitar o manuseio na administração e na produção; melhorar a aparência física, a estabilidade e a eficácia; ajudar na entrega do medicamento à corrente sanguínea após a administração; e possibilitar a precisão da dose e a reprodutibilidade da preparação farmacêutica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Os excipientes, somados ao método empregado para a produção, têm demonstrado influenciar, potencialmente, a absorção e/ou a biodisponibilidade dos medicamentos. Além disso, as características físico-químicas das substâncias medicamentosas podem influenciar a biodisponibilidade fisiológica de formas farmacêuticas sólidas (FELTON, 2013).

Por muito tempo, os excipientes foram considerados substâncias inertes, sem ações farmacológicas e toxicológicas, mas, hoje, têm reconhecida a potencialidade de ocasionar efeitos indesejáveis.

Os excipientes utilizados em medicamentos são descritos como adjuvantes farmacêuticos, substâncias que auxiliam na garantia de segurança e qualidade do medicamento e estabelecem as características principais do produto.



ESTUDOS FUTUROS

Compressão e encapsulação são processos utilizados para a produção de comprimidos e cápsulas, respectivamente, os quais serão abordados, de maneira aprofundada, no Tópico 2 – Formas Farmacêuticas Sólidas Complexas.

3.1 DILUENTES

Adicionados para aumentar o volume e tornar um comprimido em tamanho prático e possível de produção, por meio de compressão, os pós podem ser colocados, de maneira prática e uniforme, dentro de invólucros de cápsulas (encapsuladas). Após, tomam volume para ser pegos pelos equipamentos dosadores ou adicionados a envelopes. Os diluentes utilizados para esse fim incluem fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, celulose, caulino, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó. Certos diluentes, como manitol, lactose, sorbitol, sacarose e inositol, quando presentes em quantidade suficiente, podem conferir propriedades a alguns comprimidos, que permitem a desintegração na boca pela mastigação. Esses comprimidos são, comumente, chamados de mastigáveis. Ao mastigá-los adequadamente preparados, desintegram-se, suavemente, a uma taxa aceitável. Têm sabor e toque agradáveis e não deixam um sabor desagradável na boca (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

Normalmente, utilizam-se uma, ou duas substâncias diluentes. A seleção se dá por motivos de custo e compatibilidade entre os demais adjuvantes e com o(s) princípio(s) ativo(s). Por exemplo, sais de cálcio não são recomendados para a produção de medicamentos à base de tetraciclina, pois o cálcio deve quelar o princípio ativo. Quando os princípios ativos têm baixa solubilidade em água, recomenda-se o uso de diluentes solúveis em água para minimizar os problemas de biodisponibilidade. Substâncias altamente adsorventes (por exemplo: bentonita e caulim) são evitadas na fabricação de comprimidos de princípios ativos com baixo índice terapêutico, como os glicosídeos cardíacos, ou os utilizados em pequenas doses, como os alcaloides e os estrogênios sintéticos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

Muitas substâncias são usadas para diferentes propósitos, mesmo dentro da mesma formulação – por exemplo, o amido de milho pode ser usado em forma de pasta, como aglutinante. Quando adicionado às formas farmacêuticas de suspensão, é um bom desintegrante. Mesmo que esses usos sejam para atingir objetivos opostos, algumas fórmulas de comprimidos usam amido de milho em ambos os sentidos.

Em algumas fórmulas de liberação controlada, o polímero hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é usado como auxiliar, para prolongar a liberação do comprimido, e como formador de filme, para revesti-lo.

Portanto, a maioria dos excipientes utilizados para a formulação de comprimidos e cápsulas tem muitos usos, sendo necessário um profundo conhecimento de propriedades e limitações para utilizá-los de forma racional.

3.2 AGLUTINANTES

São as substâncias usadas para conferir qualidades coesivas aos pós. Proporcionam coesão à formulação do comprimido, o que garante que ele permaneça intacto após a compressão, e melhoram as qualidades de fluxo livre pela formulação de grânulos de dureza e tamanho desejados. Os materiais, comumente usados como aglutinantes, incluem amido, gelatina e açúcares, como sacarose, glicose, dextrose, melaço e lactose. As gomas naturais e sintéticas que têm sido usadas englobam acácia, alginato de sódio, extrato de musgo irlandês, goma ghatti, mucilagem de cascas de isapol, carboximetilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, silicato de alumínio magnésio e arabinogalactan de lariço. Outros agentes considerados aglutinantes, em determinadas circunstâncias, são polietilenoglicol, etilcelulose, ceras, água e álcool. Aglutinantes sintéticos, como polivinilpirrolidona e HPMC, estão se tornando mais populares. A quantidade de aglutinante utilizada tem uma influência considerável nas características dos comprimidos. O uso de muito aglutinante ou de um muito forte faz um comprimido duro, que não se desintegra facilmente e causa desgaste excessivo de punções e matrizes. Materiais que não possuem qualidades coesivas próprias requerem um aglutinante mais forte quando comparado àqueles com essas qualidades. Álcool e água não são aglutinantes, no verdadeiro sentido da palavra, mas, devido às ações solventes em alguns ingredientes, como lactose, amido e celulose, transformam o material pó em grânulos, e a umidade residual retida permite a aderência dos materiais ao comprimido.

Os aglutinantes são usados em solução e em forma seca, a depender das demais substâncias da formulação e do modo de preparo. No entanto, a mesma quantidade de aglutinante em solução é mais eficaz do que se fosse disperso na forma seca e umedecido com o solvente, pois, nesse procedimento, o agente aglutinante não é tão eficaz em atingir e molhar cada uma das partículas dentro da massa de pós. Cada uma das partículas, em uma mistura de pó, tem um revestimento de ar adsorvido na superfície, e é esse filme que deve ser penetrado antes que os pós possam ser umedecidos pela solução aglutinante. Após a molhagem, é necessário um certo período para dissolver,

completamente, o aglutinante e torná-lo disponível para uso. Uma vez que os pós diferem em relação à facilidade com a qual podem ser molhados e à taxa de solubilização, é preferível incorporar o agente aglutinante em solução. Por essa técnica, muitas vezes, é possível obter uma ligação eficaz com uma concentração mais baixa de aglutinante (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

3.2.1 Pasta de amido

O amido de milho é, amplamente, utilizado como aglutinante. A concentração pode variar de 10 a 20%. Em geral, é preparado como deve ser usado. Dispersa-se amido de milho em água purificada fria, suficiente para fazer uma suspensão de 5 a 10% (p/p), e é aquecido em banho-maria, com agitação contínua, até formar uma pasta translúcida. Observa-se que, durante a formação da pasta, nem todo o amido é hidrolisado. A pasta de amido não é apenas útil como aglutinante, mas, também, como um método para incorporar algum desintegrante dentro dos grânulos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

3.2.2 Solução de gelatina

A gelatina é usada em solução de 10 a 20%. As soluções de gelatina devem ser preparadas na hora, conforme necessário, e usadas enquanto estiverem quentes, pois solidificam ao resfriar. A gelatina é adicionada à água purificada fria e deixada em repouso, até que seja hidratada. Em seguida, é aquecida em banho-maria, para dissolver, e a solução é completada até o volume final, com base em peso, para obter a concentração desejada.

3.2.3 Soluções celulósicas

Vários produtos celulósicos têm sido usados como aglutinantes em forma de solução. A HPMC tem sido amplamente utilizada com esse objetivo. Típica de vários produtos celulósicos, a HPMC é mais solúvel em água fria que em água quente, embora seja mais dispersível em água quente que fria. Assim, para obter um gel bom, liso e livre de grumos, é necessário adicionar a HPMC em água quente, quase fervente, e, sob agitação, resfriar a mistura o mais rápido possível, à temperatura mais baixa. Outros celulósicos solúveis em água, como hidroxietilcelulose (HEC) e hidroxipropilcelulose (HPC), têm sido usados com sucesso, em solução, como aglutinantes. Nem todos os celulósicos são solúveis em água. A etilcelulose pode ser usada de forma eficaz, quando dissolvida em álcool, ou como um aglutinante seco, que, depois, é umedecido com álcool. É usada como aglutinante para materiais sensíveis à umidade (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

3.2.4 Polivinilpirrolidona (PVP)

A polivinilpirrolidona pode ser usada como solução aquosa ou alcoólica, versatilidade que aumentou a popularidade dela. A concentração mínima é de 2%, porém pode variar consideravelmente.

Deve-se notar que as soluções de aglutinantes são, geralmente, feitas em peso, em vez de volume, a fim de permitir que o formulador determine o peso dos sólidos adicionados à granulação do comprimido na solução de aglutinantes, pois estes se tornam parte do peso total da granulação e devem ser levados em conta para a determinação do peso do comprimido, que contém a quantidade indicada de princípio(s) ativo(s). Como pôde ser visto pelos aglutinantes citados, a maioria dos modernos, usados em solução, são poliméricos. Por isso, a vazão ou a espalhabilidade dessas soluções, torna-se importante ao ser selecionado o equipamento de granulação adequado. A reologia de soluções poliméricas é um assunto encantador, por si só, e deve ser considerada para esses materiais (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

3.3 LUBRIFICANTES

Os lubrificantes têm várias funções para a fabricação de comprimidos. Eles evitam a adesão do material do comprimido às superfícies das matrizes e das punções, reduzem o atrito entre as partículas, facilitam a ejeção dos comprimidos da cavidade da matriz e podem melhorar a taxa de fluxo de granulação do comprimido. Os lubrificantes, comumente, usados incluem talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, behenato de glicerila, óleos vegetais hidrogenados e polietilenoglicol (PEG). A maioria dos lubrificantes, com exceção do talco, é usada em concentrações abaixo de 1%. Quando usado sozinho, o talco pode exigir concentrações de até 5%. Os lubrificantes são, na maioria dos casos, materiais hidrofóbicos. A má seleção ou o uso de quantidades excessivas podem gerar a impermeabilização da mistura de pós e, conseqüentemente, de comprimidos, com uma má desintegração de um comprimido e/ou uma dissolução retardada do princípio ativo. A adição do lubrificante adequado é altamente desejável se o material a ser comprimido tender a aderir a punções e matrizes. Imediatamente após a compressão, a maioria das pastilhas tem tendência de se expandir, de se ligar e de grudar na lateral do molde. A escolha do lubrificante adequado supera isso de forma eficaz (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O método de adição de um lubrificante a uma granulação é importante para que o material desempenhe a função dele satisfatoriamente. O lubrificante deve ser dividido finamente e passar por um pano de nylon de 60 a 100 mesh sobre a granulação. Depois de adicionado o lubrificante, a granulação é misturada suavemente, para distribuí-lo sem revestir as partículas ou dividi-las em partículas mais finas (FELTON, 2013).

Algumas pesquisas concluíram que a ordem de mistura de lubrificantes e outros excipientes pode ter um efeito profundo no desempenho da forma farmacêutica final. Assim, a atenção ao próprio processo de mistura é tão importante quanto a seleção dos materiais lubrificantes. Essas variáveis do processo podem ser vistas pela mistura prolongada de um lubrificante em uma granulação. O excesso de lubrificantes pode afetar a dureza, o tempo de desintegração e o desempenho de dissolução dos comprimidos (FELTON, 2013).

A quantidade de lubrificante varia de 0,1 até 5%. Os lubrificantes são adicionados aos agentes de granulação em forma de suspensões ou emulsões. Essa técnica serve para reduzir o número de procedimentos operacionais e o tempo de processamento. Assim, ao ser selecionado um lubrificante, uma devida atenção deve ser dada à compatibilidade dele com o fármaco. Por exemplo, talcos diferentes variam, significativamente, a estabilidade do ácido acetilsalicílico. Quando há um alto teor de cálcio e uma grande perda na ignição, ocorre, também, uma forte decomposição do princípio ativo. A estabilidade dos comprimidos de ácido acetilsalicílico diminui ao ser associado a lubrificantes, na seguinte ordem: óleo vegetal hidrogenado, ácido esteárico, talco e estearato de alumínio (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

O principal problema, na preparação de um comprimido solúvel em água, é a seleção de um lubrificante adequado. Lubrificantes solúveis, relatados como eficazes, incluem benzoato de sódio, uma mistura de benzoato de sódio e acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina e PEG 4000. No entanto, sabe-se que, nas formulações usadas para preparar comprimidos solúveis em água, podem representar desafios entre eficiência de compressão e solubilidade em água. Embora o estearato de magnésio seja um dos lubrificantes mais utilizados, as propriedades hidrofóbicas dele podem retardar a desintegração e a dissolução. Para superar essas características de impermeabilização, o lauril sulfato de sódio, às vezes, é incluído. Um composto que possui as propriedades lubrificantes do estearato de magnésio, sem desvantagem, é o lauril sulfato de magnésio. No entanto, a segurança dele, para uso em produtos farmacêuticos, não foi estabelecida (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

3.4 DESLIZANTES

Um deslizante é uma substância que melhora as características de fluxo de uma mistura de pós. Esses materiais sempre são adicionados no estado seco, imediatamente, antes da compressão. O dióxido de silício coloidal (Aerosil®) é o deslizante mais usado, em concentrações de 1% ou menos. O talco (sem amianto) também é frequente, e pode servir ao duplo propósito de lubrificante deslizante. É, especialmente, importante otimizar a ordem de adição e o processo de mistura desses materiais, para maximizar o efeito e garantir que a influência, no(s) lubrificante(s), seja minimizada (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

3.5 DESINTEGRANTES

Trata-se de uma substância, ou de uma mistura de substâncias adicionadas a um comprimido, a fim de facilitar a quebra, ou a desintegração, após a administração. O(s) princípio(s) ativo(s) deve(m) ser liberado(s) da matriz do comprimido, de forma a permitir uma rápida dissolução. Amidos, argilas, celuloses, alginas, gomas e polímeros reticulados são substâncias utilizadas como desintegrantes. Entre eles, os mais antigos e, ainda, os mais populares, são os amidos de milho e de batata.

O amido tem grande afinidade com a água e incha quando umedecido, o que facilita a ruptura da matriz do comprimido. Somada a esse mecanismo, há a ação capilar, promovida pela forma esférica dos grãos de amido, o que aumenta a porosidade do comprimido. Sugere-se o uso do amido a 5%, mas, se for desejada uma desintegração ainda mais rápida, essa quantidade pode ser aumentada para 10% ou 15%. Quando o efeito de desintegração é desejado, os amidos são adicionados às misturas em pó no estado seco (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

Um grupo de materiais, conhecido como “superdesintegrantes”, ganhou popularidade. Utilizados em concentrações de 1 a 4%, são muito eficazes. Croscarmelose, crospovidona e amidoglicolato de sódio representam exemplos de uma celulose reticulada, um polímero reticulado e um amido reticulado, respectivamente. O amidoglicolato de sódio incha de 7 a 12 vezes em menos de 30 segundos. A croscarmelose incha de 4 a 8 vezes em menos de 10 segundos. O amido incha, igualmente, em todas as três dimensões, já a celulose apenas em duas, o que deixa o comprimento da fibra, essencialmente, o mesmo. Postula-se que a taxa, a força e a extensão do inchaço desempenham um papel importante naqueles desintegrantes que funcionam por inchaço. O PVP reticulado incha pouco, mas retorna aos limites originais rapidamente, logo após a compressão. A absorção ou a ação capilar também são postuladas como fatores importantes para a capacidade de função da PVP reticulada (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

Além dos amidos, grandes variedades de materiais têm sido usadas e relatadas como eficazes como desintegrantes. Esse grupo inclui silicato de alumínio magnésio (VEEGUM® HV), metilcelulose, ágar, bentonita, celulose, esponja natural, resinas de troca catiônica, ácido algínico, goma guar, polpa cítrica e carboximetilcelulose. O lauril sulfato de sódio, em combinação com o amido, também demonstrou ser um desintegrante eficaz. Em alguns casos, a aparente eficácia dos surfactantes, a fim de melhorarem a desintegração do comprimido, é devido a um aumento na taxa de umedecimento.

O agente desintegrante é, geralmente, misturado com ingredientes ativos e diluentes após a granulação. Em alguns casos, pode ser vantajoso dividir o desintegrante em duas porções: uma parte é adicionada à fórmula em pó, antes da granulação, e a restante é misturada com o lubrificante e adicionada antes da compressão. Incorporado dessa maneira, o desintegrante tem um duplo propósito: a porção adicionada ao lubrificante quebra rapidamente o comprimido em grânulos, e o desintegrante misturado com o(s) princípio(s) ativo(s) desintegra os grânulos em partículas menores.

Outros fatores, além da presença de desintegrantes, podem afetar, significativamente, o tempo de desintegração de comprimidos, como o aglutinante, a dureza do comprimido e o lubrificante demonstraram. Assim, quando o formulador se depara com um problema relativo à desintegração de um comprimido, a resposta pode não estar apenas na seleção e na quantidade do agente desintegrante. A evolução de dióxido de carbono também é uma maneira eficaz de causar a desintegração de comprimidos. Comprimidos com uma mistura de bicarbonato de sódio e um acidulante, como ácido tartárico ou cítrico, efervesce quando adicionados à água. Ácido suficiente é adicionado para produzir uma reação neutra ou, levemente, ácida quando a desintegração em água é rápida e completa (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

Uma desvantagem do uso do tipo de desintegrador efervescente é que tais comprimidos devem ser mantidos em uma atmosfera seca, o tempo todo, durante a fabricação, o armazenamento e a embalagem. Comprimidos solúveis e efervescentes são uma forma popular de dispensar alguns princípios ativos, como o ácido acetilsalicílico.

3.6 CORANTES

As cores, em medicamentos, têm funções que vão além da estética. A cor auxilia o fabricante no controle de um produto durante a preparação, além de servir como meio de identificação ao usuário. A diversidade de uso de cores, em formas farmacêuticas, possibilita uma categoria importante para um código de identificação, desenvolvido para estabelecer a identidade de um produto desconhecido em situações decorrentes de intoxicação, por exemplo. Todos os corantes usados em produtos farmacêuticos devem ser aprovados e certificados pelos órgãos competentes, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil. Cada país tem a própria lista de corantes aprovados, e os formuladores devem considerar isso ao projetar produtos para o mercado internacional. Qualquer um dos corantes solúveis em água aprovados, certificados, misturas deles, ou lacas correspondentes, pode ser usado para colorir medicamentos. Uma laca de cor é a combinação, por adsorção, de um corante solúvel em água a um óxido hidratado de um metal pesado, o que gera uma forma insolúvel de corante. Os corantes disponíveis não atendem a todos os critérios exigidos para os corantes farmacêuticos ideais. A fotossensibilidade de vários comumente usados tem sido investigada. Uma abordagem para melhorar a fotoestabilidade de corantes tem sido o uso de produtos químicos absorventes de ultravioleta nas formulações de comprimidos com os corantes (FELTON, 2013).

O método mais comum de adição de cor a uma formulação de comprimido é dissolver o corante na solução antes do processo de granulação, mas também é possível adsorver o corante em amido ou sulfato de cálcio de solução aquosa. O pó resultante é seco e misturado com os outros ingredientes. Se lacas insolúveis são usadas, podem ser misturadas com os outros ingredientes secos. Frequentemente, durante a secagem, as cores, em granulações úmidas, migram, o que gera uma distribuição desigual da cor na granulação. Após a compressão, os comprimidos apresentam um aspecto manchado,

devido à distribuição desigual da cor. A migração de cores pode ser reduzida ao ser secada a granulação, lentamente, a baixas temperaturas, e agitada enquanto está ficando seca. A afinidade de vários corantes certificados, solúveis em água e aniônicos para amidos naturais, ajuda na prevenção da migração de cores. Outros aditivos demonstraram atuar como inibidores da migração de corantes: tragacanto (1%), acácia (3%), atapulgita (5%) e talco (7%). Ao serem usadas lacas de corante, evita-se o problema de migração de cor, uma vez que são insolúveis. A prevenção de manchas também pode ser auxiliada pelo uso de lubrificantes e outros aditivos coloridos, de forma semelhante à granulação antes do uso. O problema se torna mais pronunciado à medida que a concentração de corantes aumenta. A mancha de cor é uma característica indesejável comum a muitos comprimidos comerciais (FELTON, 2013).

3.7 FLAVORIZANTES

Além da doçura, que pode ser proporcionada pelo diluente do comprimido mastigável (por exemplo, manitol ou lactose), ou veículo, em soluções e suspensões (como xarope simples em diferentes proporções), podem ser incluídos agentes flavorizantes artificiais. Antigamente, os ciclamatos, sozinhos ou em combinação com a sacarina, eram amplamente utilizados. Com a proibição dos ciclamatos e o status indefinido da sacarina, novos adoçantes naturais estão sendo buscados. O aspartame tem encontrado aplicações em formulações farmacêuticas. Os adoçantes, além dos açúcares, têm a vantagem de reduzir o volume a granel, considerada a quantidade de sacarose necessária para produzir o mesmo grau de doçura. Presentes em pequenas quantidades, não afetam, marcadamente, as características físicas da granulação do comprimido.

4 PÓS E GRÂNULOS

As aplicações de pó e grânulos são imensas, como alimentos, cosméticos, produtos químicos e muitos outros campos fundamentais, particularmente, de produtos farmacêuticos. A maioria dos IFAs e insumos farmacêuticos inativos (excipientes) ocorre no estado sólido, como pós amorfos ou como cristais de várias estruturas morfológicas. Além disso, são administrados com formas farmacêuticas sólidas, preparadas por processamento e formação de pós.

O termo “pó” pode ser usado para descrever a forma física de um material (uma substância seca composta por partículas finamente divididas) ou um tipo de preparação farmacêutica (pó medicamentoso destinado a uso interno – pó oral – ou externo – pó tópico).

Os grânulos são aglomerados preparados de materiais em pó. Podem ser usados pelo valor medicinal do conteúdo ou para fins farmacêuticos, como na fabricação de comprimidos, conforme descrito mais adiante.

4.1 PÓS

Embora o uso de pós medicamentosos, na terapêutica, seja limitado, o uso de substâncias em pó, para a preparação de outras formas farmacêuticas, é extenso. Por exemplo, drogas em pó podem ser misturadas a outros ingredientes farmacêuticos para fabricar formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas. Podem ser dissolvidos ou suspensos em solventes ou veículos líquidos, para fazer várias formas de dosagem líquidas, ou incorporados em bases semissólidas, para a preparação de pomadas e cremes medicamentosos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Um pó é definido como uma substância sólida e seca. Consiste em um grande número de partículas finamente divididas, que variam de extremamente grossos, com cerca de 10 mm (1 cm) de diâmetro, a muito finos, próximos à dimensão coloidal, de 1 µm ou menos. Normalmente, são obtidos por esmagamento, moagem ou fragmentação (BRASIL, 2010).

Os pós têm uma grande área de superfície específica e energia livre de superfície. Portanto, exibem algumas propriedades físicas e químicas. Algumas das propriedades relacionadas a produtos farmacêuticos, como tamanho de partícula, forma, área superficial, densidade, porosidade, fluidez, influenciam a formação, a embalagem e o processamento de uma variedade de formas de dosagem, grânulos, comprimidos, cápsulas, suspensões etc. Além disso, a solubilidade e a biodisponibilidade de uma formulação de medicamento também podem ser afetadas por algumas características básicas dos pós.

Em resumo, os pós são fundamentais para a indústria farmacêutica, com um impacto significativo para o desenvolvimento, a fabricação, o controle de qualidade e a embalagem de uma variedade de formas farmacêuticas, com a inclusão de comprimidos, cápsulas, grânulos, suspensões, microcápsulas, microesferas e inaladores de pó seco.

4.1.1 Tamanho de partícula

O tamanho de partícula é uma propriedade básica de um pó, é essencial para a tecnologia dele e para o delineamento da forma de dosagem. Partículas com diferentes tamanhos e distribuições de tamanhos exibem comportamentos diferentes. Por exemplo, partículas menores têm uma área maior de superfície específica e densidade aparente, porosidade, fluidez e solubilidade diferem, significativamente, das maiores.

- Definição e expressão do tamanho de partícula

O tamanho de partícula, normalmente expresso como diâmetro de partícula, é essencial para caracterizar pós. Além disso, pós preparados com métodos diferentes e, até mesmo, pelo mesmo método podem variar muito de tamanho e forma. O tamanho de uma única partícula, com uma forma esférica ou cúbica comum, pode ser expresso

pelo diâmetro de uma esfera ou pelo comprimento de um lado do cubo. No entanto, a maioria das partículas, em um pó, não são esféricas e regulares. À medida que a forma da partícula se torna mais irregular, expressar o tamanho de uma partícula individual é ainda mais difícil.

IMPORTANTE

Antes, precisamos nos lembrar de algumas conversões de unidades de medidas para que, assim, possamos ter uma ideia da dimensão das partículas que estamos estudando (Quadro 1).

QUADRO 1 – CONVERSÕES DAS UNIDADES DE MEDIDA MÚLTIPLAS DO METRO (m)

Base	Submúltiplos				
	×10	×10	×10	×1000	×1000
	↔	↔	↔	↔	↔
m	dm	cm	mm	µm	nm
	↔	↔	↔	↔	↔
	÷10	÷10	÷10	÷1000	÷1000
Exemplo: 1 m	10 dm	100 cm	1000 mm	1000000 µm	1000000000 nm

Fonte: a autora



Existem vários métodos para a determinação do tamanho de partícula, como (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013):

- Microscopia: mensura partículas de 0,2 µm. Normalmente, utiliza-se uma grade calibrada ao fundo e a imagem da grade é projetada junto ao objeto.
- Taxa de sedimentação: mensura partículas de 0,8 a 300 µm. O tamanho das partículas é acurado por meio da velocidade do assentamento das partículas em um meio líquido, gravitacional ou centrífugo. É calculado por meio da lei de Stokes.
- Espalhamento de luz dinâmico (DLS): quando uma partícula é iluminada por uma fonte de luz, como um laser, ela irá espalhar luz em todas as direções. A técnica de DLS consiste na análise das flutuações de intensidade da luz espalhada em um determinado ângulo. Essa análise fornece informações sobre o movimento da partícula (movimento browniano), o qual é a causa das flutuações da intensidade. Partículas pequenas se movimentam mais rápido e causam maior flutuação na intensidade de luz espalhada do que partículas grandes. Dessa forma, o equipamento mensura partículas de até 1 nanômetro.
- Holografia a laser: mensura partículas de 1,4 a 100 µm. Um laser pulsante é disparado através de uma nuvem de partículas aerossolizadas e fotografado em 3D, com uma câmera holográfica, o que permite a visualização e a medição das partículas.

- Impacto em cascata: uma partícula é carregada por uma corrente de ar que atinge uma superfície no caminho, desde que a inércia seja suficiente para superar a força de arrasto que tende a mantê-la na corrente de ar. Desse modo, as partículas são separadas em várias faixas de tamanho, o que aumenta, sucessivamente, a velocidade da corrente de ar, com a qual estão sendo carregadas.
- Tamisação ou granulometria: mensura partículas de 40 μm a menos de 1 cm. As partículas de pó, submetidas a uma agitação mecânica, atravessam uma série de tamises de tamanho conhecido e, sucessivamente, menor. O pó que é retido em cada tamis é avaliado.

A maioria dos analisadores de tamanho de partículas comerciais é automatizada e ligada a computadores, para o processamento de dados, a análise de distribuição e a impressão dos resultados obtidos.

A partir do procedimento de determinação da granulometria dos pós, método descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), o grau de divisão, ou granulometria, é expresso pela abertura nominal da malha do tamis utilizado. São utilizadas as seguintes descrições para os pós: pó grosso; moderadamente grosso; semifino; fino; e finíssimo.



ESTUDOS FUTUROS

A determinação da granulometria de pós é feita pelo processo descrito no Tópico 3 – Controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas.

A granulometria também é um método muito útil e simples para promover a separação, com as vantagens de baixo custo e facilidade de operação.

As partículas de pó, normalmente, estão situadas na faixa de tamanho de tamis de 4 a 12, o que corresponde a 4,5 a 1,68 mm, embora existam relatos de uso de pós para a fabricação de comprimidos que ficaram retidos nos tamises de 12 a 20 (1,68 mm a 850 μm) (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O objetivo da prática de granulometria em farmácia é obter dados quantitativos de tamanho, distribuição e formas das partículas dos insumos farmacêuticos e dos excipientes a serem utilizados em formulações farmacêuticas. Podem ocorrer diferenças importantes quanto ao tamanho de partícula, morfologia de cristal ou característica do pó quando amorfo para cada substância de mesmo nome. O tamanho da partícula pode interferir nos seguintes fatores:

- A micronização, normalmente, aumenta a velocidade de dissolução do fármaco e a biodisponibilidade.
- Partículas em suspensões são destinadas a não se dissolver, mas estar, uniformemente, dispersas em um veículo líquido ou semissólido. Nesse caso, desejam-se partículas de, aproximadamente, 0,5 a 10 μm .
- Distribuição uniforme do insumo farmacêutico ativo em uma mistura em pó ou em alguma forma farmacêutica sólida.
- Insumos farmacêuticos ativos, destinados à inalação para deposição profunda nas vias respiratórias trato (deverão ter um tamanho de 1 a 5 μm).
- Aspereza de partículas sólidas em pomadas e cremes dermatológicos ou preparações oftálmicas (deverão ter um tamanho de 50 a 100 μm).

A redução do tamanho de partículas aumenta o número de fragmentos e, por consequência, o total da área superficial.

4.1.2 Cominuição

A cominuição é definida como um processo que quebra partículas sólidas maiores em partículas menores, por aplicação de forças mecânicas.

Os objetivos da cominuição incluem:

1. Redução do tamanho das partículas do IFA, para aumentar a área de superfície e melhorar a biodisponibilidade.
2. Alteração do fluxo de pó, para promover a melhoria da eficiência da mistura de diferentes IFAs e reduzir a propensão à irritação do pó.
3. Aceleração da taxa de dissolução do pó.
4. Facilitação, ainda mais, da formulação de pó em várias formas farmacêuticas (suspensões, comprimidos e cápsulas).

Em geral, o mecanismo fundamental de cominuição de pó é pelo emprego de forças mecânicas externas para diminuir as forças de coesão entre as partículas de pó que levam a uma redução de tamanho e ao aumento da área de superfície.

A cominuição consiste em uma variedade de operações, como cortar, picar, triturar, moer e fresagem, e depende do tipo de equipamento selecionado. A escolha do equipamento é determinada pelas propriedades do pó sólido, como o tamanho de partícula inicial e o tamanho desejado alcançado após a redução de tamanho.

Existem alguns métodos diferentes, com função única ou dupla, utilizados para a obtenção da redução de partículas, como veremos a seguir.

- Mistura e cominuição simples

Em geral, as substâncias são processadas por uma única cominuição, sobretudo para substâncias propensas a reações de oxidação e redução, que podem causar uma explosão. A cominuição única é especialmente vantajosa para substâncias caras, a fim de reduzir as perdas e facilitar a operação.

- Cominuição seca e úmida

As substâncias são, geralmente, processadas por cominuição a seco. No processo a seco, o teor de umidade no pó é reduzido ao limite inferior a 5%. Por outro lado, na cominuição úmida, é incorporada uma quantidade de líquido (água ou etanol) no pó seco, para facilitar a operação do processo de cominuição e evitar a geração de poeira. Algumas substâncias pouco solúveis em água, como calamina e talco, requerem tamanhos de partículas menores, para proceder à cominuição úmida.

- Cominuição em baixa temperatura

Algumas substâncias são difíceis de cominuir à temperatura ambiente, como resinas, gomas e extrato seco. Esse tipo de substância fica mais frágil em baixas temperaturas.

- Expansão Rápida em Solução Supercrítica (*Rapid Expansion of Supercritical Solution* – RESS).

A RESS é uma nova tecnologia na qual o pó fino é produzido pela rápida expansão da solução supercrítica. RESS é uma combinação de extração líquido-líquido, com base em diferenças de solubilidade e evaporação das substâncias envolvidas. O método foi desenvolvido a partir da extração de fluido supercrítico (*Supercritical Fluid Extraction* – SFE).

Uma solução é formada por sólidos dissolvidos em um fluido supercrítico, em seguida, a solução é pulverizada de um bico em um tempo extremamente curto (10^{-8} a 10^{-5} s), expandindo rapidamente até a pressão atmosférica. Devido à diminuição da pressão, a solubilidade do sólido no fluido supercrítico é reduzida significativamente. A concentração da solução atinge um nível supersaturado e a precipitação ocorre. A vantagem da RESS é a conquista da distribuição uniforme de tamanho ao nível nanométrico. O fluido supercrítico mais comum utilizado é o CO_2 , por ser atóxico, inerte à maioria das substâncias e baixo parâmetro crítico.

Equipamento de cominuição

Há três ações fundamentais envolvidas no processo dos equipamentos de cominuição:

1. Atrito – quebra do material por fricção ação de duas superfícies.
2. Rolamento – usa rolamento pesado para esmagar e pulverizar o material.
3. Impacto – a operação de martelos de impacto em alta velocidade quebra partículas grandes do material em menores, até atingir o tamanho desejado.

Frequentemente, uma combinação das três pode ocorrer.

Existem vários tipos de equipamentos de trituração em grande escala disponíveis na indústria farmacêutica, que podem ser classificados em três categorias com base na alimentação e no tamanho:

- Triturador grossos (por exemplo: trituradores mandíbula, giratório, rolo e de impacto), com materiais de alimentação variando de 3,8 a 150 cm.
- Moedores intermediários (por exemplo: trituradores rotativos, disco, martelo, rolos e moinhos), com produtos fornecidos entre 20 e 200 mesh.
- Moinhos de moagem fina (por exemplo: triturador em bola, haste, martelo, coloide e moinhos de energia fluida; tela mecânica de alta velocidade e classificador centrífugo), no qual as partículas podem passar de 200 mesh.

Em pequena escala, é possível reduzir o tamanho das partículas das substâncias químicas por trituração com um grau e pistilo, também conhecido como almofariz e pilão (Figura 2). Uma ação de moagem mais fina é realizada com o uso de material de porcelana poroso, em vez de uma superfície mais lisa, como no caso de um gral e pistilo de vidro.

FIGURA 2 – GRAU E PISTILO DE PORCELANA, UTILIZADO PARA A REDUÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULAS



Fonte: <http://twixar.me/YKMm>. Acesso em: 18 abr. 2022.

A levigação é, comumente, usada em pequenas preparações de pomadas e suspensões, para reduzir o tamanho das partículas e a granulação dos pós adicionados. Um processo análogo à cominuição úmida, porém, em gral e pistilo, uma pasta é formada com a combinação do pó e uma pequena quantidade de líquido (o agente levigante, como óleo mineral e glicerina) no qual o pó é insolúvel. A pasta é, então, triturada, reduzindo o tamanho da partícula. A pasta levigada pode, em seguida, ser adicionada à base da pomada e a mistura torna-se uniforme e lisa por fricção.

4.1.3 Mistura de pós

Quando duas ou mais substâncias em pó são combinadas para formar uma mistura uniforme, é melhor que cada pó, individualmente, tenha seu tamanho de partícula reduzido antes da pesagem e homogeneização. Os processos de mistura de pós estão envolvidos em quase todos os processos de preparação de produtos farmacêuticos, como comprimidos, cápsulas, grânulos, *pellets*, pós a granel e inaladores de pó seco. Dependendo da natureza, da quantidade das substâncias e do equipamento, os pós podem ser misturados por espatulação, trituração, peneiramento e tombamento.

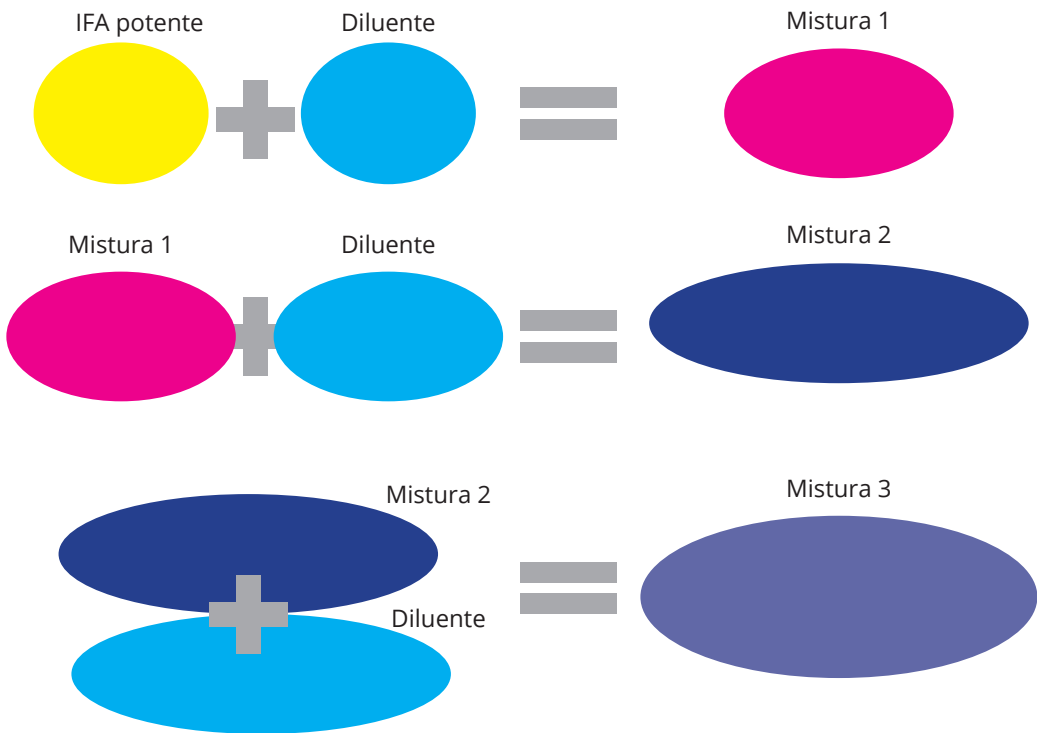
- Espatulação: misturar pequenas quantidades de pós pelo movimento de uma espátula em uma folha de papel ou uma pedra de pomada. Este não é um método indicado para grandes quantidades de pós ou para pós contendo substâncias potentes, pois a homogeneidade da mistura não é tão adequada como outros métodos. A pouca compressão desse método o torna útil para a formação de misturas eutéticas ou que se liquefazem, quando em contato próximo e prolongado com um outro. Substâncias que formam misturas eutéticas, quando combinadas, incluem fenol, cânfora, mentol, timol, aspirina, fenil salicilato e outros produtos químicos semelhantes. Para diminuir o contato, um pó preparado a partir de tais substâncias é, comumente, misturado na presença de um diluente inerte, como óxido de magnésio leve ou magnésio carbonato, para separar os agentes problemáticos fisicamente.
- Trituração: pode ser empregada tanto para triturar quanto para misturar os pós. Tratando-se de uma mistura simples, sem necessidade de cominuição, o gral e pistilo de vidro são preferidos. Para garantir a distribuição uniforme de um medicamento potente em uma grande quantidade de excipiente (diluente), utiliza-se o método de **diluição geométrica** (Figura 3).

ATENÇÃO



Diluição geométrica: a substância potente é adicionada com um volume, aproximadamente, igual ao do excipiente e, então, procede-se à trituração. A próxima porção de diluente a ser adicionada terá o volume semelhante à mistura obtida, e assim sucessivamente até que todo o diluente seja incorporado. Alguns farmacêuticos adicionam um pó colorido inerte ao diluente antes de misturar, para permitir a inspeção visual do processo de mistura.

FIGURA 3 – DILUIÇÃO GEOMÉTRICA



Fonte: a autora

- Tamisação: os tamises também promovem a homogeneização dos pós, além de resultarem em um produto leve e fofo, porém não adequado para IFAs potentes.
- Tombamento em câmara rotatória: utiliza maquinário especial, de grande ou pequena escala (Figura 4), sendo, normalmente, empregados pela indústria farmacêutica e alimentícia.

FIGURA 4 – EXEMPLOS DE MISTURADORES DE PÓ POR TOMBAMENTO EM "V", EM ESCALA INDUSTRIAL E DE BANCADA



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 195)

4.1.4 Pós como formas farmacêuticas

Quando o termo “pó” é referido a uma forma farmacêutica, representa uma formulação que é uma mistura de insumo farmacêutico ativo em pó e excipientes. Atualmente, em formulações contendo substâncias de alta potência, o uso de pós como forma farmacêutica não é recomendado, sendo substituídos por comprimidos e cápsulas. Podem ser destinados a uso interno e uso externo. Os de uso interno são, normalmente, ingeridos via oral, após serem misturados com água ou em formulações pediátricas (no caso de lactentes). Alguns pós medicinais são utilizados para inalação, seja para exercer efeito local seja para sistêmico. Outros são produzidos de modo a serem reconstituídos em veículos próprios antes da administração, que poderá ser oral, vacinal (duchas) ou injetável. Este último será visto na Unidade 3 – Formas Farmacêuticas Especiais, quando for tratado o assunto “produtos estéreis”. Os pós que se destinam ao uso externo devem conter, em seu rótulo, a seguinte advertência: “somente para uso externo”. Esses pós são adicionados sobre a área desejada e, normalmente, são acondicionados em frascos com tampa crivada ou frascos específicos de aerossol.

Alguns medicamentos são destinados à administração líquida oral, porém são instáveis nessa forma, sendo, então, produzidos em pós ou grânulos para a reconstituição em um volume específico de água após a dispensação, com uma validade limitada. Exemplos clássicos são os antibióticos pediátricos.

No entanto, em determinadas circunstâncias, os pós, ainda, apresentam algumas vantagens sobre as demais formas farmacêuticas sólidas no mercado (Quadro 2).

QUADRO 2 – VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS PÓS COMO FORMA FARMACÊUTICA

VANTAGENS	DESVANTAGENS
• Quimicamente estável. • Relativamente conveniente (capaz de fornecer uma maior dose do IFA, quando comparado a cápsulas ou comprimidos). • A dissolução de pós contendo IFAs solúveis em água é geralmente mais rápida do que comprimidos ou cápsulas, em que a desintegração do comprimido ou do invólucro da cápsula. • Indicados a quem tem dificuldade de deglutição.	• Não são de fácil transporte (quando comparados com cápsulas ou comprimidos). • Difícil de mascarar sabores desagradáveis. • IFAs potentes que requerem doses baixas, assim, não são recomendados nessa forma. • IFAs irritantes (podem causar danos ao estômago, não são recomendados).

Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 195)

Há uma variedade de formas farmacêuticas em pó comercialmente disponíveis, como pós a granel, pós divididos, pós para polvilhar, insuflações e inaladores de pó seco (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

- A granel (pós não divididos)

Os pós a granel se referem a uma mistura de todos os materiais, embalados em um recipiente a granel adequadamente projetado, como potes de vidro ou plástico ou embalagens como sachês de plástico revestidos. O maior problema dos pós a granel é a imprecisão da dose, uma vez que ela pode ser afetada por muitos fatores, tais como: o dispositivo de medição (colher), umidade de armazenamento, grau de compactação e fatores do próprio paciente. Para os medicamentos dispensados em pós a granel, é recomendável que tenham uma ampla janela terapêutica, necessidade de uma grande dose e que sejam palatáveis.

Os pós efervescentes são um tipo especial de pó a granel, no qual há, além do(s) IFA(s) e outros excipientes, substâncias promotoras de efervescência (bicarbonato de sódio e um ácido – comumente, o ácido cítrico), que reagem e efervesce quando em contato com a água. A forma farmacêutica efervescente é útil para cobrir o desagradável gosto de IFAs salgados ou amargos. Outros exemplos de pós a granel encontrados no mercado são: bicarbonato de sódio, psyllium (Metamucil), Whey protein e outros suplementos nutricionais. Às vezes, são fornecidos instrumentos de medida junto ao pó.

- Pós divididos

Pós divididos são os pós a granel embalados em dose individual. A embalagem tradicional de pós divididos são os papéis de diferentes tamanhos, apropriados para pós, dobrados para acondicionar a dose em seu interior. Os papéis, comumente utilizados para essa forma farmacêutica, são: papel simples, pergaminho vegetal, papel glassine e papel encerado (os dois últimos mais resistentes à umidade). Essa técnica de pós embalados em papéis ainda é muito usada para doses únicas homeopáticas.

No entanto, quando veicularmos substâncias voláteis, higroscópicas ou deliquescentes (que absorvem a umidade do ar e nela se dissolvem), teremos problemas em utilizar essa apresentação. Para minimizar esses problemas, foram desenvolvidas embalagens para substituir o papel encerado, como os sachês de papel alumínio e de plásticos laminados (Figura 5).

FIGURA 5 – EXEMPLO DE PÓS DIVIDIDOS PARA USO EM DOSE ÚNICA



Fonte: <http://twixar.me/fnMm>. Acesso em: 18 abr. 2022.

Os pós efervescentes (tipo Eno®) podem ser acondicionados em embalagens de doses individuais, porque os laminados plásticos podem proteger os pós da absorção de umidade. O produto em pó deve estar sempre protegido da exposição à umidade. Outros exemplos de produtos dispensados nessa forma farmacêutica são: glicosamina com condroetina, L-glutamina (assim como outros aminoácidos em doses elevadas), pectina, entre outros.

- Pós para polvilhar – tipo talco

Os pós de uso externo atuam como agentes terapêuticos, lubrificantes ou protetores. Os pós para polvilhar atuam localmente e destinam-se a não ter absorção sistêmica. Geralmente, são dispensados em um estado relativamente fino (micronizado), para aumentar a eficácia e diminuir a irritação. Poderão ser acondicionados em recipientes de vidro ou metal com tampa perfurada, para permitir que os pós sejam espanados até a área efetiva. Uma boa fluidez é necessária para esta forma farmacêutica. Os aerossóis de pressão constituem uma outra forma de entrega desse tipo de pós, normalmente, são mais caros, porém várias vantagens são observadas, como operação conveniente e proteção da umidade, do ar e da contaminação.

- Aerossóis, insufladores e inaladores de pó seco (DPI)

O uso de insufladores convencionais diminuiu e, devido à baixa adesão do paciente e não uniformidade da dose, eram usados para administração de medicamentos em ouvido, nariz, garganta, pulmões e vagina. Alguns dispositivos recém-desenvolvidos foram introduzidos para substituir os insufladores tradicionais. Aerossóis são utilizados para administração de pós finos (micronizados no tamanho de 1 a 6 μm) de medicamentos, que são dosados no nariz ou na garganta pelo uso de dispositivo adequado (Figura 6).

FIGURA 6 – EXEMPLO DE PÓ EM AEROSSOL, MEDICAMENTOS INALATÓRIOS



Fonte: <http://twixar.me/3nMm>. Acesso em: 18 abr. 2022.

Dentro deles, os medicamentos são dispensados com um excipiente carreador, como lactose, alfalactose monoidratada cristalina, para melhorar as propriedades de fluxo e uniformidade de dose, além de proteger o pó da umidade. Normalmente, são adicionados em cápsula de gelatina dura. Quando o dispositivo é operado, a cápsula é quebrada e o fino pó é inalado pelo paciente. A administração pulmonar de formulações em pó seco é uma abordagem para entregar IFAs ao pulmão localmente, para o tratamento, por exemplo, de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

4.2 GRÂNULOS

Os grânulos são aglomerados formados por partículas menores de pó. Podem ser na forma esférica ou irregular. Seu tamanho varia de 4,76 a 1,68 mm (tamis de 4 a 12 mesh, respectivamente).

Os grânulos podem ser preparados por métodos úmidos e secos. Um método úmido bastante simples consiste em umedecer a mistura de pós e depois passá-la através de um tamis, de modo a produzir o tamanho desejado de grânulos. Posteriormente, os grânulos são colocados em bandejas de secagem e são secos por ar ou sob calor. Os grânulos precisam ser movimentados de tempos em tempos, para evitar que grudem e formem um grânulo maior. Outra técnica de granulação úmida é em leito fluidizado,

na qual as partículas de pó são colocadas em um equipamento de formato cônico e são vigorosamente dispersas e suspensas; sob elas, é pulverizado o excipiente líquido, formando grânulos ou *pellets* de tamanho definido (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

O método de granulação a seco pode ser realizado por dois métodos. O pó seco é passado por entre dois rolos compactadores que irão formar uma folha de pó (fina ou mais densa) e, depois, por uma máquina de granulação. Os rolos são metálicos e giram no sentido contrário. A superfície dos rolos compactadores pode ser lisa ou ter reentrâncias ou ondulações que permitem a compactação de diferentes formas e texturas. O pó compactado é granulado para uniformizar o tamanho da partícula.

Outro método de granulação a seco é chamado de compactação, em que o pó ou a mistura deles é compactado em uma máquina de comprimir sob uma pressão de 8.000 a 12.000 libras, o que equivale de 3,6 a 54 toneladas, transformando o pó em grandes peças planas e compactas. Os grânulos formados, normalmente, serão utilizados para a produção de comprimidos. Os processos a seco resultam em pós que não aglomeram em grânulos, que são coletados e reprocessados.

Os grânulos apresentam fluidez melhor que os pós. Devido as suas propriedades de fluxo, facilitam o fluxo livre do material do alimentador para dentro da compressora, sendo muito usados na fabricação de comprimidos.

Características dos grânulos:

- Os grânulos têm área de superfície menor que o mesmo volume de pó.
- São mais estáveis na presença de umidade.
- São menos propensos a endurecer ou formar grumos.
- São mais facilmente molhados por líquidos do que certos pós leves e fofos.
- Frequentemente, são preferidos para produtos secos destinados a ser constituídos em soluções ou suspensões.

Com essa última característica temos, por exemplo, os antibióticos de uso infantil são preparados como pequenos grânulos para reconstituição em água após a dispensação e antes da administração. Nesse caso, os grânulos vão apresentar, além do IFA, corantes, aromatizantes e outros tipos de excipientes, que proporcionarão um medicamento agradável para paladar, olfato e visão. Exemplos incluem: grânulos para suspensão de uso oral de Clabat® e Klaricid® (claritromicina, EMS S/A e Abbot, respectivamente); Protos®, indicado para tratar a osteoporose grave (Ranelato de Estrôncio, Servier); Lactinex®, uma cultura mista de *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus bulgaricus* em pacotes de 1 g usados no tratamento de diarreia não complicada e diarreia por antibioticoterapia; Aires® e Cetikline® (600 mg), envelopes com 5 g de grânulos de uso oral, para o tratamento de secreções densas e viscosas (acetilcisteína, Eurofarma e GSK, respectivamente); Pentasa®, envelopes com grânulos de liberação prolongada de uso oral de 1 e 2 g, para o tratamento da doença de Crohn e outras inflamações das mucosas gastrointestinais (Mesalazina, Ferring).

Os grânulos poderão ser misturados com água, em quantidades preestabelecidas ou não, adicionados a outras bebidas, polvilhados na comida, ou ingeridos puros; cabe sempre verificar a indicação do fabricante quanto à melhor forma de administração.

Há, ainda, grânulos efervescentes, que podem ser vendidos em sachês/envelopes ou ser usados para a produção de comprimidos efervescentes. São exemplos de sachês: Povata Plantago ovata (Eurofarma), Estomazil (bicarbonato de sódio + carbonato de sódio + ácido cítrico, Cosmed) e vitamina C (Vitamed). Grânulos e comprimidos efervescentes são dissolvidos em água antes do uso.

4.2.1 Granulados efervescentes

Os produtos efervescentes podem ser grânulos, pós grossos a muito grossos, que, além do IFA, conterão uma mistura seca de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e ácido tartárico. Quando adicionados à água, os ácidos e a base reagem liberando dióxido de carbono, resultando em efervescência. Esta solução carbonatada mascara sabores desagradáveis dos IFAs. Grânulos ou partículas grosseiras, no lugar de partículas menores, diminuem a taxa de dissolução e previnem efervescências descontroladas, as quais poderiam resultar em transbordamento e diminuição da carbonatação na solução, e, consequentemente, o mascaramento do sabor desagradável.

A combinação de ácidos cítrico e tartárico acarreta certas qualidades ao produto. O ácido tartárico isolado produz grânulos que perdem firmeza e rompem-se com facilidade. Já o ácido cítrico sozinho resulta numa mistura pegajosa difícil de granular.

Os grânulos efervescentes são preparados por dois métodos gerais:

- Método seco ou fusão: uma molécula de água, presente em cada molécula de ácido cítrico, atua como o agente aglutinante para a mistura em pó. Primeiramente, os cristais de ácido cítrico são triturados e, então, misturados com os outros pós do mesmo tamanho. Os tamises e demais equipamento de mistura devem ser feitos de aço inoxidável ou outro material resistente aos ácidos. É importante que o processo seja rápido e em ambiente de baixa umidade, pois, diferente disso, a absorção de umidade promoverá a reação química que resulta na efervescência. Após a mistura, o pó é colocado em um prato ou uma bandeja e submetido a uma temperatura 34 a 40 °C, em uma estufa com temperatura controlada. Durante o processo de aquecimento, com auxílio de uma espátula resistente a ácidos, é indicado movimentar a mistura. O aquecimento libera a água de cristalização do ácido cítrico, que, por sua vez, dissolve parcialmente a mistura, promovendo reação química e, consequentemente, liberando algum dióxido de carbono. Isso leva a um amolecimento da massa de pó até chegar ao ponto desejado (como massa de pão), então, a massa é retirada do aquecimento e passada através de

tamis. O tamis nº 4 produz grânulos grandes, o de nº 8, grânulos de tamanho médio, enquanto o de nº 10, grânulos pequenos. Na sequência, os grânulos são colocados em uma estufa, sem que a temperatura ultrapasse 54 °C, e, após a secagem, eles devem ser acondicionados em recipientes hermeticamente fechados.

- Método úmido: é adicionado álcool como agente umectante/aglutinante, para formar uma massa maleável para granulação. Neste método, todos os pós podem ser anidros. O líquido é adicionado em porções, para preparar a massa de consistência adequada. Posteriormente, os grânulos são preparados e secos da mesma maneira descrita no método seco.

RESUMO DO TÓPICO 1

Neste tópico, você aprendeu:

- Os diferentes excipientes utilizados para a produção de medicamentos sólidos.
- Diferenças entre pós e grânulos.
- A importância que o tamanho de partícula tem na produção de medicamentos, seja as partículas de excipientes ou do insumo farmacêutico ativo.
- Há diferentes formas farmacêuticas de dispensação de pós (a granel, individualizado etc.) e de grânulos (para suspensão e solução extemporânea, sachês etc.), sendo importante identificá-las nos produtos encontrados no mercado farmacêutico.
- Os diferentes métodos de obtenção de pós (granulação, cominuição e homogeneização) e de grânulos (via úmida e seca).

AUTOATIVIDADE



1 As formas farmacêuticas sólidas orais são as preferidas e, entre elas, encontram-se os pós, os grânulos, as cápsulas e os comprimidos e suas variações. Para a produção de qualquer produto medicinal, são necessários o insumo ativo e o uso de diferentes excipientes. Sobre os excipientes, assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ Os diluentes são utilizados para diluir fármacos potentes e, assim, permitir que sejam pesados.
- b) ☐ Aglutinantes fornecem qualidades coesivas aos pós, de modo a formar grânulos e dar coesão para a produção de comprimidos.
- c) ☐ Lubrificantes são, normalmente, substâncias hidrofílicas e evitam adesão do material de formação do comprimido ao maquinário e equipamentos utilizados para compressão.
- d) ☐ Deslizantes auxiliam na deglutição de comprimidos, pois melhoram as características de fluxo.
- e) ☐ Desintegrantes são importantes nas formulações de cápsulas, para que elas se desintegrem no local definido nos estudos de dissolução.

2 O tamanho de partícula é uma ferramenta importantíssima para caracterizar os pós, pois o tamanho das partículas, que compõem os pós, determinará suas características e, conseqüentemente, a característica do produto final. Com relação ao tamanho de partícula, analise as sentenças a seguir:

- I- Existem vários métodos para a determinação do tamanho de partícula, sendo que o método de dispersão de luz com detectores de fotodiodo pode medir partículas de até 1 nm.
- II- A granulometria é um método útil e complexo, que promove a separação das partículas em tamises de aberturas diferentes, sendo, assim, recomendável para medir o tamanho de partículas que se encontram na faixa de 4,5 a 1,68 mm.
- III- Partículas menores dissolvem-se mais rápido e, conseqüentemente, aumentam a biodisponibilidade.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I e II estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ As sentenças I e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 Os pós podem ser utilizados para a produção de outras formas farmacêuticas, como grânulos, comprimidos, cápsulas, entre outros, ou podem ser eles propriamente a forma farmacêutica final a ser utilizada pelo paciente. Sobre formas farmacêuticas simples, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () Os grânulos têm área superficial maior que os pós, logo, são mais estáveis.
- () A dispensação em pó é bastante conveniente para doses elevadas de fármaco, pois, do contrário, seria necessário mais de um comprimido ou cápsula para obtenção da dose recomendada.
- () Aerossóis são constituídos por pós finos, micronizados de tamanho de 1 a 6 μm , para uso via nasal ou oral.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () V – F – V.
- c) () F – V – V.
- d) () F – F – V.

- 4 A diluição geométrica é um procedimento fundamental para garantir homogeneidade na diluição de substâncias potentes, porém é recomendado para diluição de quaisquer outras substâncias. Descreva o procedimento de uma diluição geométrica considerando 1 g de fármaco e 15 g da mistura de excipientes (diluentes) adequados para o fármaco em questão.
- 5 Os produtos efervescentes liberam uma solução carbonatada, a partir da reação ácido-base (normalmente, bicarbonato de sódio mais ácido cítrico e ácido tartárico), capaz de mascarar os sabores desagradáveis dos IFAs. Descreva, resumidamente, os métodos de obtenção de grânulos efervescentes.

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS COMPLEXAS

1 INTRODUÇÃO

Acadêmico, neste tópico, abordaremos as formas farmacêuticas complexas, tais como comprimidos e cápsulas. Para a sua produção, são utilizadas as formas farmacêuticas simples (pós e grânulos).

Entre as formas farmacêuticas de sólidos orais produzidas em escala industrial, 75% delas referem-se a comprimidos, 23% são cápsulas de gelatina dura e 2% são cápsulas moles. No entanto, pesquisas de mercado indicaram uma preferência do consumidor de 44,2% por cápsulas moles, 39,6%, por comprimidos e 19,4%, por cápsulas de gelatina dura.

Essa preferência pode ser explicada pela facilidade de transporte, armazenagem e deglutição. Além disso, para o uso desses dispositivos, não há necessidade de utensílios auxiliares, como dosadores, ou alguma manipulação prévia, uma vez que são dispensados na dose requerida e prontos o consumo, requerendo apenas água.

As formas farmacêuticas complexas são produzidas com necessidade de excipientes e passam por processos que envolvem vários passos que abordaremos aqui.

2 CÁPSULAS

A cápsula de gelatina mole foi inventada por Mothes, um farmacêutico francês, em 1833. No ano seguinte, DuBlanc obteve uma patente para essas cápsulas. Em 1848, Murdock patenteou a cápsula de gelatina dura de duas peças (FELTON, 2013).

São formas farmacêuticas sólidas, nas quais o insumo farmacêutico ativo e os excipientes encontram-se presos dentro de invólucro (duro ou mole) de gelatina ou outras substâncias (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Os invólucros feitos de hidroxipropilmetilcelulose surgiram, no mercado farmacêutico, mais recentemente. Eles contêm menos umidade residual que as cápsulas de gelatina e, portanto, podem ter aplicações no enchimento de substâncias hidrolíticas. Além disso, essas cápsulas oferecem uma excelente alternativa para vegetarianos estritos. A gelatina, no entanto, devido as suas propriedades únicas, continua sendo o principal material de composição para a fabricação de cápsulas.

O encapsulamento de agentes medicinais é um método bastante útil para a administração de medicamentos. As cápsulas são insípidas, facilmente administradas e facilmente preenchidas. São desenvolvidas, em sua maioria, para serem deglutidas íntegras, salvo algumas exceções ou necessidades específicas, como no caso de crianças e idosos ou pessoas com dificuldade de deglutição.

2.1 CÁPSULA DE GELATINA DURA

O uso de cápsulas de gelatina dura permite a elaboração de produtos com um único IFA ou uma combinação diferenciada, ou, ainda, permite doses individualizadas considerando o melhor para cada paciente. Essa flexibilidade é uma das vantagens sobre os comprimidos. Além disso, alguns pacientes acham mais fácil engolir cápsulas do que comprimidos, o que resulta em uma maior busca por produtos manipulados, ainda que os produtos já tenham sido produzidos em forma de comprimido ou, até mesmo, a produção por parte da indústria das duas versões de forma farmacêutica sólida de uso oral (cápsulas e comprimidos) (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

O involucro de gelatina dura são utilizados na maioria das cápsulas comerciais. Os invólucros são constituídos de gelatina, açúcar e água. Eles podem ser transparentes ou opacos (pela adição de dióxido de titânio, por exemplo), incolor ou coloridos (pelos diversos corantes). O involucro da maioria das cápsulas terá combinação de corantes e opacificantes, e, assim, tornam-se distintas.

Essa variabilidade de cores é bastante útil, pois, para IFAs fotossensíveis, utilizaremos cápsulas opacas e de cores mais escuras, a fim de proteger a formulação da degradação da luz. Não é rara a existência de pacientes que praticam polifarmácia (uso de mais de um medicamento por vez) e, nesse caso, as cores auxiliarão a diferenciar seus medicamentos e evitar superdosagem, ao tomar duas vezes a mesma formulação.

A gelatina, utilizada na fabricação de cápsulas, é obtida a partir de dois métodos distintos: tipo A, derivadas, principalmente, de peles de porco por processamento ácido; e tipo B, obtido a partir de ossos e peles de animais, por processamento em solução alcalina. Misturas são usadas para obter soluções de gelatina com as características de viscosidade e resistência desejável para a fabricação de cápsulas.

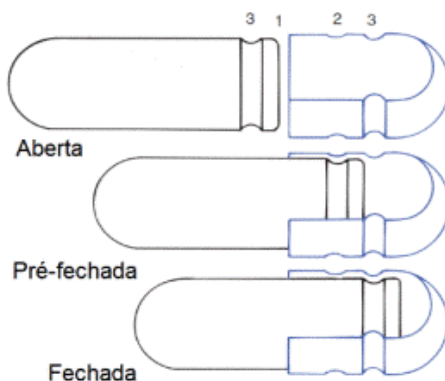
A gelatina é estável ao ar quando seca, mas está sujeita à decomposição microbiana quando se torna úmida. A gelatina das cápsulas duras contém 12-16% de água, mas o teor de água pode variar, dependendo das condições de armazenamento. Quando a umidade é baixa, as cápsulas podem se tornar quebradiças; se armazenadas em alta umidade, as cápsulas podem ficar flácidas, pegajosas e perder a forma. O armazenamento em áreas de alta temperatura também pode afetar a qualidade das cápsulas de gelatina dura. As cápsulas de gelatina, propriamente ditas, não protegem os medicamentos da umidade atmosférica, pois esta, facilmente, difunde-se através da parede da gelatina, afetando as substâncias higroscópicas encapsuladas. Muitas

cápsulas são embaladas junto ao material dessecante, para proteger contra a umidade. Os materiais dessecantes mais frequentemente usados são sílica gel seca, argila e carvão. A exposição prolongada à alta umidade pode afetar a dissolução da cápsula *in vitro*. Logo, pequenos cuidados podem prevenir possíveis alterações na biodisponibilidade, cápsulas submetidas a tais condições de estresse devem ser avaliadas caso a caso (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

Embora a gelatina seja insolúvel, amolece em água fria, por meio da propriedade de absorção, que é de até 10 vezes o seu peso de água, sua solubilidade é observada em água quente e em líquido gástrico morno; logo, uma cápsula de gelatina se dissolve rapidamente e expõe seu conteúdo. A gelatina, sendo uma proteína, é digerida por enzimas proteolíticas e absorvidas.

A cápsula de gelatina dura consiste em duas seções: o corpo da cápsula e uma tampa (Figura 7), que desliza sobre o corpo, envolvendo completamente a formulação. Seu preenchimento se dá pela introdução do material em pó no corpo da cápsula e, em seguida, é deslizada a tampa. Na Figura 7, podem-se observar: bordas cônicas (1); as reentrâncias que evitam abertura indesejada (2); as ranhuras e travam nas duas partes do invólucro.

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA CÁPSULA E SEU SISTEMA DE FECHAMENTO E FORMA



Fonte: adaptada Allen, Popovich e Ansel (2013)

2.1.1 Fabricação de cápsulas duras

Os invólucros das cápsulas de gelatina dura são fabricados em duas seções, o corpo da cápsula e uma tampa mais curta. As duas partes se sobrepõem quando unidas com a tampa, encaixando-se, confortavelmente, sobre a extremidade aberta da cápsula corpo. Os invólucros são produzidos industrialmente pela imersão mecânica de pinos ou cavilhas, da forma e diâmetro desejados, em um reservatório que contém uma mistura de gelatina derretida em temperatura controlada. O tempo de imersão é determinado pelo comprimento e espessura desejados. Os 500 pinos, feitos de uma liga manganês-bronze, são afixados em placas. Ao final do tempo predeterminado, a placa e os pinos

são lentamente levantados do banho e a gelatina é secada por um fluxo suave de ar com temperatura e umidade controladas. Quando seca, cada parte da cápsula é cortada mecanicamente no comprimento adequado e removidos dos pinos, e, então, os corpos e as tampas são unidos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

É importante que a espessura das paredes do invólucro de gelatina seja rigorosamente controlada, para que o corpo e a tampa da cápsula se encaixem confortavelmente, a fim de evitar o desprendimento. Os pinos, nos quais as tampas são formadas, são ligeiramente maiores em diâmetro que os pinos sobre os quais os corpos são formados, permitindo esse encaixe. Esse processo é contínuo dentro da produção de cápsulas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Como observado anteriormente, as cápsulas podem ser diferenciadas pela adição de corantes e/ou opacificantes ao banho de gelatina; podem ter formatos diferenciados, conforme cada produtor; podem ser impressos com os nomes ou monogramas do fabricante, o código nacional de medicamentos atribuído, o número e outras marcações que tornam o produto identificável e distinguível de outros produtos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Ainda, há a possibilidade de produzir os invólucros a partir de outras substâncias além da gelatina, como o caso citado de HPMC, com ou sem corante vegetal, ou ainda de hipromelose, tapioca, gelatina de peixe e *sprinkles* (destinados a serem abertos para o consumo).



ESTUDOS FUTUROS

Os temas cápsulas gastrorresistentes e de liberação prolongada serão estudados na Unidade 3 – Formas Farmacêuticas Especiais.

2.1.2 Tamanhos das cápsulas

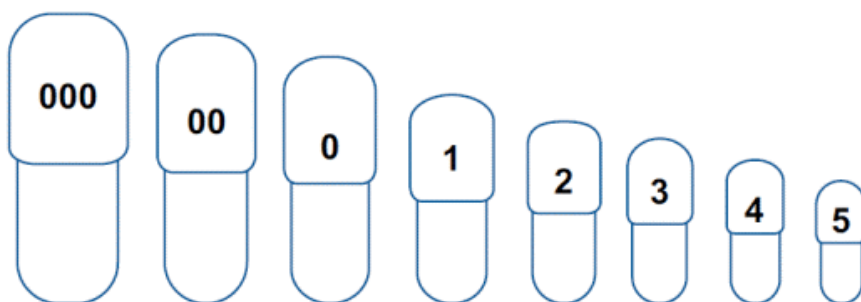
Na Figura 8, estão ilustrados os tamanhos das cápsulas mais usuais e, no Quadro 3, as capacidades dessas cápsulas. Cabe ressaltar que os tamanhos 000 (maior) e 5 (menor) são pouquíssimos usados, e nem sempre são encontrados nas farmácias de manipulação. Além disso, cápsulas maiores estão disponíveis para uso veterinário.

DICA

No vídeo, a seguir, você verá o procedimento de manipulação de cápsulas maiores, para uso veterinário: <https://www.instagram.com/p/CVA9PX8DqfO/>.



FIGURA 8 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO TAMANHO DAS CÁPSULAS CLÁSSICAS



Fonte: Felton (2013, p. 604)

QUADRO 3 – CAPACIDADE APROXIMADA DE CÁPSULAS DE GELATINA VAZIAS

Volume (mL)	Tamanho das cápsulas							
	000	00	0	1	2	3	4	5
	1,40	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13
Peso das substâncias (mg)*								
Sulfato de quinina	650	390	325	227	195	130	97	65
Ácido acetilsalicílico	1040	650	520	325	260	195	162	97
Bicarbonato de sódio	1430	975	715	510	390	325	260	130

*A quantidade pode variar com o grau de pressão usado no enchimento das cápsulas.

Fonte: adaptado de Allen, Popovich e Ansel (2013)

O tamanho selecionado para uso é determinado pela quantidade de material de enchimento a ser encapsulado, a densidade e a compressibilidade do preenhecimento são fatores determinantes na escolha do tamanho do invólucro de cápsula. Observando os dados do Quadro 3, podem-se perceber três pós com características diferentes: sulfato de quinina, ácido acetilsalicílico e bicarbonato de sódio. A capacidade de pós que cabe em um invólucro de cápsula é determinada pelo volume, pois, como pode ser observado, o peso irá variar para cada pó, tendo fixado o volume. Isso ocorre devido à densidade de compactação dos pós.

ESTUDOS FUTUROS

Mais adiante, veremos mais a respeito da determinação da densidade de compactação dos pós, cujo processo será descrito no Tópico 3 – Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Sólidas.



2.1.3 Preparo do pó de preenchimento de cápsulas de gelatina dura

A preparação e o preenchimento de cápsulas de gelatina dura, seja em pequena escala, como na farmácia de manipulação, ou em grande escala, como nas indústrias farmacêuticas, é dividida de acordo com os passos gerais:

- 1- Desenvolvimento, preparo da formulação e seleção do tamanho da cápsula.
- 2- Enchimento dos invólucros das cápsulas.
- 3- Vedação da cápsula (opcional).
- 4- Limpeza e polimento das cápsulas cheias.



DICA

No vídeo a seguir, você verá o procedimento de manipulação de cápsulas: <https://www.youtube.com/watch?v=WvTDdz9Heb0>.

1- Desenvolvimento, preparo da formulação e seleção do tamanho do invólucro da cápsula

Nessa etapa, ao desenvolver uma formulação em cápsula, o objetivo é prepará-la com dose precisa e individualizada, com biodisponibilidade adequada, com facilidade de enchimento e produção, além de estabilidade e boa aparência (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Nas formulações secas, os componentes ativos e inativos devem ser misturados completamente, para garantir uniformidade no enchimento. Deve-se ter cuidado especial com IFAs potentes (usados em baixa concentração), uma vez que a falta de homogeneidade na mistura pode resultar em doses baixas sem efeito e doses tóxicas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Estudos de pré-formulação são realizados para determinar se todos os pós da formulação podem ser, efetivamente, misturados, se há compatibilidade entre eles, além de se fazer saber se podem ser usados como recebidos ou se há a necessidade de redução das partículas ou qualquer outro processamento para obter homogeneidade.

Para produzir o volume adequado de enchimento da cápsula, conforme o descrito no Quadro 3, um diluente, como lactose, celulose microcristalina e amido, pode ser adicionado à formulação. Os desintegrantes, por exemplo, amido pré-gelatinizado, croscarmelose e amido glicolato sódico, são frequentemente incluídos em uma formulação em cápsula, para auxiliar a quebra e a distribuição do conteúdo da cápsula no estômago.

Para uma distribuição uniforme do medicamento, é recomendável que a densidade e o tamanho das partículas dos componentes sejam semelhantes. Quando necessário, o tamanho da partícula pode ser reduzido por moagem, para produzir partículas que fiquem na faixa de 50 a 1.000 μm , ou pelo uso da micronização, para produzir partículas na faixa de 1 a 20 μm .

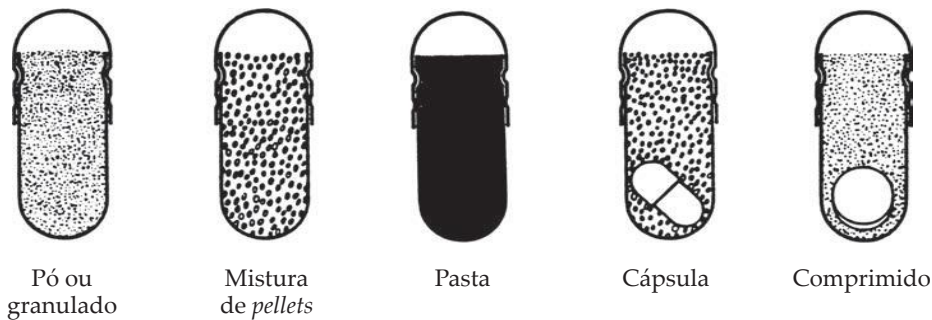
Em escala industrial, o preparo de cápsulas utiliza equipamentos automatizados de alta velocidade, a mistura de pós ou grânulos deve ser de fluxo constante, que permita a passagem da mistura de enchimento da cápsula a partir do alimentador, seguindo para o equipamento de encapsulação e para o interior dos invólucros das cápsulas. A adição de lubrificantes ou deslizantes, como dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico ou talco (cerca de 0,25% a 1%), para a mistura de pó, aumenta as propriedades de fluxo (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Quando o lubrificante escolhido é o estearato de magnésio, pode ocorrer uma “impermeabilização” da mistura de pós, que pode retardar a penetração dos fluidos gastrointestinais e retardar a dissolução e absorção do IFA. Em contrapartida, pode-se utilizar um tensoativo, como lauril sulfato de sódio, que irá facilitar a umectação do pó pelos fluidos gastrointestinais e, assim, superar o problema. Os agentes de desintegração, em uma formulação de cápsula, auxiliam a extrusão e a distribuição do conteúdo da cápsula. IFAs que, ao serem misturados, produzem misturas eutéticas ou têm propensão a se liquefazer podem ser misturados com um diluente ou absorventes, como carbonato de magnésio, caulim ou óxido de magnésio leve, para minimizar a interação das substâncias e absorver qualquer material liquefeito que possa se formar.

Os excipientes farmacêuticos, sejam lubrificantes, surfactantes, desintegrantes ou outros, influenciam a biodisponibilidade dos IFAs e podem explicar as diferenças terapêuticas de uma mesma substância, por isso, deve-se ficar muito atento a trocas de marcas de produtos comerciais ou trocas de farmácias de manipulação, pois os mesmos IFAs poderão estar veiculados em excipientes diferentes e acarretar diferenças de biodisponibilidade.

Inserir comprimidos ou pequenas cápsulas em cápsulas pode ser útil na produção comercial e na farmácia extemporânea. Essa prática pode ser usada para separar quimicamente substâncias incompatíveis ou adicionar quantidades pré-medidas de IFAs potentes. Em uma escala industrial, *pellets* revestidos, projetados para liberação e entrega modificada ou simplesmente liberação entérica, também são comumente colocados em invólucros de cápsulas. As cápsulas duras de gelatina não são adequadas para líquidos porque a água amolece a gelatina, resultando em vazamento do conteúdo. No entanto, alguns líquidos, como os óleos fixos ou voláteis, que não interferem na estabilidade do invólucro da gelatina, podem ser adicionados em cápsulas de gelatina. Outra opção, ainda, seria misturar o líquido a excipientes, de modo a formar uma massa ou pasta úmida, que pode, em seguida, ser colocada em cápsulas da maneira usual (Figura 9). Na Figura 9, observam-se os seguintes enchimentos, respectivamente: pó ou granulado; mistura de *pellets*; pasta; cápsula; e comprimido (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

FIGURA 9 – EXEMPLOS DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA COM ENCHIMENTOS DIFERENCIADOS



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 212)



DICA

Nesse vídeo, você verá um dos possíveis procedimentos de manipulação do sistema cápsula em cápsula: <http://twixar.me/mnMm>.

ESTUDOS FUTUROS

O mais comum é que líquidos sejam encapsulados em cápsulas de gelatina mole, que são seladas durante o processo de fabricação, conforme veremos, a seguir, no subtópico "Cápsula de gelatina mole".



Na maioria dos casos, a dose recomendada cabe em uma única cápsula, chamada, assim, de dose única. No entanto, pode ocorrer de a dose ser elevada e haver necessidade de uma ou mais cápsulas para comportar a dose terapêutica de algumas substâncias, ou mistura delas.

Algumas perdas de material de enchimento, durante a produção de cápsulas, não afetarão um lote em escala industrial, mas, na farmácia de manipulação, a mesma perda de pó pode gerar consequências inconvenientes, seja de âmbito farmacotécnico (faltar pó para preenchimento da[s] última[s] cápsula[s]), seja de âmbito terapêutico (dose menor que a necessária para atingir a janela terapêutica).

A seleção do tamanho da cápsula é determinada durante o desenvolvimento do produto. A escolha é verificada pelos requisitos da formulação, incluindo a dose do IFA e a densidade de compactação dos componentes da formulação. Se a dose do medicamento for inadequada para preencher o volume do corpo da cápsula, um diluente é adicionado. Informações sobre a densidade de compactação e as características dos ativos e excipientes de uma cápsula podem servir como guia na seleção do tamanho da cápsula.

Ressaltando que é preferível sempre utilizar a menor cápsula que comporte a dose do IFA prescrito. Um método fácil para selecionar o tamanho de cápsula adequado é (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Pesar todos os componentes necessários para o número de doses a serem preparadas.
- Colocar toda a mistura de pós em uma proveta graduada, bater a proveta na bancada e obter o volume ocupado pelos pós.
- Dividir o volume obtido pelo número de cápsulas a serem preparadas e isso fornece o volume que será ocupado pelo pó para cada cápsula.
- Comparar este volume (em mL) com os dados de volume do Quadro 3 e selecionar o tamanho que acomodará o total de pó.
- Se necessário adicione o excipiente, ou mistura de excipientes, previamente selecionado(s) para o(s) IFA(s) em questão, até atingir o volume do total necessário para a quantidade desejada de cápsulas.
- Para fins documentais, pesar a mistura total de pó e subtrair as quantidades iniciais que foram pesadas, e a quantidade de diluente adicionada será obtida.

2- Enchimento dos invólucros das cápsulas

Pegar o número exato, ou o mais próximo, de cápsulas vazias a serem preenchidas com o auxílio da pá controladora; não colocar a mão no pote de cápsulas, pois aumenta a possibilidade de contaminação do estoque total de cápsulas. Colocar as cápsulas na encapsuladora, retirar as tampas e reservá-las, passar com a espátula pelo tabuleiro para garantir que todos os corpos dos invólucros estejam bem rentes à encapsuladora.

Existem encapsuladoras manuais, semiautomáticas e automáticas, verificar qual você tem disponível para executar o procedimento. Se necessário, leia o Procedimento Operacional Padrão (POP) de uso da encapsuladora.

O pó a ser encapsulado é colocado em uma folha de papel limpo ou em uma placa de vidro ou porcelana. Com a espátula, a mistura em pó é adicionada na lateral do tabuleiro e empurrada para dentro do corpo dos invólucros. Não se deve jogar o pó sobre os corpos vazios, pois, nessas cápsulas, teremos mais pó, logo, maior dose de IFA, devido à ação da gravidade sobre esse movimento.

Depois que o corpo da cápsula for enchido, dar leves batidas no tabuleiro, para acomodar o pó dentro do corpo, descer as laterais do tabuleiro, colocar a tampa sobre o corpo e fechá-la bem, assim, quando se retira as cápsulas do tabuleiro, elas não irão se abrir e perder o pó. Após a retirada, a cápsula deverá ser pressionada novamente até dar um estalinho, o qual demonstra que houve o encaixe da tampa com o corpo.

Há vários tipos de máquinas encapsuladoras com capacidades que variam de 24 a 300 cápsulas e, quando eficientemente operadas, são capazes de produzir cerca de 200 a 2.000 cápsulas por hora. As máquinas de uso industrial separam, automaticamente, as tampas dos corpos de cápsulas vazias, enche os corpos, raspam o excesso de pó, recolocam as tampas, fecham as cápsulas conforme desejado e limpam a parte externa das cápsulas em até 165.000 cápsulas por hora. Lembrando que a formulação deve ter o corpo preenchido de modo a conter a dose do medicamento com precisão. Isso é verificado por meio do uso de amostragem e análises automatizadas em processo.



ESTUDOS FUTUROS

A farmacopeia brasileira exige teste de uniformidade de conteúdo e variação de peso para cápsulas para garantir a precisão de unidades de dosagem. Esse assunto será tratado no Tópico 3 – Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Sólidas.

3- Vedação da cápsula (opcional)

Alguns fabricantes produzem cápsulas invioláveis selando o encontro da tampa e do corpo. Essa selagem pode ser feita por meio de uma faixa colorida de gelatina. Além disso, se removida essa faixa, a selagem não pode ser restaurada sem a selagem especializada com gelatina. As cápsulas também podem ser seladas por meio de processo de soldagem a quente, que funde a tampa ao corpo da cápsula – esse processo resulta em um anel ao redor da cápsula onde ocorreu a soldagem.

Outro processo usa um líquido umectante, que reduz o ponto de fusão nas áreas de contato da tampa e do corpo da cápsula e, em seguida, une termicamente as duas partes usando baixas temperaturas (40–45 °C).

Na farmácia de manipulação, a selagem pode ocorrer a partir da adição de uma solução de gelatina na superfície interna da tampa, imediatamente antes da colocação no corpo da cápsula cheia.

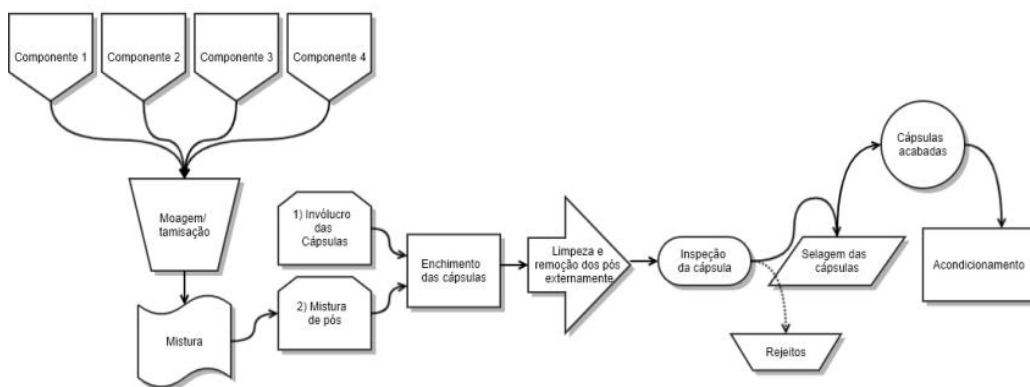
4- Limpeza das cápsulas cheias

Pequenas quantidades de pó podem aderir ao exterior de cápsulas após o enchimento. O pó pode ser amargo ou desagradável ao paladar e deve ser removido antes das cápsulas serem colocadas em sua embalagem, para serem dispensadas.

Em pequena escala (farmácia de manipulação), as cápsulas podem ser limpas individualmente ou em pequenas frações, esfregando-as com um pano limpo ou gaze. Em larga escala (industrial), muitas máquinas de enchimento de cápsulas têm afixadas um aspirador de limpeza que remove qualquer material estranho das cápsulas à medida que estas saem do equipamento.

A seguir, temos um fluxograma de tudo que vimos sobre a produção de cápsulas duras de gelatina (Figura 10).

FIGURA 10 – FLUXOGRAMA DE PRODUÇÃO AUTOMATIZADA DE CÁPSULAS DURAS DE GELATINA



Fonte: adaptada Allen, Popovich e Ansel (2013)

2.2 CÁPSULA DE GELATINA MOLE

As cápsulas de gelatina mole são feitas a partir da adição de gelatina na glicerina ou um álcool poli-hídrico, como sorbitol. Esse tipo de cápsula contém maior umidade que as cápsulas duras, logo, necessitam de um conservante, como algum parabeno, metilparabeno, para formulações aquosas, ou propilparabeno para formulações oleosas.

As cápsulas de gelatina mole podem ser oblongas, ovais ou redondas. Podem ser de uma cor ou de dois tons e podem ser impressos com marcações de identificação. Podem ser preparadas com opacificantes, para reduzir a transparência do invólucro da cápsula.

Cápsulas de gelatina mole são usadas para encapsular e selar hermeticamente líquidos, suspensões, materiais pastosos, pós-secos e até comprimidos pré-formados. As cápsulas de gelatina mole são facilmente engolidas (Figura 11).

FIGURA 11 – EXEMPLO DE CÁPSULAS DE GELATINA MOLE



Fonte: <http://twixar.me/OnMm>. Acesso em: 28 jun. 2022.

2.2.1 Uso de cápsulas de gelatina mole

Apesar das cápsulas de gelatina mole serem preparadas para conter uma variedade de enchimentos líquidos, faz-se necessário conhecer um pouco mais sobre quais deles podem ser encapsulados nessa forma farmacêutica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013):

- 1- Líquidos voláteis e não voláteis imiscíveis em água, como óleos vegetais e aromáticos, e hidrocarbonetos alifáticos, clorados hidrocarbonetos, éteres, ésteres, álcoois e ácidos orgânicos.
- 2- Líquidos não voláteis miscíveis em água, como polietilenoglicóis e tensoativos não iônicos, como polissorbato 80.
- 3- Substâncias miscíveis em água e relativamente não voláteis, como propilenoglicol e álcool isopropílico, porém esse tipo de substância dependerá de fatores como a concentração utilizada e as condições da embalagem.

Líquidos que podem migrar facilmente através do invólucro da cápsula não são adequados para serem produzidos em cápsulas de gelatina mole, os quais incluem materiais com água acima de 5%, líquidos solúveis em água e de baixo peso molecular e substâncias orgânicas voláteis, como álcoois, cetonas, ácidos, aminas e ésteres.

Sólidos também podem ser encapsulados em cápsulas de gelatina mole. Eles serão veiculados em soluções (em um solvente líquido adequado), suspensões, pós secos, grânulos, *pellets* ou pequenos comprimidos.

2.2.2 Preparo de cápsulas de gelatina mole

As cápsulas de gelatina mole podem ser preparadas pelo processo que emprega lâminas de gelatina e um conjunto de moldes para formar as cápsulas, ou pelo processo de molde rotativo ou recíproco; as cápsulas são produzidas, enchidas e seladas em um procedimento contínuo, o qual se trata de uma operação mais eficiente e produtiva (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

No processo de lâminas, uma folha quente de papel comum ou gelatina colorida é colocada na placa inferior do molde, e o líquido, contendo a medicação, é derramado uniformemente sobre ele. Em seguida, uma segunda folha de gelatina é cuidadosamente colocada em cima do medicamento e a placa superior do molde é adicionada. É aplicada pressão ao molde para formar, encher e selar as cápsulas simultaneamente. Ao final, as cápsulas são removidas e lavadas com solvente atóxico e que não prejudique as cápsulas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

O processo de molde rotativo é utilizado para a produção da maioria das cápsulas de gelatina mole, o método desenvolvido, em 1933, por Robert P. Scherer. Por esse método, a gelatina líquida flui de um tanque suspenso e forma duas fitas contínuas idênticas pelo molde rotativo. Ao mesmo tempo, material de enchimento é injetado precisamente entre as fitas no momento em que os moldes se unem e formam bolsas de gelatina. Essas bolsas de gelatina contendo o líquido são seladas por pressão e calor e, em seguida, separadas da fita. Uso de fitas de duas cores diferentes resulta em cápsulas bicolores (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O processo de molde recíproco é semelhante ao rotativo, no que diz respeito à formação e ao uso de fitas de gelatina para a encapsulação, mas difere no procedimento empregado. As fitas de gelatina são alimentadas entre um conjunto de moldes verticais que abrem e fecham continuamente, para formar fileiras de bolsas. Estas que são preenchidas com o medicamento e, então, são moldadas, seladas e cortadas do filme à medida que avançam no equipamento. Assim que as cápsulas são cortadas, caem em tanques refrigerados que evitam que ocorra a adesão das cápsulas umas às outras (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

2.3 REQUISITOS MÍNIMOS PARA CÁPSULAS

Os requisitos mínimos são dados por leis e normativas locais. No Brasil, recomenda-se seguir a farmacopeia brasileira e, caso algum item não esteja contemplado, é aceitável pesquisar em outras farmacopeias, como a europeia, a norte-americana, a japonesa, entre outras e demais compêndios oficiais.

2.3.1 Adjuvantes

São as substâncias adicionadas a preparações, incluindo cápsulas, para aumentar sua estabilidade, melhorar aparência ou para facilitar a sua produção. Os adjuvantes precisam:

- 1- Ser inócuos nas quantidades utilizadas.
- 2- Estar em quantidade adequadas e não superiores às recomendadas, para, então, promover o efeito desejado.
- 3- Não prejudicar a biodisponibilidade, a eficácia terapêutica ou a segurança do produto.
- 4- Não interferir nos resultados das análises e dos testes requeridos de controle de qualidade.

2.3.2 Embalagens para dispensação

Dependendo do insumo farmacêutico ativo, o recipiente deve ser hermeticamente fechado, resistente à luz e à umidade, a fim de não prejudicar a estabilidade do produto.

2.3.3 Administração oral de formas de dosagem sólidas

Cápsulas e comprimidos para uso oral são projetados para administrações de uma dose, sobre a língua e engolindo com um copo de, preferencialmente, água; outras bebidas, como café, suco, chá, não são recomendadas, pois podem interferir na dissolução e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco. A quantidade de líquido utilizada na ingestão também irá interferir na desintegração, dissolução e absorção. Alguns pacientes têm o hábito de engolir comprimidos ou cápsulas sem água, mas isso pode ser perigoso, pois podem se alojar no esôfago. Quando tomados sem água antes de dormir, podem gerar ulceração esofágica.

Entre os IFAs que geram maiores problemas, por serem deglutidos sem líquidos, estão: alendronato de sódio, aspirina, sulfato ferroso, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), em geral, e antibióticos da classe das tetraciclina. Por exemplo, o fabricante do alendronato sugere que ele seja ingerido com cerca de 250 mL de água, pela manhã,

logo após levantar-se da cama, e permanecer sem ingerir outras bebidas, alimento ou outro medicamento por 30 minutos, para prevenir a irritação esofágica e gástrica superior. O paciente que faz uso desse IFA é instruído a não reclinar por, pelo menos, 30 minutos, devido à possibilidade de refluxo.

A administração de medicamentos orais em relação às refeições é muito importante, porque a biodisponibilidade e a atividade de certos medicamentos podem ser severamente alteradas por alimentos e bebidas. Por exemplo, o suco de toranja inibe a isoenzima *CYP 3A4*, resultando em uma concentração plasmática mais elevada de todos os fármacos que são metabolizados por esse complexo enzimático.

3 COMPRIMIDOS

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas de uso, geralmente, oral, feitos de materiais em pó em combinação com excipientes e, em grande quantidade, corantes, polímeros de liberação controlada e revestimentos de vários tipos. Podem variar em tamanho e peso (sendo diretamente dependente da dose de IFA e do método de administração pretendido), forma (frequentemente são discoides, mas também podem ser redondos, ovais, oblongos, cilíndricos, triangulares ou, ainda, nas formas geométricas, como diamantes, pentágonos e hexágonos), cor, dureza, espessura, características de desintegração e dissolução, entre outros aspectos, dependendo do uso pretendido e do método de fabricação. A maioria dos comprimidos é usada na administração oral de insumos farmacêuticos ativos. Há, também, comprimidos para outras vias de administração, como sublingual, bucal ou vaginal (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

A notoriedade dos comprimidos se dá graças às seguintes vantagens: simplicidade e economia de preparo para uso, estabilidade e conveniência na embalagem, transporte e dispensação, precisão da dosagem, compacto, portabilidade, sabor suave e facilidade de administração.

A maioria dos comprimidos é preparada por compressão, com um número limitado por moldagem. O termo “comprimidos” por compressão parece ter sido usado, pela primeira vez, por John Wyeth e Brother Inc., da Filadélfia. O início de sua popularização ocorreu na última parte do século XIX, porém permanece até hoje. Essa técnica utiliza máquinas capazes de exercer grande pressão, que irá compactar o material, seja ele em pó ou em granulado, em formas e dimensões determinadas pelas punções e matrizes.

Alguns comprimidos têm sulcos, o que permite que eles sejam facilmente divididos em dois ou mais, conforme a presença de sulcos, e, assim, tenhamos frações da dose. Vale ressaltar que, se o comprimido não apresentar sulcos, ele não deverá ser partido, pois não haverá igualdade entre as doses obtidas.

3.1 TIPOS DE COMPRIMIDOS

Há, pelo menos, duas formas de classificar os comprimidos: pela forma de produção e pela forma de liberação do insumo farmacêutico ativo. Logo, a classificação em um dos itens não impede que esteja em outra concomitantemente; por exemplo, comprimidos obtidos por compressão também podem ser de liberação imediata ou obtidos por compressão, seguidos de revestimento em filme, entre outras. Essas classificações serão vistas a seguir (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

3.1.1 Comprimidos moldados ou triturados (*Tablet Triturates - TT*)

Os comprimidos triturados são, geralmente, feitos de material úmido, com auxílio do gral e pistilo, para triturar e homogeneizar a mistura de pós e, posteriormente, serem colocados no molde. Esses comprimidos devem ser completa e rapidamente solúveis. Em geral, o diluente utilizado é uma combinação de sacarose e lactose, não havendo um lubrificante que seja completamente solúvel em água. Este tipo de comprimido teria problemas de compressão e, por isso, é preparado por moldagem. São comprimidos muito macios e solúveis, projetados para rápida dissolução, sendo os que ainda restam comercialmente usados pela via sublingual. Como exemplo, temos os comprimidos produzidos em farmácia homeopática.

3.1.2 Comprimido obtido por compressão (*Compressed Tablet - CT*)

Os comprimidos formados por compressão, na sua forma mais simples, não contêm nenhum revestimento especial. Eles são feitos de materiais em pó, cristalinos ou granulares, sozinhos ou em combinação com diluentes, aglutinantes, desintegrantes, antiaderentes, deslizantes, lubrificantes, polímeros de liberação controlada e, em muitos casos, corantes. Atualmente, a maioria dos comprimidos comercializados, sejam eles para administração oral, bucal, sublingual ou vaginal, são comprimidos compactados, revestidos ou não.

3.1.3 Comprimido obtido por múltiplas compressões (*Multiple Compressed Tablets - MCT*)

Os comprimidos multicompressões são feitos por mais de um ciclo de compressão. Esse processo é mais usado quando a separação de ingredientes ativos é necessária para fins de estabilidade ou se o processo de mistura for inadequado para garantir uma distribuição uniforme de dois ou mais insumos farmacêuticos ativos.

Esse processo poderá resultar em dois tipos de comprimidos:

- Comprimidos em camadas: são preparados pela compressão do pó ou granulado, seguida pela compressão de porções adicionais, gerando, assim, duas ou mais camadas, conforme repetições do processo. Cada camada poderá ter um IFA, permitindo, assim, a separação de substâncias incompatíveis, ou a liberação de IFA(s) em tempos diferentes ou apenas uma aparência mais atrativa, com cada camada de uma cor. Um exemplo bem popular é a Coristina D® (Cosmed).
- Comprimidos inseridos dentro de comprimidos: são necessárias máquinas específicas, que colocam o núcleo pré-formado dentro da punção para adicionar a camada externa.

3.1.4 Comprimidos revestidos de açúcar (*Sugar-Coated Tablets - SCT*)

Os comprimidos revestidos de açúcar, popularmente conhecidos como drágeas, são comprimidos rodeados por um revestimento de açúcar. Tais revestimentos podem ser coloridos e são benéficos para encobrir substâncias que possuem gostos ou odores desagradáveis, ou, ainda, para a proteção de substâncias sensíveis à oxidação. O revestimento hidrossolúvel dissolve-se rapidamente após ingestão, compreende 50% do peso e volume do produto, sendo uma técnica que encarece o produto e a cadeia logística, além de requerer procedimentos específicos. Como exemplo, temos a Neosaldina® (Takeda) e o Benegripe® (Cosmed).

3.1.5 Comprimidos revestidos por película (*Film-Coated Tablets - FCT*)

Este tipo de revestimento confere as mesmas características gerais que o açúcar com a vantagem adicional do tempo bastante reduzido para a operação de revestimento, sendo, ainda, mais durável e menos volumoso. Atualmente, esses revestimentos poliméricos têm sido a primeira escolha de formuladores. Como exemplo, temos a maioria dos comprimidos revestidos simples (sem outras nomenclaturas citadas no item 3.1.13), como Caldê K2® (Marjan Farma), Polaramine® (Mantecorp Farmasa).

3.1.6 Comprimidos revestidos por gelatina (*Gelcap*)

Trata-se de uma inovação que consiste em um comprimido em forma de cápsula. O processo de fabricação resulta em um produto final com menor tamanho (um terço menor) de uma cápsula preenchida com o equivalente de pó. O revestimento de gelatina facilita a deglutição, além de ser menos suscetível à violação, quando comparado a cápsulas seladas. São exemplos: Luftal Gelcap® 125 mg (Bristol Myers Squibb) e Tylenol® Extra Strength Rapid Release Gels (McNeil-CPC).

3.1.7 Comprimidos com revestimento entérico (*Enteric-Coated Tablets - ECT*)

Nesse caso, as substâncias que os revestem serão resistentes à solução no fluido gástrico e se desintegrarão no intestino. Revestimentos entéricos podem ser usados para IFA(s) que é(são) inativado(s) ou destruído(s) no estômago, para aqueles que irritam a mucosa, ou como meio de retardamento da liberação do medicamento. Por exemplo: SAM-e Natural (S-Adenosil-L-Metionina) (Jarrow Fórmulas).

3.1.8 Comprimidos bucais e sublinguais

Destinados a serem dissolvidos na boca (entre o lábio e a gengiva – comprimidos bucais) ou sob a língua (comprimidos sublinguais), os comprimidos bucais e sublinguais são pequenos, achatados e ovais, para absorção por via mucosa oral. Eles permitem a absorção oral de IFAs que são destruídos pelo suco gástrico e/ou são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal.

Os comprimidos bucais são projetados para serem consumidos lentamente, enquanto os de uso sublingual dissolvem prontamente e fornecem rápido efeito do fármaco. Um exemplo de sublingual é Toragesic® (EMS).

Os comprimidos bucais são conhecidos, popularmente, como pastilhas, que são formas farmacêuticas sólidas em forma de disco contendo uma substância para efeito local, adicionadas de flavorizantes em uma base doce ou de açúcar. Como exemplo de pastilhas para garganta, temos Strepsils® (Reckitt Benckiser).

As mais novas abordagens têm empregado materiais que atuam como bioadesivos, para aumentar a absorção do medicamento. Outras abordagens usam comprimidos que derretem à temperatura do corpo. A matriz do comprimido é solidificada, enquanto o fármaco está em solução. Após a fusão, o IFA está automaticamente em solução e disponível para absorção, assim, eliminando a dissolução como uma etapa limitante da taxa na absorção de compostos pouco solúveis.

3.1.9 Comprimidos mastigáveis

Possuem uma textura suave e de rápida desintegração, quando mastigado ou permitido dissolver na boca, e têm uma base cremosa, em geral, de manitol especialmente aromatizado e colorido. São particularmente úteis para administração de comprimidos grandes a crianças e adultos com dificuldade em engolir outras formas farmacêuticas sólidas. São exemplos: Noripurum® Mastigável (Takeda) e Pepsamar® (Sanofi).

3.1.10 Comprimidos efervescentes

São preparados com sais granulares efervescentes, que liberam gás quando em contato com a água. Normalmente, usados para veicular IFAs que se dissolvem rapidamente, quando adicionados à água. O “efeito bolha” auxilia na desagregação do comprimido e na dissolução do IFA. São exemplos: Sonrisal® comprimidos efervescentes (GSK), Redoxon® Tripla Ação (Bayer).

3.1.11 Comprimidos para solução (*Tablets for Solution - CTS*)

Como o próprio nome diz, são comprimidos usados para preparar soluções. Em seu rótulo, deve haver a advertência de não os ingerir. Por exemplo: comprimidos de permanganato de potássio para solução.

3.1.12 Comprimidos vaginais ou comprimidos de inserções

Estes comprimidos não são revestidos, e possuem forma de bala ou ovoides. São preparados para caber em dispositivos de inserção de plástico que acompanham o produto. São desenvolvidos para promover efeito local, podem ser preparados por compressão. Geralmente, contêm lactose como diluente. Neste caso, assim como para qualquer comprimido destinado à administração por outros meios que não a deglutição, o rótulo deve indicar a forma como deve ser usado. Por exemplo: Gino Canesten® Comprimido Vaginal (Bayer).

3.1.13 Comprimidos de Liberação Controlada (*Controlled-Release Tablets - CRT*)

São formulados para liberar o IFA lentamente durante um período prolongado de tempo. Assim, essas formas farmacêuticas são denominadas como “liberação prolongada” ou “liberação sustentada”. Esse tipo de liberação pode se apresentar como comprimidos ou cápsulas, e são categorizadas em três tipos: aquelas que respondem a alguma condição fisiológica para liberar o fármaco, como revestimentos entéricos;

aquelas que liberam o fármaco de forma relativamente constante e controlada; e aquelas que combinam os dois mecanismos para liberar pulsos do fármaco. Outros nomes para esses tipos de produtos são: liberação estendida, liberação sustentada, liberação prolongada, liberação retardada e, no caso de comprimidos pulsáteis, ação repetida, liberação pulsátil ou liberação de pulso.



ESTUDOS FUTUROS

Produtos de liberação prolongada serão estudados na Unidade 3 – Formas Farmacêuticas Especiais.

3.1.14 Comprimidos de liberação imediata

São projetados para desintegrar e liberar o IFA sem recursos especiais de controle de taxa (como revestimentos e/ou outras técnicas). A grande maioria dos comprimidos enquadra-se nessa classificação.

3.1.15 Comprimidos de desintegração ou dissolução instantânea

Comprimidos de liberação instantânea (*rapidly dissolving tablets* – RDTs) são caracterizados pela desintegração ou dissolução na boca em 1 minuto, alguns dentro de 10 segundos. Para alguns autores, a dissolução na boca deve ocorrer aproximadamente de 15 a 30 segundos; qualquer tempo superior não seria categorizado como de dissolução rápida. Comprimidos desse tipo são recomendados para crianças e idosos ou para qualquer paciente que tem dificuldade em engolir comprimidos, uma vez que estes dissolvem na língua, e o paciente engole o líquido. Várias técnicas são usadas para preparar esses comprimidos, incluindo liofilização (por exemplo: Zyprexa® Zydis, Eli Lilly do Brasil Ltda.), compressão direta suave e outros métodos, originalmente, eram comprimidos moldados de uso sublingual, feitos com fármaco e lactose umedecida, com uma mistura de álcool-água para formar uma pasta. Esses comprimidos utilizam excipientes muito solúveis em água, que a absorvem e promovem a rápida desintegração ou dissolução.

Esses RDTs são mais convenientes para transportar e administrar do que um líquido oral. São acondicionados individualmente em embalagens do tipo bolha. Como são macios e de baixa friabilidade (quebram-se facilmente), sua remoção não ocorre como nos demais comprimidos (pressionando o comprimido contra o material do *blister*), mas descascando o *blister* para disponibilizar o comprimido de onde, então, removido.

Apesar das vantagens, existe uma série de desvantagens e dificuldades associadas a essas formulações, tais como: quantidade de insumo ativo a ser veiculado/incorporado, mascaramento de sabor, friabilidade, custos de fabricação e estabilidade do produto.

Existem duas tecnologias utilizadas para a preparação de RDTs, a espuma liofilizada e a compressão, que você conhecerá um pouquinho mais (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Espuma liofilizada: o primeiro RDT foi o sistema de entrega Zydis, que produz comprimidos a partir de uma espuma feita de uma mistura de gelatina, açúcar(es), IFA e outros componentes que são derramados em um molde para ser liofilizados. O molde também serve como embalagem de dispensação da dose unitária. Esse sistema é o mais rápido de desintegração no mercado.
- Compressão: também é uma das tecnologias utilizadas para a preparação de RDT. Utiliza, em sua composição, superdesintegrantes somados a uma pequena quantidade de efervescente que levará a uma desintegração medianamente rápida. Ao colocar o comprimido na boca, o desintegrante começa a absorver água, a mistura começa a efervescer e o comprimido dissolve-se; esse mecanismo cessa apenas quando a dissolução é concluída. Os comprimidos RDTs são levemente mais finos que os comprimidos convencionais, permitindo uma superfície de contato maior com a saliva bucal.

3.2 MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS

Os comprimidos podem ser produzidos por três métodos: **granulação úmida**, **granulação seca** e **compressão direta**.

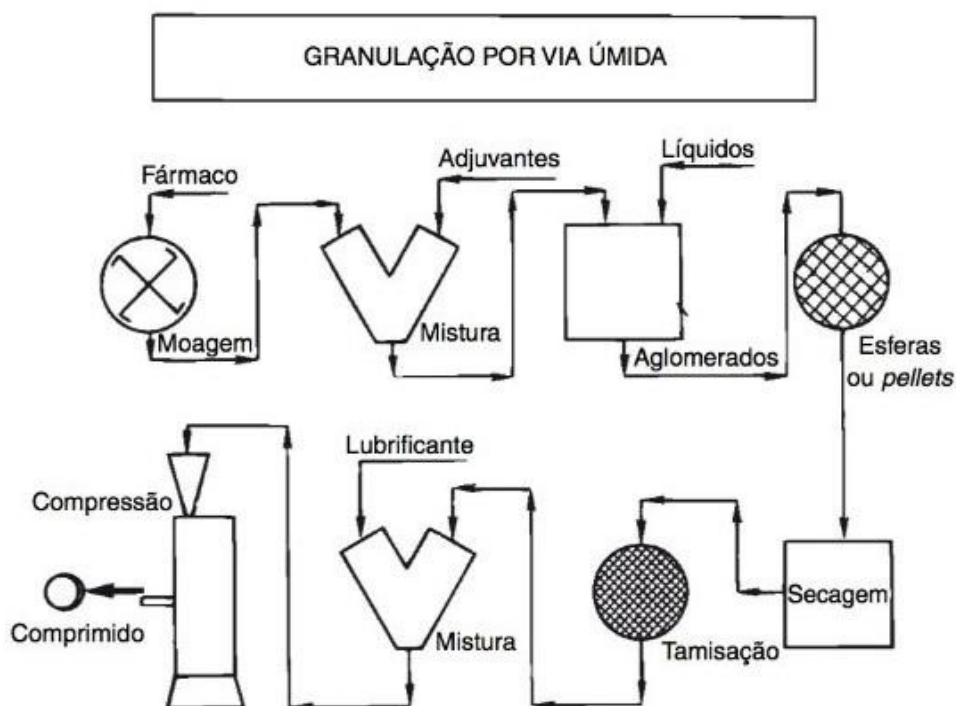
A maioria das misturas de medicamentos em pó requer adição de excipientes, como diluentes, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes, para fornecer as características desejadas de uso e para a fabricação de comprimidos. Um requisito importante na fabricação de comprimidos é que a mistura flua livremente do alimentador da máquina de funil de comprimidos para as matrizes, permitindo a compressão e obtenção de comprimidos em alta velocidade. Granulações de pós fornecem livre fluidez, aumentam a densidade do material, melhoram a compressibilidade do pó para a formação do comprimido.

3.2.1 Granulação por via úmida

Método amplamente empregado para a produção de comprimidos obtidos por compressão. Sua popularidade se deve à maior probabilidade de a granulação atender a todos os requisitos físicos para a compressão de bons comprimidos. Suas principais desvantagens são o número de etapas separadas envolvidas, bem como o tempo e a mão de obra necessários para realizar o procedimento, especialmente em grande escala (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A seguir, veremos as etapas envolvidas no processo de granulação por via úmida (Figura 12):

FIGURA 12 – MÉTODO DE PREPARO DE COMPRIMIDOS POR GRANULAÇÃO POR VIA ÚMIDA



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 242)

- Pesagem e mistura

Quantidades especificadas de IFA, diluente, desintegrante e demais materiais de enchimento são pesados e misturados em um misturador de pó mecânico até a mistura estar uniforme. Os pós de enchimentos incluem: lactose, celulose microcristalina, amido, sacarose e fosfato de cálcio. A escolha do enchimento, geralmente, é baseada na experiência do fabricante com o material, seu custo relativo e sua compatibilidade com os demais ingredientes da formulação. Por exemplo, os sais de cálcio não devem ser

usados como enchimentos com antibióticos de tetraciclina, devido a uma interação entre os dois agentes que resulta em redução da absorção de tetraciclina no trato gastrointestinal. Entre os enchimentos mais preferidos, estão a lactose, devido a sua solubilidade e compatibilidade; e a celulose microcristalina, devido a sua fácil compactação, compatibilidade e uniformidade de fornecimento. Os agentes desintegrantes incluem croscarmelose, amidos de milho e batata, amidoglicolato de sódio, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona (PVP), crospovidona, resinas de troca catiônica, ácido algínico e outros materiais que incham ou expandam ao entrarem em contato com a umidade e, assim, proporcionar a ruptura ou o rompimento do comprimido no trato gastrointestinal. Croscarmelose (2%) e amido glicolato de sódio (5%) são, frequentemente, preferidos por causa de sua alta absorção de água e de ação rápida. Quando o amido é empregado, 5% a 10% é geralmente adequado, mas até cerca de 20% pode ser usado para promover uma desintegração mais rápida do comprimido. A quantidade total de desintegrante utilizada não é sempre adicionada na preparação da granulação. Frequentemente, uma porção (às vezes, metade) é reservada e adicionada à granulação acabada antes da formação do comprimido. Isso resulta em dupla desintegração do comprimido, primeiro em pedaços e, depois, em partículas finas.

- Preparo da massa úmida

Um aglutinante líquido é adicionado à mistura em pó, para facilitar a adesão das partículas de pó; desse modo, forma-se uma massa úmida, que é usada para preparar os grânulos. Um bom aglutinante resulta na dureza adequada do comprimido e não impede a liberação do IFA do comprimido.

Entre os aglutinantes, estão: povidona, uma preparação aquosa de amido de milho (10% a 20%), solução de glicose (25% a 50%), metilcelulose (3%), carboximetilcelulose e celulose microcristalina. Se o fármaco é incompatível por um aglutinante aquoso, deve-se utilizar aglutinante seco ou em solução não aquosa. Estes produtos contribuem para a adesão dos grânulos a um outro e mantêm a integridade do comprimido após a compressão. Um umedecimento excessivo pode resultar em grânulos, que são muito duros para a formação adequada do comprimido, e o subumedecimento pode resultar em comprimidos muito macios e pouco resistentes. Quando desejado, um corante ou aromatizante pode ser adicionado ao agente aglutinante para preparação de grânulos.

- Obtenção da massa úmida em *pellets* ou grânulos

Manualmente, ou com equipamento automatizado, a massa úmida obtida é passada por um tamis (malha 6 ou 8) para preparar os grânulos. Os grânulos resultantes são distribuídos uniformemente em grandes bandejas forradas e secos até a obtenção de peso e umidade constante.

- Secagem da granulação

Os grânulos podem ser secos em temperatura controlada em fornos termostatizados que registram constantemente o tempo, a temperatura e a umidade.

- Calibração dos grânulos

Após a secagem, os grânulos são passados por um tamis de malha menor que a usada para preparar a granulação original. O tamanho no qual eles serão reduzidos depende do tamanho das punções a serem usadas. Em geral, o quanto menor for o comprimido a ser produzido, menor os grânulos. Os tamis de 12 a 20 mesh são geralmente usados para este fim.

- Adição de lubrificação e mistura

Após a calibração, um lubrificante seco é polvilhado sobre os grânulos com auxílio de um tamis. Os lubrificantes contribuem para a preparação de comprimidos, pois: melhoram o fluxo da granulação; impedem a adesão da formulação às punções e às matrizes durante a compressão; reduzem o atrito entre o comprimido e a parede do molde durante a sua ejeção da máquina. Além disso, eles fornecem brilho ao comprimido acabado. Entre os lubrificantes mais comumente usado, estão: estearato de magnésio (o mais utilizado) e de cálcio, ácido esteárico, talco e estearil fumarato de sódio. A quantidade de lubrificante utilizada varia entre 0,1% a 5% do peso da massa do granulado.

3.2.2 Técnica de granulação em etapa única

Atualmente, com os avanços tecnológicos, é possível executar a granulação completa em processo contínuo em leito fluidizado, usando um único equipamento: o granulador de leito fluidizado.

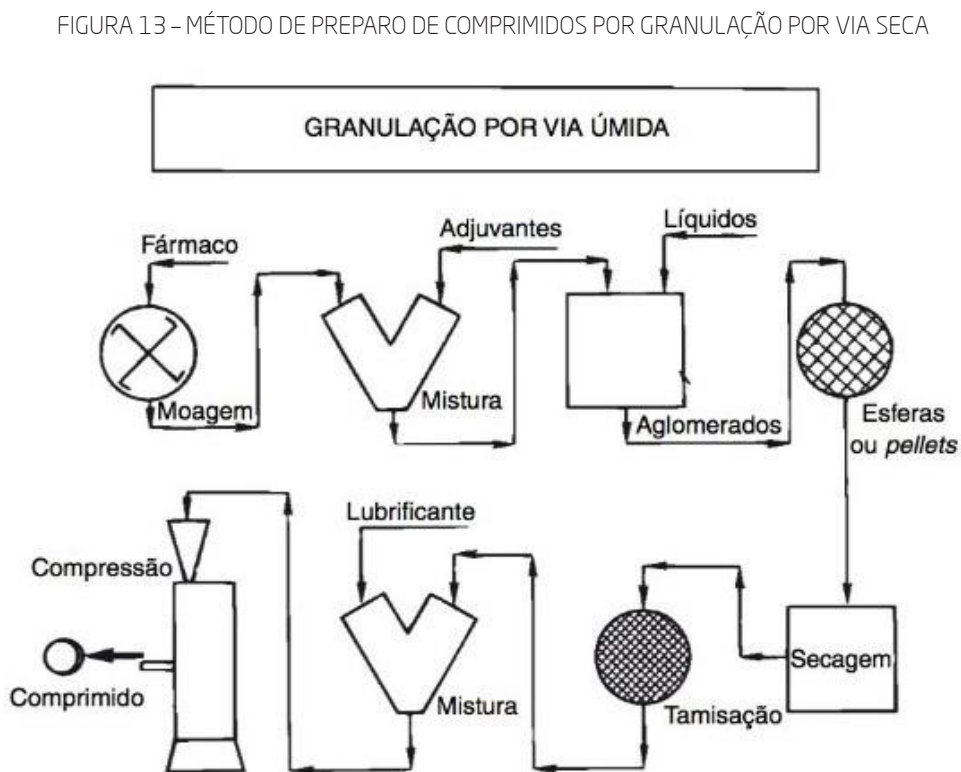
O granulador de leito fluidizado realiza as seguintes etapas: pré-misturar a formulação pó, incluindo IFAs, diluentes e desintegrantes; granulação da mistura por pulverização de um aglutinante (por exemplo: solução aquosa de acácia, hidroxipropilcelulose ou povidona) sobre o leito de pó; e secar o produto granulado até o teor de umidade satisfatório.

Outro método que também permite a granulação em uma etapa é o processamento a vácuo por micro-ondas. Os pós são misturados, umedecidos, aglomerados e secos dentro do mesmo equipamento. O uso do micro-ondas reduz o tempo de secagem (normalmente, em 25%) e, assim, o tempo total de produção do lote é na faixa de 90 minutos. Após a adição de lubrificantes, o lote está pronto para a formação de comprimidos ou enchimento da cápsula.

3.2.3 Granulação a seco

Nesse método, a mistura em pó é compactada em grandes pedaços e, posteriormente, quebrada ou triturada em grânulos. É fundamental para o sucesso do método que o IFA e diluentes tenham propriedades coesivas. A granulação a seco aplica-se a materiais que não podem ser preparados por granulação úmida, por se degradarem na umidade ou em temperaturas elevadas as quais são necessárias para secar os grânulos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; FELTON, 2013).

A seguir, veremos as etapas envolvidas no processo de granulação por via seca (Figura 13):



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 242)

- Compactação

Após pesar e misturar os ingredientes, a mistura de pó é compactada ou comprimida, em grandes peças planas de 2,54 cm de diâmetro. Em seguida, esses compactados são quebrados à mão ou em moinhos e passados por tamises de malha adequada. O lubrificante é adicionado de maneira frequente, e os comprimidos são preparados por compressão. O ácido acetilsalicílico, que hidrolisa quando exposto à umidade, pode ser preparado em comprimidos depois da compactação.

- Compactação por rolos

Compactadores de pó em rolo podem ser usados para aumentar a densidade de um pó, ao comprimir com 1 a 6 toneladas de pressão. O material compactado é quebrado, dimensionado e lubrificado, e os comprimidos são preparados por compressão da maneira usual. A compactação do rolo método é, muitas vezes, preferido à compressão. Metilcelulose ou hidroximetilcelulose (6% a 12%) são agentes aglutinantes usados na compactação por rolos que produzem bons comprimidos de dureza e friabilidade adequados.

3.2.4 Compressão direta

Comprimidos obtidos por compressão são: redondos, oblongos ou de formatos exclusivos; grossos ou finos; de diâmetro grande ou pequeno; planos ou convexo; sulcados (que permitem sua divisão em duas, três ou quatro partes) ou não; gravado ou impresso com identificação; revestido ou não revestido; colorido ou incolor; em duas ou três camadas (Figura 14) (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Existem vários tipos de prensas de comprimidos ou máquinas de comprimir, cada uma variando em produtividade, porém com semelhante função básica e operação. Todas comprimem uma formulação de comprimido dentro de uma cavidade da matriz, por meio de pressão de duas punções de aço, uma inferior e uma superior. Os comprimidos caem em um recipiente de coleta e, então, amostras de comprimidos são analisadas e testadas para vários padrões de qualidade.

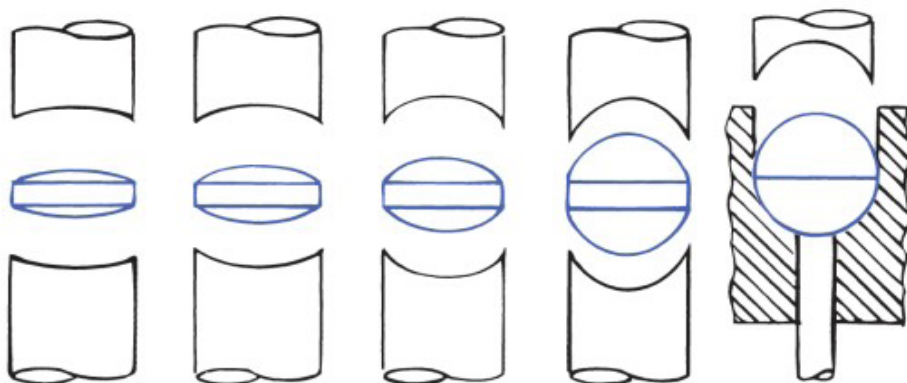
FIGURA 14 – DIFERENTES CARACTERÍSTICAS DOS COMPRIMIDOS OBTIDOS POR COMPRESSÃO



Fonte: <https://elements.envato.com/pt-br/tablets-PCY5SXM>. Acesso em: 28 jun. 2022.

Os diâmetros e as formas dos comprimidos são determinados pela matriz e punções usados na compressão. Quanto menos côncavos forem as punções, mais planos serão os comprimidos; sendo o inverso também verdadeiro (Figura 15). Punções com impressões em relevo produzem impressões embutidas nos comprimidos; já gravuras embutidas produzem comprimidos com impressões em relevo ou monogramas. Monogramas podem ser colocados em um ou em ambos os lados de um comprimido, dependendo das punções utilizadas.

FIGURA 15 – OS CONTORNOS DAS PUNÇÕES QUE DETERMINAM A FORMA DOS COMPRIMIDOS – DA ESQUERDA PARA A DIREITA: CURVATURAS PLANA, RASA, PADRÃO, PROFUNDA E ESFERA



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 236)

Máquinas de comprimir rotativas, equipadas com várias punções e matrizes, operam via movimento de rotação das punções. Uma única prensa rotativa com 16 estações (16 conjuntos de punções e matrizes) pode produzir até 1.150 comprimidos por minuto. Prensas rotativas duplas para comprimidos com 27, 33, 37, 41 ou 49 conjuntos de punções e matrizes são capazes de produzir dois comprimidos por matriz, chegando a produzir 10.000 ou mais comprimidos por minuto de operação.

Os comprimidos de múltiplas camadas são produzidos por alimentação múltipla e compressão múltipla de preenchimento de material dentro de uma única matriz. Comprimidos com um núcleo interior são preparados por máquinas com um aparelho de alimentação especial, que coloca o comprimido de núcleo precisamente dentro da matriz para compressão com preenchimento circundante.

Algumas substâncias são naturalmente granulares, como cloreto de potássio, possuindo propriedades coesivas e de fluxo livre que permitem que eles sejam compactados diretamente em máquina de comprimidos sem necessidade de granulação. No entanto, para demais produtos químicos sem essas qualidades, lança-se mão dos excipientes farmacêuticos, que fornecerão as qualidades necessárias para produção por compressão direta. Como diluentes, temos: a lactose nebulizada (obtida *pro spray*-

dried), microcristais de alfa-lactose mono-idratada, misturas de açúcar invertido e amido de milho, celulose microcristalina, maltose cristalina e fosfato de cálcio dibásico; como desintegrantes: amido para compressão direta, carboximetilamido, carboximetilcelulose reticulada e PVP reticulada; como exemplos de lubrificantes: estearato de magnésio e talco; e como exemplos de deslizantes: dióxido de silício.

A cobertura dos comprimidos poderá apresentar esfoliação, rachaduras, divisão, laminação ou outras deformações físicas, muitas vezes relacionadas ao aprisionamento de ar durante a compressão direta ou, ainda, ao tempo ou mau armazenamento.

RESUMO DO TÓPICO 2

Neste tópico, você aprendeu:

- As diferenças entre as cápsulas de gelatina duras e cápsulas de gelatina moles.
- As desvantagens entre cápsulas de gelatina duras e cápsulas de gelatina moles.
- O processo de produção de cápsulas de gelatina duras e cápsulas de gelatina moles.
- As diferenças entre os tipos de comprimidos.
- As vantagens e desvantagens entre os diferentes tipos de comprimidos.
- As três principais técnicas de produção de comprimidos (granulação via úmida, via seca e compactação direta).

AUTOATIVIDADE



1 Os invólucros das cápsulas podem ser produzidos a partir de diferentes substâncias, como hidroxipropilmetilcelulose, hipromelose, tapioca, gelatina de peixe. No entanto, as mais conhecidas são as de gelatina, que podem ser duras ou moles. Sobre as cápsulas de gelatina dura, é CORRETO afirmar:

- a) ☐ Os invólucros das cápsulas de gelatina dura são produzidos em três seções, tampa, corpo e lacre.
- b) ☐ As cápsulas de gelatina dura, assim como os comprimidos, não permitem flexibilidade de doses.
- c) ☐ A gelatina, utilizada na fabricação de cápsulas, é obtida a partir de dois métodos distintos: um método processado em meio básico e um em meio ácido. Após, procede-se à mistura do obtido para conquista as características desejadas.
- d) ☐ As cápsulas de gelatina protegem os pós em seu interior da umidade atmosférica, sendo uma excelente barreira física e química contra a água.

2 Os comprimidos são as formas farmacêuticas sólidas de uso oral mais utilizadas atualmente. Eles são produzidos a partir da combinação de excipientes e insumos farmacêuticos ativos. Com relação aos comprimidos, analise as sentenças a seguir:

- I- Sonrisal® (GSK) é um exemplo de comprimido revestido por filme.
- II- Neosaldina® (Takeda) é um exemplo de drágea, ou seja, comprimido revestido por filme.
- III- Coristina D® (Cosmed) é um exemplo de comprimido produzido em multicamadas.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I e II estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ As sentenças I e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 Para a produção de comprimidos, a mistura de pós medicamentosos requer adição de excipientes específicos para fornecer as características desejadas. Estas misturas passam, normalmente, por um dos três processos: granulação úmida, granulação seca e compactação direta. Sobre granulação úmida para obtenção de comprimidos, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () A granulação por via úmida é a mais empregada para a produção de comprimidos obtidos por compressão.
- () A principal vantagem é o número de etapas envolvidas, além de não necessitar de mão de obra especializada.
- () As etapas envolvidas normalmente são separadas, porém, hoje, existe a granulação em leito fluidizado, que é feita em etapa única.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () V – F – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

- 4 Considerando que você recebeu a seguinte prescrição de 10 cápsulas da substância X 25 mg, sabendo que a densidade dessa substância é de 0,30 mg/mL.

Volume (mL)	Tamanho das cápsulas					
	00	0	1	2	3	4
	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21

Quanto de fármaco você deverá pesar para satisfazer a prescrição? Qual é a cápsula adequada para essa produção?

- 5 As formas farmacêuticas sólidas complexas, como comprimidos e cápsulas, são as preferidas pela maioria dos pacientes. Você, como farmacêutico, tem a função de orientar seus clientes, na hora da dispensação, sobre a forma correta de administração desses produtos. Liste cinco recomendações a serem dadas aos pacientes que adquiriram comprimidos ou cápsulas.

CONTROLE DE QUALIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

1 INTRODUÇÃO

Neste tópico, abordaremos os procedimentos para o controle de qualidade das formas farmacêuticas sólidas. Aprenderemos mais sobre a técnica de determinação da granulometria dos pós, que, apesar do nome, pode ser utilizada tanto para pós quanto para grânulos.

Veremos as diferentes formas de avaliação de cápsulas e comprimidos, a partir da determinação de peso, que, dependendo do tipo de forma farmacêutica e se unitária ou múltipla, poderá ter diferentes limites de variação.

Ainda, aprenderemos a determinar a resistência mecânica de comprimidos, por meio da friabilidade e dureza, e como executar testes de desintegração e dissolução, que são características importantes para a determinação da qualidade de comprimidos e cápsulas.

2 CONTROLE DE QUALIDADE DE PÓS

Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), o principal procedimento de controle de qualidade de pós, sejam eles como matéria-prima ou como produto acabado, é a “determinação da granulometria dos pós”.

2.1 DETERMINAÇÃO DA GRANULOMETRIA DOS PÓS

A determinação da granulometria dos pós é o grau de divisão ou granulometria expresso pela abertura nominal da malha do tamis utilizado. Termos, descrição, número do tamis (ABNT/American Society for Testing and Materials – ASTM) e orifício do tamis estão demonstrados no Quadro 4, em que o número do tamis corresponde à classificação da ABNT (ISO 33101:2000).

QUADRO 4 – NÚMERO DOS TAMISES, TAMANHO DO ORIFÍCIO, TERMO UTILIZADO PARA O PÓ, CONFORME A DESCRIÇÃO UTILIZADA

Número do tamis (ABNT/ASTM)	Orifício do tamis	Nomenclatura dos pós	Descrição utilizada
2	9,5 mm	-	-
3,5	5,6 mm		
4	4,75 mm		
8	2,36 mm		
10	2 mm	Pó grosso	Aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 µm.
20	850 µm		
30	600 µm	Pó moderadamente grosso	Aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 710 µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250 µm.
40	425 µm		
50	300 µm	Pó semifino	Aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 µm.
60	250 µm		
70	212 µm		
80	180 µm	Pó fino	Aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 µm.
100	150 µm		
120	125 µm	Pó finíssimo	Aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 µm.
200	75 µm		
230	63 µm		
270	53 µm		
325	45 µm		
400	38 µm		
500	25 µm		
635	20 µm		

Fonte: adaptado de Brasil (2010)

2.2 EXECUÇÃO DA DETERMINAÇÃO DA GRANULOMETRIA DOS PÓS

A determinação da granulometria de pós é feita com o auxílio de tamises (produzidos em tecido de arame de latão, bronze ou outro fio adequado, não são revestidos ou chapeados), pelo seguinte processo: os tamises são operados por dispositivo mecânico (Figura 16), que produz movimentos uniformes horizontais e verticais. É necessário tampar o conjunto antes de iniciar a movimentação, que, normalmente, é feita por 15 minutos. O kit de tamis é organizado a partir da malha de abertura mais grossa para abertura de malha menor, de cima para baixo, no final adicionar o receptor de pós. Um peso predeterminado de pó seco (aproximadamente 25 g) é adicionado uniformemente na parte superior, e irá passar pelas telas de malha de inox, com aberturas de diferentes tamanhos. Utilizar, pelo menos, 4 tamises que estejam descritos no Quadro 4, de acordo com as características da amostra (conforme natureza do material, densidade do pó ou grânulo e diâmetro dos tamises a serem utilizados). Após agitação, o pó que é retido em cada malha é removido com auxílio de um pincel, e adicionado a um papel adequado e pesado. Pesquisar também o pó retido no coletor. Calcular o percentual retido em cada tamis, utilizando o seguinte cálculo:

$$\% \text{ Retida pelo tamis} = \frac{P_1}{P_2} \times 100$$

Sendo:

- P_1 = Peso da amostra retida em cada tamis (em gramas);
- P_2 = Soma dos pesos retidos em cada tamis e no coletor (em gramas);
- 100 = Fator de porcentagem.

FIGURA 16 – AGITADOR ELETROMAGNÉTICO PARA TAMIS E TAMISES DE DIFERENTES MESH



Fonte: Felton (2013, p. 414)

3 CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS E COMPRIMIDOS

O controle de qualidade dos medicamentos sólidos complexos, como cápsulas e comprimidos, tem por objetivo garantir que os produtos se encontrem dentro das especificações estabelecidas pelos compêndios oficiais e, portanto, cumpram o que se propõe.

A seguir, veremos os principais testes de controle de qualidade físico-químico preconizados pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

3.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

A determinação do peso aplica-se a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles, e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição).

O primeiro passo é determinar o peso médio de 20 unidades.

$$P_{\text{médio}} = \frac{P_1 + P_2 + P_3 + P_4 \dots P_{20}}{20}$$

Sendo: $P_1 + P_2 + P_3 + P_4 \dots P_{20}$ = pesos de cada unidade.

Não são toleradas mais que 2 unidades fora dos limites de variação especificados no Quadro 5, exceto para drágeas, que são aceitas 5 unidades fora do limite de variação. Entretanto, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas, ou seja, se seu peso médio de cápsulas deu 150 mg, 10% é igual a 15 mg, você poderá ter 2 cápsulas acima de 165 mg **ou** 2 cápsulas abaixo de 135 mg **ou** uma acima de 165 mg e uma abaixo de 135 mg, porém **nenhuma** acima de 180 mg e abaixo de 120 mg.

QUADRO 5 – CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE DETERMINAÇÃO DE PESO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS EM DOSES UNITÁRIAS E MÚLTIPLAS

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos mais que 80 mg e menos que 250 mg 250 mg ou mais	$\pm 10,0\%$ $\pm 7,5\%$ $\pm 5,0\%$
Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)	25 mg ou menos Mais que 25 mg e até 150 mg Mais que 150 mg e menos que 300 mg 300 mg ou mais	$\pm 15,0\%$ $\pm 10,0\%$ $\pm 7,5\%$ $\pm 5,0\%$
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	Menos que 300 mg 300 mg ou mais	$\pm 10,0\%$ $\pm 7,5\%$
Supositórios e óvulos	Independente do peso médio	$\pm 5,0\%$
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	Mais que 40 mg*	$\pm 10,0\%$
Pós para reconstituição (uso oral)	Menos que 300 mg 300 mg ou mais	$\pm 10,0\%$ $\pm 7,5\%$
Formas farmacêuticas em doses múltiplas	Peso declarado	Porcentagem mínima em relação ao peso declarado
Granulados, pós, géis, cremes e pomadas	Até 60 g Acima de 60 g e até 150 g Acima de 150,0 g	90,0% 92,5% 95,0%

*Se o peso médio for de 40 mg ou menos, submeter ao teste de Uniformidade de doses unitárias

Fonte: adaptado Brasil (2010, p. 60)



INTERESSANTE

Para a determinação de peso médio de cápsulas (de gelatina mole e dura), a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) estabelece um procedimento destrutivo, pesando apenas o conteúdo das cápsulas, por subtração do peso da cápsula cheia e do seu invólucro. Para cápsulas moles, é recomendada a limpeza, após esvaziamento, com éter etílico ou outro solvente. Esse procedimento é inviável para farmácias de manipulação, então, foi lançado, em 2012, no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, um método de peso médio não destrutivo.

No método do Formulário, procede-se o peso médio de 10 cápsulas inteiras, aplica-se os mesmos limites descritos no Quadro 5, e após calcula-se o desvio padrão e desvio padrão relativo e a variação do conteúdo teórico das cápsulas.

DICA

Leia Determinação de peso em cápsulas obtidas pelo Processo Magistral, na segunda edição e revisão do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira publicada em 2012 (p. 26).



3.2 DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA MECÂNICA EM COMPRIMIDOS

Os testes de determinação de resistência mecânica em comprimidos dispõem-se a evidenciar a resistência dos comprimidos à ruptura oriunda de quedas ou fricção, advindas dos processos de embalagem, armazenamento ou transporte.

3.2.1 Teste de dureza

A dureza de um comprimido (principalmente comprimidos não revestidos) é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade. Seu objetivo é determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O comprimido é submetido a um aparelho que mede a força (N) exercida, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo (BRASIL, 2010).

O teste é realizado com 10 comprimidos limpos, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar forma, presença de ranhura e gravação). Expressar o resultado como a média dos valores obtidos nas determinações. O resultado do teste é informativo (BRASIL, 2010).

3.2.2 Teste de friabilidade

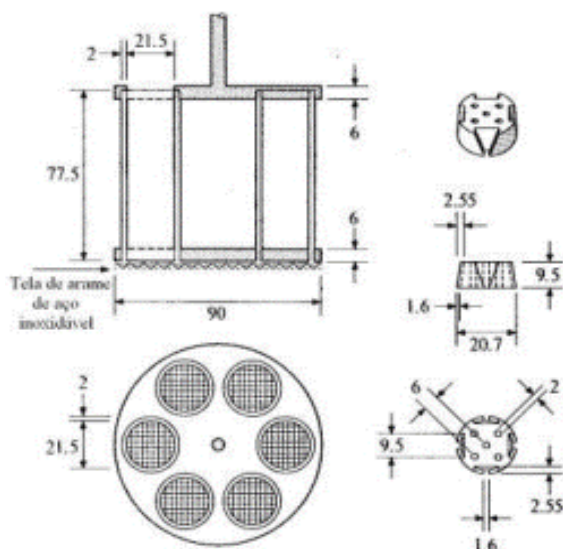
Utilizado para determinar a resistência dos comprimidos (unicamente para comprimidos não revestidos) à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (BRASIL, 2010).

Para a realização do teste de friabilidade, deverão ser pesados com exatidão 20 (se peso médio ≤ 650 mg) ou 10 comprimidos (se peso médio > 650 mg). Eles devem ser introduzidos no aparelho, no qual é ajustada a velocidade para 25 rotações por minuto (rpm), por 4 minutos, o que totalizará 100 rotações. Ao final, removem-se os resíduos de pó da superfície e os comprimidos são pesados novamente. Nenhum comprimido pode, ao final do teste, estar quebrado, lascado, rachado ou partido. É aceitável perda igual ou inferior a 1,5% do peso (ou a porcentagem estabelecida na monografia específica). Sugere-se fazer o teste em triplicata (BRASIL, 2010).

3.3 TESTES DE DESINTEGRAÇÃO

Tem, como objetivo, verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem (Figura 17). O teste se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme ou com revestimento açucarado (drágeas), comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles. Pode ser aplicado a comprimidos mastigáveis com condições e critérios de avaliação específicos na monografia individual. O teste não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada) (BRASIL, 2010).

FIGURA 17 – APARELHO PARA TESTE DE DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS (DIMENSÕES EM MM)



Fonte: Brasil (2010, p. 64)

Para o procedimento, utiliza-se banho termostatzado, para manter o líquido, normalmente, em 1 L de água purificada, a 37 ± 1 °C, então, a cesta e os tubos são movimentados verticalmente sob o líquido de imersão, com frequência constante, por 30 minutos. O líquido, a temperatura e o tempo podem ser diferentes, conforme monografia específica do produto (BRASIL, 2010).

A desintegração é definida, para fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que, durante o teste, se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (BRASIL, 2010).

DICA

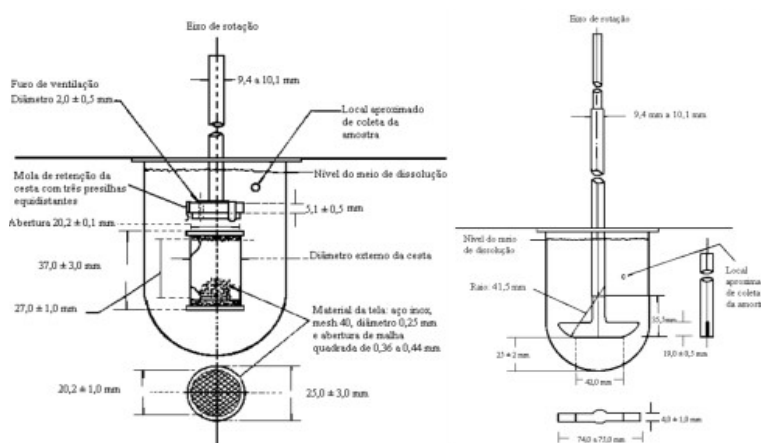


Na Farmacopeia Brasileira (2010, p. 65), leia sobre o teste de desintegração para comprimidos e cápsulas e conheça as especificações para comprimidos com revestimento açucarado (drágeas) ou revestidos com filme, comprimidos ou cápsulas com revestimento entérico (gastrorresistentes), comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis e comprimidos dispersíveis, e cápsulas gelatinosas (duras e moles).

3.4 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Esse teste visa à determinação da quantidade de IFA dissolvido no meio de dissolução, ou seja, se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento (comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido). O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Existem três métodos: o de cestos, o de pás (ambos utilizam o mesmo aparelho, porém com alguns utensílios diferentes – Figura 18) e o de cilindros alternantes (BRASIL, 2010).

FIGURA 18 – MÉTODO DE CESTAS E MÉTODO DE PÁS – A CESTA, A PÁ E AS CUBAS NÃO ESTÃO NA MESMA PROPORÇÃO



Fonte: Brasil (2010, p. 67-68)

O aparelho de dissolução consiste em um sistema de três componentes (BRASIL, 2010):

- Cubas: recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico (1, 2 ou 4 L), que pode ser tampados; a tampa deverá ter aberturas adequadas para o agitador, coleta de amostras e inserção de termômetro.
- Hastes em aço inoxidável: promovem a agitação do meio e podem se apresentar sob duas formas: cestas ou pás (Figura 18). Devem ser centralizados.
- Motor: possibilita ajustar a velocidade de rotação da haste (com pá ou cesta) conforme a especificação da monografia individual.

As cubas são imersas em banho de água termostatizado e mantidas a temperatura de $37 \pm 0,5$ °C durante a execução do teste. O aparelho deve ser isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa, que possa influir na hidrodinâmica do sistema. De preferência, o aparelho deve possibilitar a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste (BRASIL, 2010).

É importante que as amostras não flutuem no meio de dissolução. Pode-se recorrer a um dispositivo apropriado para aprisionar a cápsula ou o comprimido sem deformá-los nem reduzir a área de contato com o meio (BRASIL, 2010).

O aparelho de dissolução de cilindros alternantes consiste em frascos cilíndricos em série, sendo que, em cada série, haverá um meio de dissolução diferente. Normalmente, este método é usado para formas farmacêuticas diferenciadas, conforme monografia específica.

O meio de dissolução a ser utilizado é especificado na monografia do produto, previamente desgaseificado, para evitar a formação de bolhas que possam interferir na velocidade de dissolução a ser medida. Muitas vezes, é utilizada solução tampão, cujo pH deve ser ajustado a $\pm 0,05$ unidade do valor do pH especificado na monografia do produto. Quando um único tempo for especificado na monografia do produto, ele representa o tempo máximo dentro do qual deve ser dissolvida a quantidade mínima, em porcentagem, de substância ativa nela estabelecida. Quando mais de um tempo for especificado na monografia, devem ser tomadas alíquotas, adequadamente medidas, ao final de cada tempo indicado.



DICA

Veja um dissolutor de pás funcionando: <http://twixar.me/znMm>.

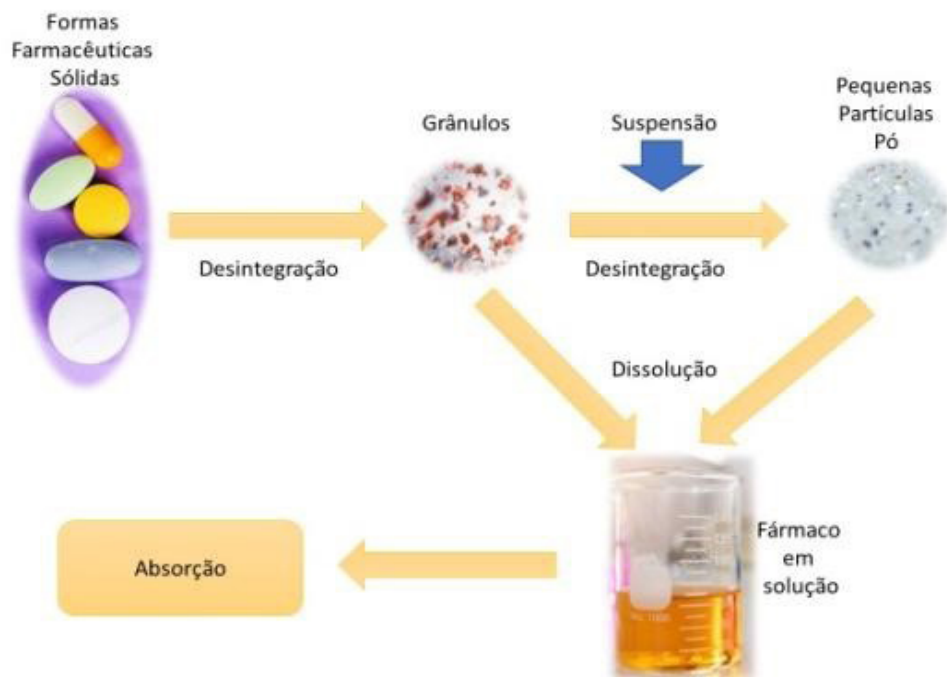
IMPORTANTE

Talvez, você esteja se perguntando qual a diferença entre desintegração e dissolução. Para que esses conceitos fiquem claros, precisamos buscar informação na fase biofarmacêutica das formas farmacêuticas de uso oral.



As formas farmacêuticas sólidas complexas (comprimidos e cápsulas), primeiramente, irão se **desintegrar** e chegar ao ponto de grânulos; quando em líquido, equiparam-se à forma farmacêutica de suspensão. Quando se **desintegram** ainda mais, equiparam-se à forma farmacêutica em pó. Dando prosseguimento, temos a **dissolução**, que é o fenômeno dessas partículas dissolvidas em um líquido, equiparando-se à forma farmacêutica de solução. Somente nesse momento teremos a absorção do IFA e, consequentemente, sua distribuição no organismo para obtenção do efeito desejado.

FIGURA 19 – VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL, FASE BIOFARMACÊUTICA



Fonte: a autora

LEITURA COMPLEMENTAR



Controle de qualidade de comprimidos efervescentes de vitamina C comercializados no município de Manaus – AM

Nádia Gomes Mendes Melo

Alexandra Galvão Maia

Larissa Oliveira Dantas

Ruth Pimentel de Souza

Lucilane Maria Penaforth

Gabriel Oliveira de Souza

Resumo

Os comprimidos efervescentes de vitamina C têm sido a forma farmacêutica mais utilizada nos últimos tempos, devido sua forma farmacêutica efervescente. Além do fato dos estudos apontarem suas propriedades no combate a radicais livres, bem como fortalecimento do sistema imunológico. Pensando nisso, este artigo tem como objetivo analisar 5 amostras de comprimidos efervescentes de vitamina C, a fim de verificar se eles seguem os padrões de qualidade exigidas pelos órgãos responsáveis. Os parâmetros seguiram metodologia padronizada pela monografia da substância, de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, sendo determinação físico-química do pH, de friabilidade, peso médio e o teor de acidez usando o método Balentine por titulação. As análises foram realizadas em triplicata, para maior confiabilidade dos resultados. Verificou-se, após análise dos dados, que a amostra A não atendeu aos parâmetros básicos preconizados pela legislação, sendo reprovada no teste de friabilidade. Após as análises, concluiu-se que as amostras obtiveram resultados satisfatórios com exceção da amostra A, que foi reprovada no teste de friabilidade, peso médio e o mais importante no teste de doseamento, por não ter alcançado os 90% mínimos exigidos pela monografia. As demais amostras atenderam aos critérios preconizados. Trabalhos de controle de qualidade fornecem uma ferramenta muito importante em relação à qualidade dos produtos consumidos, protegendo o consumidor e ajudando no aperfeiçoamento dos controles de qualidade dos produtos no mercado.

Palavras-chave: Ácido ascórbico; Controle de qualidade; Vitamina C; Doseamento; Balentine.

1. Introdução

Ácido ascórbico (vitamina C) possui fórmula molecular de $C_6H_8O_6$ e massa molecular de 176,12g/mol. Apresenta característica de um pó fino cristalino, branco ou levemente amarelado, sem odor e de sabor ácido, respectivamente, obtém uma fusão entre 189 e 192 °C, indicando facilidade para dissolver em água (BRASIL, 2010).

A vitamina C é popular por gerar vários processos bioquímicos, fisiológicos e propriedades antioxidantes, sendo responsável pela formação de colágeno, metabolismo de ácido fólico, fenilalanina, tirosina, histamina e para a restauração de tecidos do corpo. Entretanto, o índice no corpo humano é considerado baixo, com valor de cerca de 1,5g da substância, o que corresponde a aproximadamente 20 mg/kg (ROCHA *et al.*, 2020; DOSEDEL *et al.*, 2021).

Embora seja de extrema necessidade, a vitamina C é não produzida pelo organismo humano, porém, outros organismos podem produzi-la endogenamente. Nesse sentido, deve ser adquirido através da ingestão de alimentos ricos com seus nutrientes. Outra forma de suprir essa carência são os comprimidos efervescentes compostos por doses apropriadas para sua reposição (FUKUSHIMA *et al.*, 2018; JESUS *et al.*, 2021).

Os comprimidos efervescentes são formulações que contêm sais efervescentes granulados que, ao entrar em contato com o líquido, liberam dióxido de carbono, dessa forma, é necessário serem diluídos para, assim, serem administrados (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Segundo Alemad *et al.* (2020), os efervescentes possuem características vantajosas, quando comparados a outras formas farmacêuticas, por apresentarem rápida dissolução, redução da percepção de sabores desagradáveis e facilidade de administração, além da alta biodisponibilidade da droga.

A vitamina C possui diversas características que a tornam interessante para prevenir e curar infecções virais. A ação antiviral do ácido ascórbico já é conhecida há, pelo menos, 80 anos (ALLEGRA *et al.*, 2020).

A vitamina C melhora a quimiotaxia dos neutrófilos, a fagocitose e a depuração microbiana (CARR; MAGGINI, 2017). Além de promover aumento de células T, células *natural killer* e modular suas funções (VAN GORKOM *et al.*, 2018). Conhecida por possuir efeitos imunoestimulantes, propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antivirais e efeito antimutagênico (DENNIS; WITTING, 2017).

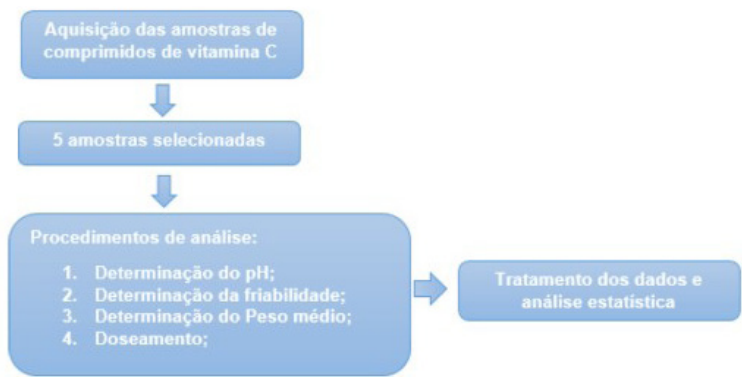
Com o advento da pandemia da Covid-19, o Conselho Regional de Farmácia de São Paulo descreve um aumento de 180% do consumo de vitamina C por parte da população (ALLEGRA *et al.*, 2020). Devido ao alto emprego e comercialização desse produto, dentro desta perspectiva de consumo, nosso projeto se propôs realizar o controle de qualidade de 5 amostras comercializadas em Manaus para, assim, então, garantir qualidade a população que faz uso desse produto.

2. Metodologia

2.1 Obtenção das amostras

Nesta pesquisa, foram analisadas 5 (cinco) marcas A, B, C, D e E de comprimidos efervescentes de vitamina C contendo 1g de fármaco, disponíveis em farmácias de Manaus, no período de agosto a setembro de 2021. As amostras foram mantidas em suas embalagens originais e conduzidas ao laboratório de análise de alimentos da Universidade Nilton Lins, para avaliação das propriedades físico-químicas. As análises das amostras foram efetuadas em todas triplicatas e conduzidas seguindo metodologia da monografia do ácido ascórbico na forma de comprimidos efervescentes da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, de acordo com Figura 1.

FIGURA 1: FLUXO DO PROCEDIMENTO METODOLÓGICO ADOTADO NA PESQUISA



2.2 Teste do peso

O peso médio foi determinado através da pesagem individual de cada comprimido. Podendo tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

TABELA 1: LIMITES DE VARIAÇÃO PARA COMPRIMIDOS

Formas farmacêuticas em doses unitárias	Peso médio	Limite de variação
Comprimidos não- revestidos ou revestidos com filmes, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas.	80 mg ou menos	±10%
	80 mg até 250 mg	±7,5%
	250 mg ou mais	±5,0%

Fonte: Brasil (2010).

2.3 Teste da friabilidade

O teste de friabilidade seguiu-se de acordo com a Farmacopeia Brasileira 2010, e consiste em pesar com exatidão um mínimo de 20 comprimidos, introduzi-los no aparelho, que é um cilindro com 20 cm de diâmetro e 4 cm de espessura, o qual gira em torno do seu eixo, a velocidade de rotação de 20 rpm. Os comprimidos ficam submetidos ao aparelho por um período de cinco minutos. Após remover qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido.

Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso. Para o cálculo da porcentagem de friabilidade, não são considerados os comprimidos lascados ou que se separam em duas camadas.

2.4 Teste do pH

Em um recipiente, foi colocado um comprimido junto à água até diluição completa. Em seguida, as determinações dos valores do pH ocorreram com auxílio de um pHmetro, previamente calibrado, com tampões pH 4 e 7. A estabilidade máxima do ácido ascórbico em soluções é com pH até 5,4 (LACHMAN *et al.*, 1990).

2.5 Doseamento de ácido ascórbico em comprimido de vitamina C

As amostras foram homogeneizadas e pesadas em uma quantidade equivalente de 5 mg de ácido ascórbico, transferido para um frasco Erlenmeyer de 250 ml com auxílio de aproximadamente 50 ml de água. Adicionado 10 ml de solução de ácido sulfúrico a 20%. Em seguida, foi adicionado 1 ml da solução de iodeto de potássio a 10 % e 1 ml da solução de amido a 1 %. Foi feita a titulação com solução de iodato de potássio 0,02 mol/L até coloração azul (HOEHNE *et al.*, 2019).

Por fim, registrou-se os valores gastos de iodato de potássio 0,02 mol/L na titulação, procedeu-se com a análise de teor de ácido ascórbico nos comprimidos de vitamina C e avaliou-se estatisticamente o erro dessas análises, conforme a Tabela 2.

3. Resultados e Discussão

A Tabela 2 demonstra os resultados determinados da qualidade dos comprimidos efervescente de vitamina C comercializados em Manaus-AM. Os valores obtidos foram comparados com as especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira de 2010.

TABELA 2: RESULTADO DAS ANÁLISES DOS COMPRIMIDOS DE VITAMINA C

Parâmetro de análise	Padrão	A	B	C	D	E
pH	**	4,29 ± 0,01	4,97 ± 0,02	5,03 ± 0,02	4,99 ± 0,01	4,28 ± 0,01
Friabilidade (%) *	< 1,5	>1,5	1,04 ± 0,09	0,97 ± 0,06	0,37 ± 0,12	0,78 ± 0,17
Peso médio (%) *	Cp. > 250 mg ± 5%	3,076 CV > ±5%	3,462 CV= ±0,99%	3,540 CV= ±1,56%	3,473 CV= ±2,3%	3,779 CV= ±3,6%
Doseamento (%) *	90 a 110%	86,8 ± 0,02%	93,4 ± 0,01%	98,1 ± 0,11%	99,8 ± 0,06%	94,6 ± 0,04%

*Farmacopeia Brasileira 5 Edições de 2010 ** Sem valor específico na literatura *** média ± desvio padrão. Fonte: Autores.

A análise de pH no presente estudo variou na faixa de 4,28 a 5,03. Esse resultado é semelhante aos reportados por Oliveira *et al.* (2020), em suas análises sobre a qualidade de comprimidos efervescentes de vitamina C adquiridos em Sinop-MT, Alemad *et al.* (2020), os quais determinaram média de pH de 4,2 em formulações de grânulos efervescentes de vitamina C, e Ozyurt *et al.* (2019), que desenvolveram uma formulação de comprimido efervescente contendo sal ferroso e combinação de ácido ascórbico e encontraram pH entre 5,09 e 5,4. Luz, umidade, temperatura e, até mesmo, o oxigênio tem, como consequência, mudanças químicas no comprimido, podendo até degradar a vitamina quando exposta a variações como o pH ácido. Por isso, a manutenção do pH tem uma grande importância para o comprimido, mesmo essa não sendo um valor fixo pela legislação, mas sabe-se que, em pH muito baixo ou muito alto, a molécula de ácido ascórbico tende a ser instável (SURINI *et al.*, 2017).

No teste de friabilidade, a amostra A foi reprovada, uma vez que não suportou as tensões mecânicas do aparelho, ficando acima do padrão exigido na farmacopeia brasileira (>1,5%), entretanto, as amostras B (1,04% ± 0,09%), C (0,97% ± 0,06%), D (0,37% ± 0,12%), E (0,78% ± 0,17%) apresentaram resultados dentro dos padrões exigidos, em que apresentaram máxima de perda de menor < 1,5 % de massa em relação ao peso inicial após serem colocados no friabilômetro. Isso se deve à capacidade de aglutinabilidade e deformação plástica das substâncias, pois essas características tendem a diminuir e minimizar a chance de perdas dos comprimidos. Andrade (2017), ao avaliar a qualidade de comprimidos efervescentes de ácido ascórbico 1g disponíveis em Santo Antônio de Jesus-BA, pôde constatar que todas as amostras submetidas ao teste de friabilidade demonstraram resultados insatisfatórios apresentando perda de 1,5%. Entretanto, Supp (2011) obteve amostras de friabilidade dentro dos padrões exigidos, com valores de 1,2% e 1,0% em amostras de vitamina C disponíveis em farmácias do Sul Catarinense. Iwuozor (2018) que determinou média de friabilidade de 0,432 a 1,045% em vitamina C vendidos em Bridge Head Market, Onitsha.

Com relação ao peso médio, mais uma vez, a amostra A não atendeu aos parâmetros preconizados pela norma. Tendo uma variação acima de 5%. As demais amostras obtiveram resultados satisfatórios, nos quais seus pesos médios se encontram dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira (2010). Nas condições avaliadas, o peso médio geral das amostras foi de 3,465g, resultado similar aos obtidos por Cunha (2012), em seus estudos sobre o delineamento de comprimidos efervescentes de vitamina C avaliados no sul catarinense, e ao estudo de Vaz *et al.* (2011), na avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo-MG. Entretanto, Silva (2015) analisou o peso médio de cinco marcas de cápsulas gelatinosas duras de ácido ascórbico 100 mg e constatou que duas amostras ultrapassavam os limites superiores e inferiores preconizados, porém as demais apresentaram peso médio condizente com a especificação. De acordo com Silva e Silva (2014), para uma boa fabricação do medicamento, o padrão de qualidade deve seguir todos os parâmetros e o peso médio não é diferente. Portanto, é de suma importância que todas as unidades de um interlote sigam rigorosamente as regras, pois esse teste possibilita avaliar se todos estão associados ao doseamento necessário do medicamento, tendo em consideração que o pó deverá conter todos os ingredientes bem misturados, formando, assim, uma composição bem homogênea.

Na Tabela 2, encontram-se os resultados obtidos de doseamento dos comprimidos efervescente de vitamina C. Observa-se que a amostra A apresentou uma concentração de apenas $86,8 \pm 0,02\%$, um pouco inferior ao padrão indicado. Entretanto, as amostras B, C, D e E apresentaram concentrações dentro dos padrões exigidos pela Farmacopeia Brasileira, as amostras B e E demonstraram ser semelhantes entre si em termos de teor de vitamina C, com quantitativos de $93,4\% \pm 0,01$ e $94,6\% \pm 0,04$, respectivamente, assim como as amostras C ($98,1\% \pm 0,11$) e D ($99,8\% \pm 0,06$).

Rocha *et al.* (2020), ao realizarem análises da qualidade de formulações farmacêuticas líquidas de três marcas diferentes de vitamina C comercializadas em Dourados-MS, observaram que uma das amostras apresentou um resultado inferior (97,3%) em comparação com as demais B (106,9%) e C (108,3%), entretanto, são concentrações que se encontram dentro dos valores exigidos. Belchior (2014), em seu estudo realizado com marcas diferentes de vitamina C comercializados em drogarias em São José do Rio Preto, concluiu que as marcas analisadas através do método volumétrico (iodometria) apresentaram quantidades de vitamina C dentro dos valores indicados. Entretanto, Silva *et al.* (2015), ao avaliarem doseamento de cápsulas gelatinosa dura de ácido ascórbico comercializadas em cinco farmácias, evidenciaram que uma das marcas estava em desacordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), no qual apresentava dosagem superior a 110%, as demais apresentaram dosagem entre 97,9 e 107,5%, valores adequados à especificação. Para um bom funcionamento de um fármaco, necessita-se de uma quantidade específica de princípios ativos. Os valores dessas substâncias devem ser apresentados no rótulo de cada embalagem, a porcentagem deverá seguir um padrão dentro da monografia de cada produto e, para essa verificação, usa-se o doseamento para determinar a qualidade das formas farmacêuticas e como está o padrão de qualidade dessas amostras (VAZ *et al.*, 2011).

De acordo com Cunha (2012), a amostra A está em desacordo com o preconizado pela legislação, o consumidor ainda está sendo lesado, uma vez que está comprando o produto pensando que está fazendo a aquisição de 1g em cada amostra, quando, na verdade, está levando menos. Além disso, o fato mais importante é que, com uma concentração do princípio ativo menor, obviamente, a eficiência terapêutica do produto irá diminuir, o que pode causar sérios danos à saúde dos consumidores.

4. Conclusão

Com os resultados obtidos nessas análises, podemos concluir que, entre as 5 amostras analisadas neste trabalho, a amostra A apresenta sérios problemas no controle de qualidade. As demais amostras apresentaram resultados satisfatórios com o preconizado pela legislação. Os pontos em desacordo apresentados pela amostra A foram a friabilidade, o peso médio e o teor de ácido ascórbico. Entre os 3 testes, a friabilidade e o teor vão influenciar diretamente na qualidade do produto e no sucesso de possíveis empregos terapêuticos do produto por parte do consumidor. Deve-se, no futuro, encorajar cada vez mais trabalhos no âmbito do controle de qualidade de medicamentos, uma vez que estes fornecem dados aos órgãos regulamentadores, a fim de aperfeiçoar a qualidade desses produtos.

FONTE: adaptada de MELO, N. G. M.; MAIA, A. G.; DANTAS, L. O.; SOUZA, R. P. de; PENAFORT, L. M.; SOUZA, G. O. de. Quality control of effervescent vitamin C tablets sold in the city of Manaus - AM. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e586101523487, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23487. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23487/20485>. Acesso em: 24 abr. 2021.

RESUMO DO TÓPICO 3

Neste tópico, você aprendeu:

- A execução dos principais testes de controle de qualidade das formas farmacêuticas sólidas.
- Os tamanhos de pós e grânulos, por meio da granulometria.
- A importância da determinação de peso para formas farmacêuticas de dispensação unitária ou múltipla, bem como os limites de variação para cada uma.
- A determinação da resistência mecânica de comprimidos, a partir dos testes de dureza e friabilidade.
- Como são feitos os testes de desintegração e dissolução e suas diferenças.

AUTOATIVIDADE



1 Dissolução é um teste amplamente utilizado no controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas. Sobre o teste de dissolução, é CORRETO afirmar:

- a) ☐ Vibrações externas não irão influenciar na hidrodinâmica do sistema.
- b) ☐ As amostras podem vir a flutuar no meio de dissolução, sem prejuízo para a análise.
- c) ☐ Não é recomendado o uso de dispositivo que aprisione a cápsula ou o comprimido, pois poderá levar a sua deformação.
- d) ☐ Objetiva demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia dos medicamentos em comprimidos, cápsulas e outros.
- e) ☐ O meio de dissolução usado é sempre ácido clorídrico 0,1 M.

2 A avaliação do peso médio de formas farmacêuticas sólidas é um critério que auxilia a determinar a uniformidade de conteúdo, pois, a partir dali, podemos prever unidades que tenham superdoses ou subdoses. Com relação ao peso médio, analise as sentenças a seguir:

- I- O limite de variação para cápsulas duras e moles com peso superior a 0,3 g é de $\pm 7,5\%$.
- II- Para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, com peso entre 80 mg e 250 mg, aceita-se valores variando em 5% para mais ou para menos.
- III- A determinação de peso também pode ser utilizada para formas farmacêuticas de doses múltiplas, como grânulos e pós.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I e II estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ As sentenças I e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 Desintegração é um teste amplamente utilizado no controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas. Esse teste se aplica às formas farmacêuticas descritas a seguir, EXCETO:

- a) ☐ Comprimidos revestidos com filme.
- b) ☐ Comprimidos de liberação entérica.
- c) ☐ Comprimidos com liberação prolongada.
- d) ☐ Cápsulas duras e moles.
- e) ☐ Drágeas.

- 4 Você, como responsável pelo controle de qualidade de uma farmácia, tomou conhecimento de que seu processador estatístico encontra-se em manutenção e você responsabilizou por aprovar ou reprovar a manipulação de cápsulas. Observe os valores a seguir, proceda o peso médio e avalie, a partir do limite de variação, se este lote deve ou não ser aprovado.

1- 0,211 g	11- 0,216 g
2- 0,215 g	12- 0,209 g
3- 0,206 g	13- 0,216 g
4- 0,208 g	14- 0,212 g
5- 0,207 g	15- 0,207 g
6- 0,215 g	16- 0,211 g
7- 0,209 g	17- 0,215 g
8- 0,216 g	18- 0,207 g
9- 0,214 g	19- 0,209 g
10- 0,207 g	20- 0,207 g

- 5 Considerando que foram colocados 10 comprimidos no friabilômetro, os quais deram um peso igual a 3.525 mg (peso médio igual a 352,5 mg). Qual é o valor máximo que pode ser perdido após aplicar 100 rpm?

REFERÊNCIAS

ALLEN Jr L.V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed. 2013.

BRASIL. **Formulário nacional da farmacopeia brasileira**. 2. ed. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2012. 224p.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p.

CRISTOFOLETTI, R.; CHIANN, C.; DRESSMAN, J. B.; STORPIRTIS, S. A comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: a cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies. **J Pharm Sci**, v. 102, n. 9, p. 3136-3144, 2013.

FELTON, L. A. **Remington: essentials of pharmaceutics**. United States of America: Pharmaceutical Press, 2013.

GOMES, T. A.; COSTA, S. P. M.; MEDEIROS, G. C. R.; SILVA, C. R.; LYRA, M. A. M.; SILVA, K. E. R.; ALBUQUERQUE, M. M.; SILVA, R. M. F.; NETO, P. J. R. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antirretroviral classe II: efanvirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 239-249, 2015.

HAIMHOFFER, A. *et al.* Cyclodextrins in Drug Delivery Systems and their Effects on Biological Barriers. **Sci. Pharm**, v. 87(33), p. 1-20, 2019.

KHADKA, P.; RO, J.; KIM, H.; KIM, I.; KIM, J.; KIM, H.; CHO, J. M.; YUN, G.; LEE, J. Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. **Asian Journal of Pharmaceutical Science**, v. 9, n. 1, p. 304-316, 2014.

MELO, N. G. M.; MAIA, A. G.; DANTAS, L. O.; SOUZA, R. P. de; PENAFORT, L. M.; SOUZA, G. O. de. **Quality control of effervescent vitamin C tablets sold in the city of Manaus – AM**. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23487/20485>. Acesso em: 24 abr. 2021.

COSMÉTICA

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

A partir do estudo desta unidade, você deverá ser capaz de:

- conhecer a fisiologia da pele;
- diferenciar penetração, permeação e absorção cutânea;
- entender a radiação ultravioleta A e ultravioleta B e os danos que causam;
- conhecer os principais veículos e princípios ativos utilizados em cosmetologia e a legislação cosmética.

PLANO DE ESTUDOS

A cada tópico desta unidade, você encontrará autoatividades com o objetivo de reforçar o conteúdo apresentado.

TÓPICO 1 – FISILOGIA DA PELE E DO CABELO E EFEITOS DA RADIAÇÃO NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

TÓPICO 2 – VEÍCULOS E PRINCÍPIOS ATIVOS PARA A PELE E O CABELO

TÓPICO 3 – LEGISLAÇÃO COSMÉTICA

CHAMADA



Preparado para ampliar seus conhecimentos? Respire e vamos em frente! Procure um ambiente que facilite a concentração, assim absorverá melhor as informações.



CONFIRA A TRILHA DA UNIDADE 2!

Acesse o
QR Code abaixo:



FISIOLOGIA DA PELE E DO CABELO E EFEITOS DA RADIAÇÃO NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

1 INTRODUÇÃO

Neste tópico, você conhecerá a fisiologia da pele e do cabelo. Você já pensou como a etnia, o sexo, a idade, a cor de pele e a localização anatômica podem influenciar os aspectos como envelhecimento, rugas e funções da pele?

As radiações ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB) são os principais fatores extrínsecos ligados ao envelhecimento cutâneo (envelhecimento actíneo). Neste tópico, vamos ajudá-lo a entender o mecanismo envolvido nesse fenômeno.

Após entender quanto os raios UVA e UVB podem ser danosos, é hora de compreender as diferenças entre os fotoprotetores físicos e químicos, quais são as vantagens e desvantagens de cada um deles e quais as principais substâncias para que você seja capaz de fazer e/ou orientar seus pacientes a fazer as escolhas mais adequadas a seus objetivos.

2 FISIOLOGIA DA PELE E DO CABELO

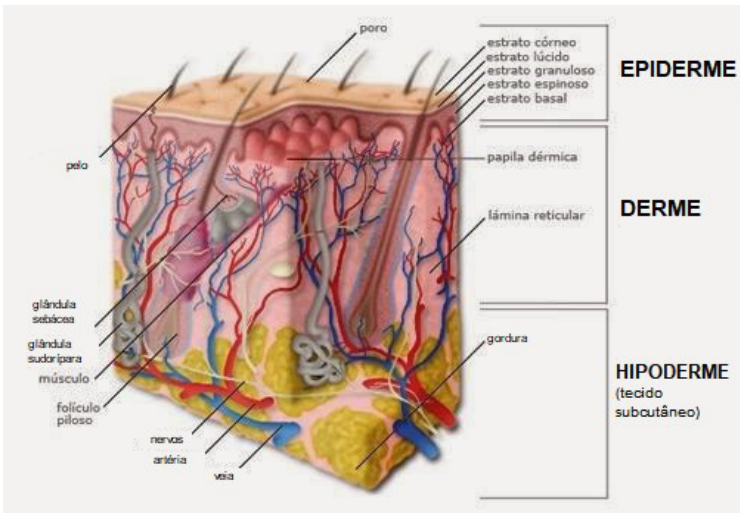
A pele é a interface entre o corpo e o meio ambiente, é formada por uma complexa estrutura de tecidos e corresponde a 5% do peso do corpo humano. Existem três compartimentos principais da pele: a epiderme, a derme e a hipoderme (AZULAY, 2017).

O cabelo é tido como a moldura do rosto. O cabelo virgem é o mais saudável e forte, mas a manipulação cosmética e o corrompimento básico fazem com que o cabelo perca sua escala cuticular, elasticidade e resistência. Escovar, pentear e lavar são ações que, se não forem bem feitas, conferem danos ao cabelo, muitos dos quais podem ser revertidos com o uso de condicionadores capilares. Do mesmo modo, é importante conhecer a fisiologia do cabelo para desenvolver cosméticos capilares.

2.1 PELE

Com um peso de cerca de 4 kg e uma superfície de cerca de 1,8 m², a pele é o maior órgão do corpo humano (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009). A pele tem função de barreira, protege o corpo de traumas físicos, perda de água e manutenção da temperatura corpórea. É subdividida em três camadas: epiderme, derme e hipoderme (Figura 1) (DRAELOS, 2016).

FIGURA 1 – ESTRUTURA DA PELE



Fonte: adaptada de Mancilla (2017, p. 10)

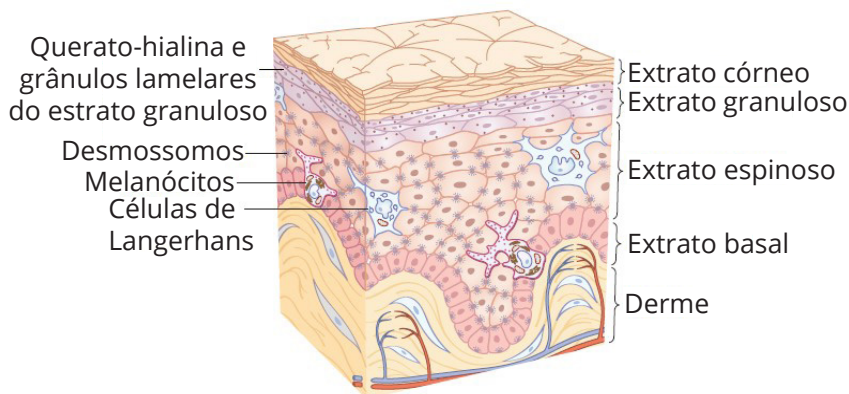
2.1.1 Epiderme

A epiderme é a mais externa estrutura formada por tecido epitelial multicamada, sendo o estrato córneo a mais superficial delas. Outras funções de proteção/barreira para a epiderme incluem: defesa, proteção ultravioleta (UV) e proteção contra danos oxidativos. Trata-se de uma camada sem vascularização, consiste principalmente de células epidérmicas, constituídas por: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Os queratinócitos estão em várias camadas estratificadas – a camada de células basais, a camada de célula espinhosa e a camada de células granulares, cuja diferenciação eventualmente produz o estrato córneo. Ao contrário de outras camadas, o estrato córneo é composto de células anucleadas chamadas de corneócitos, que são derivadas dos queratinócitos. Ele forma a principal barreira protetora da pele, a barreira de permeabilidade epidérmica (DRAELOS, 2016).

A Figura 2 mostra as diferentes camadas da epiderme e os componentes que formam a barreira epidérmica. O estrato córneo é um tecido de estrutura heterogênea, composto de tecido não nucleado, plano e enriquecido com proteínas, corneócitos e domínios intercelulares enriquecidos com lipídios. Os lipídios com função de barreira são

sintetizados nos queratinócitos das camadas epidérmicas nucleadas, armazenadas nos corpos lamelares, e extrudados para os espaços intercelulares durante a transição do estrato granuloso ao estrato córneo, formando um sistema de bicamadas de membrana contínuas. Além dos lipídios, outros componentes, como melaninas, proteínas do estrato córneo e epiderme, aminoácidos livres e outras pequenas moléculas, também desempenham papéis importantes na barreira protetora da pele (DRAELOS, 2016).

FIGURA 2 – CAMADAS DA EPIDERME E OS COMPONENTES QUE FORMAM A BARREIRA EPIDÉRMICA



Fonte: adaptada de Draelos (2016, p. 4)

2.1.2 Derme

É formada por tecido conjuntivo frouxo, células e fibras incluídas em uma substância fundamental amorfa, com grande teor de proteínas e mucopolissacarídeos, onde há trocas de nutrientes entre as células e o sangue (DRAELOS, 2016). A derme é subdividida em duas camadas:

- **Derme papilar:** área mais superficial e, nela, assenta-se a epiderme, possui grande quantidade de capilares sanguíneos e linfáticos. Na derme, estão localizados a papila dérmica, os corpúsculos e as células de Meissner. As papilas têm a função de nutrir as células da epiderme, enquanto as células de Meissner detectam o toque e a pressão além das terminações nervosas.
- **Derme reticular:** composta por fibras reticulares que conferem apoio à pele. Na derme reticular, encontramos os sensores de tato (**mecanorreceptor**), denominados de corpúsculos Ruffini e corpúsculos de Krause, que detectam variações térmicas (**termorreceptor**). A derme reticular é a mais larga, profunda e está em contato com a hipoderme; também encontramos os corpúsculos de Pacin, que detectam pressão profunda e vibrações dinâmicas. Uma célula muito importante localizada na derme é o fibroblasto, que produz as bases proteicas de colágeno, elastina e reticulina, além disso, produz moléculas de água e ácido hialurônico, este último é uma substância higroscópica que atrai moléculas de água.

2.1.3 Hipoderme

É uma camada de tecido conjuntivo adiposo, que se encontra sob a pele formando uma espécie almofada entre ela e os músculos. A hipoderme, além de ser um depósito de energia para o corpo, tem a função de termorregulação, proteção dos órgãos internos de traumas e de manter o turgor da pele (DRAELOS, 2016).

Está organizada em lóbulos da seguinte forma: os adipócitos, que são as células mais importantes da hipoderme e estão dispostos em forma de aglomerados cobertos por uma membrana chamada de trabéculas e supridos por capilares venosos e capilares arteriais. Os adipócitos no interior contêm lipídios que são transformados em calor ou energia (DRAELOS, 2016).

2.2 CABELO

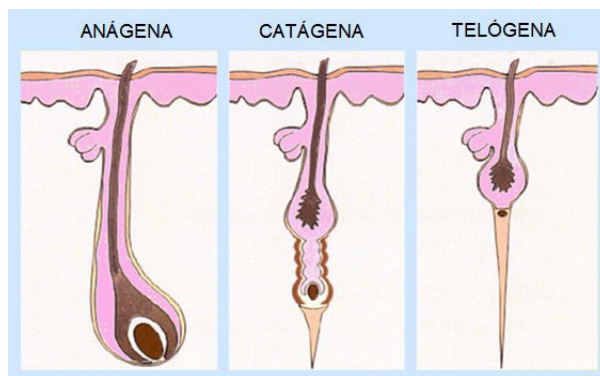
O cabelo é uma estrutura anexa da pele, produzido pelos folículos pilosebáceos ou mais conhecido como folículo piloso. O folículo piloso é uma estrutura complexa com grande capacidade de se regenerar – o cabelo cresce, cai e depois nasce um novo que volta a crescer. Os pelos arrancados podem crescer novamente. Células importantes para o desenvolvimento de folículos pilosos incluem células-tronco, na região do bulbo, e células da papila dérmica. Células-tronco do folículo capilar são descritas como presentes logo abaixo da entrada do ducto sebáceo no folículo piloso. A complexidade do folículo piloso é ainda mais apreciada ao examinar a organização dos folículos no couro cabeludo, os vasos sanguíneos e a inervação nervosa. Os folículos pilosos do couro cabeludo estão presentes em grupos de uma, duas, três ou quatro unidades foliculares. Histologicamente, apresenta várias camadas, e a interação entre elas produz a fibra capilar (MANCILLA, 2017).

O folículo piloso é composto por (HALAL, 2014):

- Células germinativas: responsáveis pelo crescimento do cabelo.
- Queratinócitos: células diferenciadas epiteliais invaginadas da epiderme para a derme.
- Melanócitos: dão a pigmentação do cabelo.
- Glândulas sebáceas: conferem brilho do cabelo, por meio da produção de sebo, garantindo a oleosidade do cabelo.
- Glândulas sudoríparas: responsáveis pela manutenção do pH do cabelo e do couro cabeludo.
- Músculo eretor do pelo: dá o direcionamento do eixo do cabelo; é o músculo responsável por deixar os cabelos em pé e o arrepio na pele.
- Vasos sanguíneos: responsáveis pelo fornecimento de oxigênio dos tecidos.

No folículo piloso, ocorrem os ciclos foliculares da fase de crescimento ativo (anágena), passando por uma fase de transição (catágena) e, finalmente, uma perda fase (telógena). Os sinais associados à transição de anágena, catágena a telógena são fundamentais para o desenvolvimento de novos produtos capilares (Figura 3) (MANCILLA, 2017).

FIGURA 3 – FASES DE CRESCIMENTO DO FOLÍCULO PILOSO

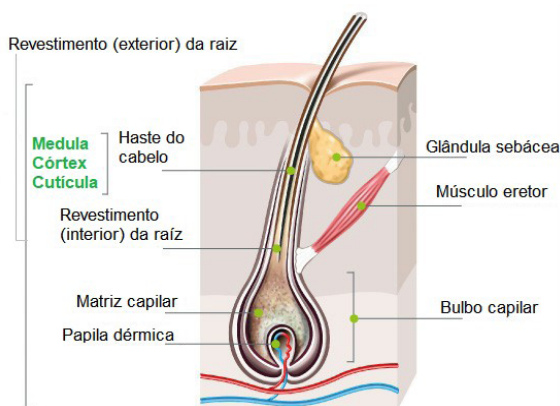


Fonte: adaptada de Mancilla (2017, p. 23)

O folículo piloso gera uma fibra complexa, que pode ser reta, encaracolada ou em diferentes variações entre esses dois extremos. As fibras capilares são os principais constituintes do cabelo, proteínas ricas em enxofre, lipídios, água e melanina (MANCILLA, 2017).

A seção transversal de uma haste de cabelo tem três componentes principais, de fora para dentro (Figura 4) (MANCILLA, 2017):

FIGURA 4 – ESTRUTURA DO FOLÍCULO PILOSO



Fonte: adaptada de Mancilla (2017, p. 22)

- **Cutícula:** fica mais externamente e é formada por camadas proteicas sobrepostas de queratina; são transparentes, assemelhando-se à escama de peixe. Sua principal função é proteger o córtex. A cutícula também é uma barreira para produtos químicos, como colorações, loções relaxantes e permanentes. Desse modo, objetiva garantir a integridade do córtex e da medula. No entanto, produtos com pH alto e temperaturas elevadas promovem uma abertura dessa camada, o que permite que produtos penetrem, acessando o córtex.

- **Córtex:** representa a maior parte da composição do cabelo. Nessa camada, encontra-se a melanina, pigmento responsável pela coloração. Além da cor, essa camada também é responsável pela força, flexibilidade e elasticidade do cabelo. Ele que recebe os produtos cosméticos, como: coloração, produtos para permanente.
- **Medula:** é a parte mais interna do eixo capilar (região central), não sofrerá ação dos produtos cosméticos. Tem de duas a cinco células grandes e anucleadas lado a lado. Apenas alguns tipos de cabelo possuem medula, como os fios mais grossos (barba), sendo incomuns em fios loiros.

2.3 DIFERENÇAS ENTRE TIPOS DE PELE, ÉTNICAS, SEXOS, IDADES E LOCAIS

Entre as inúmeras classificações de pele que são propostas, a que mais se aproxima às exigências cosmetológicas distingue quatro tipos diferentes: normal, oleosa, seca e mista. No entanto, na prática, tal classificação deve ser usada com cautela. Na verdade, tais termos são ambíguos e levam a várias interpretações; os critérios de seleção para definir cada categoria são difíceis de padronizar, pois variam de um caso para outro e algumas observações podem até corresponder a perfis clínicos opostos. Por exemplo, mudanças severas no conteúdo de água epidérmica associadas a alterações do pH podem modificar a aparência da pele e levar a estabelecer um diagnóstico visual de pele seca, enquanto, na verdade, pode ser uma pele oleosa (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

A pele seca apresenta modificações estruturais e funcionais dos componentes da epiderme. A pele oleosa resultaria de uma produção seboreica excessiva, invadindo a superfície da pele e, possivelmente, do cabelo. Pele oleosa e pele seca resultam de processos totalmente independentes e, portanto, correspondem a dois estados que não devem ser opostos um ao outro, pois algumas peles podem ser “secas” ou “oleosas” e desidratadas ao mesmo tempo (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

As características biofísicas da pele também variam de acordo com o sexo e a idade, e podem, no mesmo sujeito, diferir conforme o sítio anatômico considerado.

A distribuição desses diferentes tipos de pele varia amplamente de acordo com o grupo étnico ao qual nos referimos.

2.3.1 Classificação dos tipos de peles

A pele pode ser classificada em quatro tipos básicos: normal, seca, oleosa e mista, porém não se pode esquecer de que há um tipo muito peculiar – a pele sensível. A seguir, veremos estas diferentes variedades de pele (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Pele normal:** não há definição de pele normal, sendo ela qualificada em comparação com os outros tipos de pele – uma pele normal não é uma pele seca, não é uma pele oleosa, não é uma pele mista e não é uma pele patológica.

Considerando sua estrutura e suas funções, uma pele normal deve ser: uma pele lisa, agradável ao toque, graças à coesão das células de suas camadas mais superficiais; uma pele firme e flexível, devido à existência de um tecido de suporte denso e à presença de numerosas fibras elásticas de boa qualidade; uma pele de aspecto mate representa uma produção seboreica equilibrada; uma pele sem vasos sanguíneos aparentes reflete a saúde da rede microcirculatória. Na realidade, uma pele com todas essas características só existiria na criança antes da puberdade.

Em nível cosmetológico, devemos contentar-nos com uma definição menos forte e considerar pele normal como uma pele jovem, estrutural e funcionalmente equilibrada e sem necessidade de cuidados além dos necessários para a sua limpeza.

- **Pele seca:** o termo “pele seca” esconde vários pontos de vista complementares ou opostos. Uma sensação de ressecamento junto à perda de maleabilidade e elasticidade da pele, caracterizadas por uma aparência áspera, muitas vezes, associada a uma descamação importante, levando a um certo desconforto que pode ser corrigido com o uso de produtos hidratantes.

A fisiopatogenia da maioria das xeroses ainda é pouco conhecida, e permanece difícil distinguir as causas das consequências dessas anormalidades da pele. Em nível biológico, a xerose (do grego “xero”, que significa “seco”; e “osis” que significa “doença”) seria, em primeiro lugar, a consequência de uma mudança de coesão e funcionalidade dos corneócitos – a deficiência hídrica das camadas superficiais do estrato córneo, quando apenas decorrente dele.

Cada corneócito contém substâncias de amortecimento, chamadas de NMFs (fatores naturais de hidratação), resultantes da degradação enzimática das filagrinas, que fixam certa quantidade de água intercorneocitária e, portanto, exercem uma pressão osmótica decrescente à medida que migram para a superfície. Qualquer diminuição na função enzimática, portanto, desempenha um papel importante no conteúdo de NMF, bem como na pressão osmótica e na abertura dos corneossomas, consequentemente, amenizando uma descamação desorganizada, como é observada na xerose. Essa disfunção realmente depende de uma mudança qualitativa e quantitativa das enzimas

e/ou na alteração inadequada do pH do estrato córneo. A coesão intercorneocitária também depende de uma mistura complexa de lipídios que constituem a estrutura lamelar interposta entre os corneócitos (formados por ácidos graxos, esteróis e ceramidas provenientes do queratinossomos).

Fatores interdependentes que predisõem à pele seca (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009):

- a falta de água dos corneócitos, dependendo diretamente da presença de NMF;
- a hiperproliferação epidérmica, resultante de uma deficiência no processo de renovação dos queratinócitos;
- a alteração da síntese lipídica em nível celular;
- a deterioração da funcionalidade da barreira da pele, após a degradação da coesão intercelular.

Consequentemente, a pele seca deve ser caracterizada por sua aparência áspera, sem referência ao seu nível de hidratação.

A pele seca depende de inúmeros fatores biológicos; sua reparação implica a restauração da barreira epidérmica, na verdade, danificada pela perda de gordura e desidratação das camadas superficiais do estrato córneo.

Também é aconselhável não associar, sistematicamente, a pele seca com a pele velha, mesmo que em indivíduos mais velhos, pois, neles, observamos, globalmente, uma diminuição na qualidade higroscópica do estrato córneo e na descamação de corneócitos e retenção de queratina, contribuindo para dar uma aparência mais seca e áspera à pele (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Pele oleosa:** enquanto a pele seca reflete uma alteração funcional de diferentes componentes da pele, a pele oleosa resulta de uma hiperatividade das glândulas sebáceas, levando a uma superprodução de sebo transbordando na pele, dando-lhe uma aparência oleosa e brilhante característica.

De fato, o sebo resulta da desintegração de células específicas, os sebócitos, pouco tempo antes de serem secretados pela glândula sebácea. Originalmente, o sebo contém esqualeno, ceras, triglicerídeos e esteróis. Uma parte dos triglicerídeos é imediatamente hidrolisada, e a parte principal do colesterol é esterificada, o sebo excretado contendo uma quantidade significativa de ácidos graxos livres que contribuem para a acidez do pH da superfície da pele. Então, esse sebo se mistura com lipídios epidérmicos, produzidos a partir da destruição das células córneas descamadas que também contém triglicerídeos e colesterol, para formar filme lipídico na superfície que cobre o estrato córneo.

O ser humano tem a particularidade de dispor de glândulas sebáceas por quase todo o corpo, mas sua atividade não é a mesma em todos os sítios anatômicos. A produção de sebo é mais importante em cabeça, rosto, pescoço, ombros e tórax, áreas onde uma hiperseborreia pode ser a conjunção de uma alta produção das glândulas e de um maior número de glândulas.



INTERESSANTE

Alguns termos precisam ser enfatizados para que possamos dar continuidade ao nosso estudo:

FÍLICO = afinidade, solúvel ↔ **FÓBICO** = aversão, insolúvel

HIDROFÍLICO = afinidade (solúvel) com a água → **LIPOFÓBICO** = aversão (insolúvel) ao óleo

LIPOFÍLICO = afinidade (solúvel) com o óleo → **HIDROFÓBICO** = aversão (insolúvel) à água

ANFIFÍLICO = possui afinidade com água e com óleo

O sebo é um agente natural da pele, que confere molhabilidade anfifílica (possui afinidade com água e com óleo), por meio da presença de ácidos graxos livres e cera. Atua, também, na manutenção das qualidades funcionais dos cabelos, atividade fungistática, ao mesmo tempo que tem uma função nutricional para espécies bacterianas úteis para o organismo e, finalmente, uma função protetora contra o excesso de desidratação em ambiente seco, por seu efeito na função de barreira epidérmica.

A mudança de sua taxa de produção depende de fatores genéticos, endócrinos e ambientais. O contrário de pele oleosa não é a pele seca, pois os fatores podem coexistir.

Na verdade, as crianças pequenas quase nunca têm surtos seborreicos antes dos sete anos de idade, quando a primeira secreção de precursores androgênicos começa a se formar. Essa produção vai progredir para atingir o seu máximo na adolescência e depois diminuir com a idade.

Também vale a pena notar as diferenças raciais e relacionadas ao sexo – homens, globalmente, têm uma pele mais oleosa que as mulheres.

Por fim, em nível cosmetológico, deve-se ter em mente que a pele oleosa é, às vezes avermelhada, facilmente irritável e particularmente frágil.

- **Pele mista:** corresponde a uma pele complexa, em que coexistem os diferentes tipos descritos anteriormente em diferentes áreas do corpo ou do rosto. O exemplo característico é o rosto, cuja pele oleosa com poros bem dilatados na área médio-facial pode coexistir com uma pele frágil com poros finos nas bochechas.

Tal pele requer cuidados com as particularidades e sensibilidades próprias do normal, peles secas e oleosas.

- **Pele sensível (um caso peculiar):** É uma pele suscetível à vermelhidão, à inflamação e ao ressecamento. Tem uma espessura menor quando comparada às peles classificadas como "normais", com uma barreira cutânea mais frágil. Assim, ela é mais suscetível, por exemplo, a reações alérgicas. No entanto, a crença geral é que essa reatividade ocorra mais frequentemente nas populações de pele clara, que corresponde à conjunção de um aspecto da barreira da pele e da resposta vascular, e possua maior sensibilidade neurosensorial relacionada a componentes genéticos, o que está associado à sensação de pinicação.

2.3.2 Classificação relacionada à questão étnica

Para além das variações interindividuais ou que podem resultar da abordagem ou a partir do material de medida utilizado, muitos pesquisadores tentaram identificar a influência de raça, sexo e idade das populações observadas e, até mesmo, do sítio anatômico em que as observações são feitas pelos resultados obtidos. Os resultados dessas investigações são, por vezes, contraditórios, mas, a partir de agora, permitem-nos sublinhar algumas tendências a serem levadas em consideração ao realizar estudos sobre o ser humano (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Incidência de raça:** no nível macroscópico, as peles caucasianas, hispânicas, asiáticas e africanas são muito diferentes à primeira vista, pois sua cor é suficiente para dar uma aparência bem distinta. Essa diferença desaparece em nível microscópico, pois todos os tipos de pele têm a mesma estrutura qualitativa. No entanto, essa semelhança é menor em nível quantitativo. Assim, por exemplo, o tamanho e a dispersão citoplasmática dos melanossomos são completamente diferentes em peles negras e caucasianas, pois correspondem a diferentes necessidades de fotoproteção.

De fato, existem diferenças funcionais importantes entre as raças, que correspondem à adaptação necessária ao ambiente em que se destinam a viver, consequências da reparação entre peles étnicas. Assim, enquanto a espessura média da camada córnea é semelhante entre as diferentes raças, o número de camadas de células no estrato córneo da pele negra é maior do que o observado em peles caucasianas ou asiáticas. Peles negras, portanto, têm um estrato córneo mais compacto com maior coesão entre as células, o que dificulta sua remoção. No entanto, a superfície dos corneócitos é idêntica para todos os tipos de pele.

Em aparente contradição com essa maior coesão celular, convém ressaltar que a descamação superficial é significativamente mais importante em negros do que em caucasianos ou em asiáticos. Essas diferenças devem levadas em conta quando se avalia a capacidade dos produtos para atuar na renovação celular ou para reduzir o ressecamento da pele.

Também existem diferenças inter-raciais em relação ao sistema melanocítico. Mesmo que cada tipo de pele tenha, basicamente, o mesmo número de melanócitos por unidade de superfície, não há semelhança quanto a sua estrutura e sua funcionalidade. Enquanto os melanossomos são pequenos e concentrados nos queratinócitos para serem, então, degradados nas camadas superficiais da epiderme das peles caucasianas, eles são muito maiores, amplamente, espalhados em todas as camadas dos queratinócitos e não são degradados quando chegam à camada córnea das peles negras, dando-lhes uma cor característica.

Estudos colorimétricos e espectrofotométricos mostraram que as diferenças interindividuais e intersexuais da coloração da pele nas diferentes raças estão principalmente relacionadas com a concentração sanguínea de hemoglobina para o sujeito caucasiano; ao conteúdo de hemoglobina e pigmento melatônico no sujeito asiático; e apenas para a concentração em melanina no sujeito negro.

Também existem diferenças raciais em relação à funcionalidade dos apêndices epidérmicos. Ao contrário de uma noção firmemente fixada, o número de glândulas sudoríparas não é diferente entre os tipos raciais, qualquer que seja o local geográfico, pois as variações dependem mais de fatores exógenos do que em fatores genéticos.

O avanço do conhecimento permite, hoje, manter a suposição de que os fatores genéticos e as diferenças intrínsecas entre grupos étnicos, na verdade, têm menos importância do que sua capacidade de adaptação ao ambiente em que vivem. Essa adaptação diferente, de acordo com as raças, pode ter repercussões significativas, conforme o campo investigado.

- **Rugas:** resultam de mudanças estruturais distintas que ocorrem em partes específicas da derme e do tecido subcutâneo. Fazem parte do processo de envelhecimento da pele, que combina tanto componentes intrínsecos quanto extrínsecos.

Entre pessoas da mesma idade, foi demonstrado que o número de rugas é maior em caucasianos, seguido, no mesmo nível, pelos hispânicos e negros, sendo o menor número de rugas observado nos sujeitos asiáticos.

- **Cor:** a diferença inter-racial é óbvia e depende, principalmente, do conteúdo, do tamanho e da distribuição dos melanossomas. Como dito, o número de melanócitos por unidade de superfície é o mesmo para todas as raças, mas sua estrutura é diferente. A cor da pele negra é, sobretudo, relacionada com a migração particular dos melanossomas que invadem todas as camadas epidérmicas e atinge a camada córnea sem sofrer degradação, processo completamente diferente do que acontece na pele dos caucasianos.

A pigmentação favorece uma melhor proteção contra as radiações solares e, portanto, sob envelhecimento actíneo. Isso pode explicar por que, desse ponto de vista, o envelhecimento é mais rápido para a pele asiática.

As diferenças raciais, na pigmentação constitutiva, também estão diretamente relacionadas à incidência de desordens de pigmentação, sendo a pele negra muito mais exposta a manchas, que aparecem sob o efeito de agressores externos, ou a manchas hipocromáticas, por falta de exposição solar. Uma ordem de sensibilidade crescente a essas alterações de pigmentação, classificando a pele negra como a mais exposta, seguida pela pele branca sensível a manchas de hiperpigmentação e, em menor grau, peles hispânicas e asiáticas.

Em relação ao brilho da pele, a melhora do brilho da pele, após a exposição ao sol, é observada em caucasianos, seguida, em ordem decrescente, pela pele asiática, pela pele hispânica e pela pele negra que fica afinada. Exceto a pele negra, que possui menor índice de brilho, todos os outros tipos de pele possuem um índice semelhante na ausência de exposição ao sol.

- **pH:** a variação de pH da pele depende bastante da idade da população examinada, pois, na população inter-racial, os desvios são notados, principalmente, em pessoas com idades entre 30 e 50 anos. A aparente contradição na pele negra poderia ser explicada por uma maior coesão dos queratinócitos no estrato córneo associado a mecanismos específicos na sua formação e renovação.

- **Perda de água transepidérmica (TEWL):** perda de água transepidérmica dos sujeitos da raça negra é significativamente superior quando comparada aos indivíduos caucasianos, sendo esta diferença compensada por uma menor vasodilatação da pele negra sob efeito de agressores externos.

Diferenças inter-raciais na permeabilidade da pele e no efeito de barreira foram demonstradas sob o efeito de agentes vasodilatadores, que mostram, sob as mesmas condições experimentais, uma TEWL mais baixa em indivíduos de raça caucasiana que naqueles de raças asiáticas e negras, que são comparáveis entre si. Quando a agressão é uma decapagem, foi demonstrado que, ao voltar ao normal, depende mais do fototipo da pele que da raça, sendo que as peles mais escuras têm uma recuperação mais rápida.

- **Propriedades biomecânicas:** medidas de extensibilidade imediata, deformação viscoelástica e capacidade para recuperação imediata da pele dos antebraços de indivíduos de origem asiática, branca e negra a uma deformação mostraram variações particularmente entre a pele branca e a negra, dependendo de as medições terem sido realizadas em locais protegidos do sol ou não. Para as três raças, a extensibilidade é menor quando a pele está acostumada ao sol em comparação com um sítio não exposto, sendo esta diferença claramente mais acentuada para a pele branca (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

As variações nas respostas viscoelásticas não são significativas entre o local protegido e local exposto para os sujeitos negros, mas são significativas para os caucasianos e hispânicos, mesmo que nenhuma diferença inter-racial seja notada.

A pele negra tem a mesma capacidade de recuperação em ambos os lados do antebraço, enquanto há diferenças significativas entre os dois locais em detrimento das áreas expostas para as peles hispânicas e caucasianas. A capacidade de recuperação da pele negra é superior à da pele caucasiana.

O cálculo da elasticidade, que considera a extensibilidade e a espessura da pele, leva em conta a incidência de espessura da pele no local da medição e demonstrou diferenças entre as três raças em benefício da pele negra, enquanto o desvio entre o local exposto e o local protegido do sol tenha sido significativo apenas para a raça branca (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

O índice de elasticidade, medido pela razão entre recuperação e extensibilidade, permitiu mostrar nenhuma diferença apreciável entre as raças. A melhor elasticidade da pele negra em comparação com a pele branca resultaria de seu maior conteúdo em fibras elásticas por unidade de superfície.

- **Produção seboreica:** a secreção sebácea é mais pronunciada nas peles negras, seguida pelas peles brancas, pelas peles hispânicas e, em menor escala, pelas peles asiáticas. A pele negra tem maior teor de conteúdo lipídico que as demais. Nesse ponto, nota-se uma variação sazonal, a pele negra sendo mais lipídica no verão que no inverno, notadamente na face.
- **Envelhecimento actínico ou fotoenvelhecimento:** apesar das diferenças estruturais no estrato córneo, os caucasianos e os negros conseguem refletir entre 4% e 7% da luz. Pelo contrário, há uma diferença significativa na transmissão de luz através da epiderme da pele caucasiana, especialmente em comprimentos de onda correspondentes às radiações ultravioletas (UV), o que resulta em uma diminuição considerável na capacidade natural de proteção actínica desse grupo étnico. Essa transmissão é menos importante nos sujeitos com a pele hispânica (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

Todo o espectro solar resulta numa capacidade natural de fotoproteção da pele branca três a quatro vezes mais baixa que a pele negra. Essa diferença está diretamente relacionada à distribuição dos melanossomos em todas as camadas epidérmicas da pele negra.

Os impactos fisiológico e morfológico do envelhecimento podem afetar as populações étnicas de maneiras diferentes. Os sulcos aparecem mais cedo em mulheres francesas que em mulheres japonesas, mesmo que a gravidade do grau seja mais alta em mulheres japonesas idosas. Ao contrário, as características visuais relacionadas à pigmentação da pele aparecem mais precocemente e de forma mais precisa em mulheres japonesas (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

2.3.3 Classificação em relação ao sexo

Existem diferenças morfológicas na pele de acordo com os sexos. Na verdade, a espessura da pele é maior em homens na maioria dos locais habitualmente utilizados para exames biofísicos, enquanto, para as mulheres, a pele é mais espessa no nível dérmico.

Observações feitas em indivíduos asiáticos masculinos e femininos não mostraram diferença entre os sexos quanto ao número de camadas de cenócitos. A espessura da pele reduziria mais rapidamente com o envelhecimento em mulheres que em homens (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Rugas:** não há influência do sexo no estado e na evolução do relevo cutâneo, bem como no coeficiente de atrito.
- **Cor:** a pigmentação é mais importante nos homens que nas mulheres.
- **pH:** medições realizadas em diferentes locais da pele confirmaram a ausência de qualquer influência do sexo no pH da pele.
- **Condução elétrica:** o estudo da condução elétrica é útil para caracterizar o nível de hidratação das camadas superficiais da pele, pois é um fator decisivo no estudo da funcionalidade de produtos cosméticos.
- **Perda de água transepidérmica:** outro campo contraditório, em que alguns estudos relatam não haver diferenças sobre a TEWL entre os sexos, enquanto outros afirmam uma perda de água mais importante em homens que em mulheres – um desses estudos, realizado com asiáticos, relacionou essa diferença a um metabolismo basal mais baixo em mulheres (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).
- **Propriedades biomecânicas:** a distensibilidade é relatada como maior em mulheres, independentemente dos locais escolhidos. Na testa das mulheres, há uma tensão inicial da pele superior à dos homens. Essa retração elástica também é relativamente mais importante nas pernas em mulheres. O índice de não elasticidade é relativamente mais importante em mulheres que em homens, mas os valores absolutos desse índice são claramente diferentes de acordo com os locais observados.
- **Produção de sebo:** são raras as publicações que mencionam uma diferença significativa na produção de sebo em relação ao sexo, pois os homens, geralmente, têm uma taxa de sebo mais alta que as mulheres. Por outro lado, a medida dessa variação é baixa em comparação com a raça. A produção de sebo diminui com a idade, mais particularmente nas mulheres.

2.3.4 Classificação em relação à idade

Devido ao contínuo envelhecimento da pele e sua incidência em sua estrutura e funcionalidade, a idade dos sujeitos incluídos em um estudo é, muitas vezes, o principal elemento para obter resultados relevantes. A idade tem um impacto direto na evolução da maioria dos parâmetros biofísicos da pele.

- **Rugas:** há um impacto do envelhecimento no aumento da rugosidade da pele, a evolução de quedas da pele e o desenvolvimento de rugas independentemente do grupo étnico considerado.

Para simplificar, a rugosidade pode ser considerada submetida a fatores externos e internos, mediante influências como o ambiente climático, a exposição ao sol e o efeito de produtos cosméticos, mas também o teor de água das camadas superficiais da pele. A desestruturação do microrrelevo da pele, como o aparecimento de linhas e depois de rugas, resulta de uma alteração da estrutura adequada da pele, característica que se torna progressivamente irreversível mesmo que seu prazo possa ser reduzido por cuidados paliativos.

Alguns fatos sobre a formação de rugas foram estabelecidos: (i) a profundidade das dobras da pele aumenta à medida que as primeiras rugas se desenvolvem; (ii) a melhor correlação: grupo étnico, idade e local, foi estabelecida para o número de rugas da área periorcular; (iii) a evolução das quedas faciais é particularmente sensível após os 40 anos, pois as linhas principais começam a se esvaziar progressivamente; (iv) as linhas de orientação secundária desaparecem progressivamente entre os 50 e os 80 anos, e observamos linhas monodirecionais orientadas na direção da deformação da pele e a multiplicação de grandes espaços cujas dobras não são visíveis microscopicamente (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Cor:** para todas as raças, há um aumento das manchas de hiperpigmentação relacionadas à idade dos sujeitos. Nota-se uma diminuição do brilho da pele nos japoneses e nos caucasianos. Há uma diminuição no brilho da pele com o envelhecimento, mas também essa variação depende do local onde a medição é realizada.
- **pH:** até onde se sabe, há ausência de qualquer variação no pH da pele medido em vários locais de acordo com a idade dos sujeitos.
- **Perda de água transepidérmica:** varia de acordo com os locais anatômicos onde as medidas são realizadas. Em geral, uma diminuição na TEWL de acordo com a idade é vista na maioria dos outros locais examinados.
- **Propriedades biomecânicas:** globalmente, foi relatada uma diminuição na elasticidade da pele com a idade. Isso também é relatado para a tonicidade e a extensibilidade.
- **Envelhecimento actínico:** na pessoa adulta, a taxa de proliferação epidérmica diminui com a idade. Pode ser 10 vezes maior em indivíduos mais jovens (segunda década de vida) que em mais velhos (sétima década de vida), e, para uma determinada idade, a diminuição foi 10 vezes mais rápida nas áreas expostas ao sol do que nas não expostas. Essas reduções constantes parecem ser independentes da origem étnica e da estação.

2.3.5 Classificação em relação ao local

Os critérios raciais, idade e sexo, muitas vezes, não são suficientes para definir a resposta da pele a uma agressão ou a um possível efeito de reestruturação. De fato, existem variações importantes no assunto considerando os locais em que as medições são realizadas, sendo essas variações importantes para os resultados experimentais (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

As mudanças espontâneas do estado da pele ao longo do tempo decorrem de variações fisiológicas e hormonais e do seu próprio envelhecimento, implicam para que a sua incidência seja sistematicamente tida em conta, tal abordagem pode somente ser realizada caso a caso.

A espessura da pele não é a mesma entre os sítios anatômicos. Assim, por exemplo, a espessura da pele medida no sujeito da raça caucasiana é menor no antebraço do que na testa, da ordem de 0,9 e 1,7 mm, respectivamente.

Além das diferenças que existem entre os locais anatômicos, existem grandes variações para a mesma área. É o caso, por exemplo, entre diferentes áreas da face, entre diferentes localizações do antebraço. Apesar da diferença de espessura em diferentes áreas do corpo, o antebraço volar, por exemplo, é considerado representativo da face para medir a hidratação e propriedades da pele.

- **Rugas:** o relevo cutâneo é diretamente representativo das contrações dos músculos no local, e as deformações estruturais ou mudanças que sofre são diretamente dependentes das situações sofridas (agressões externas, ações mecânicas e envelhecimento). Este relevo é, portanto, necessariamente específico de acordo com os locais observados, como pode ser demonstrado por um simples exame visual da estrutura e topografia a pele em diferentes níveis, por exemplo, face, pescoço, membros e mãos (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).
- **Cor:** existem importantes variações naturais na cor da pele entre sítios anatômicos na ausência dos efeitos adicionais sobre a melanogênese induzida pela exposição ao sol. A raça caucasiana dos fototipos I e II sofre uma variação mais importante, diretamente ligada à vermelhidão da pele.

Uma análise comparativa entre bochechas, testa e face volar do antebraço, geralmente mais expostos ao sol, mostrou que o antebraço é mais claro que os locais da face (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **pH:** um trabalho realizado em 574 homens e mulheres caucasianos de diferentes idades, com medições repetidas, mostrou que o pH da bochecha seria significativamente maior do que o da testa. No entanto, outro trabalho relata que não há diferença entre medições repetidas do pH na bochecha, braço e panturrilha.
- **Condução elétrica:** a condução elétrica e, conseqüentemente, o estado de hidratação da pele, permitiram rapidamente estabelecer que ambos não são homogêneos em todo o corpo humano. Locais mais sensíveis ao ressecamento da pele, que também são os mais expostos às agressões externas e principalmente ao sol, são mais ressecados e possuem menor condutividade elétrica.
- **Perda de água transepidérmica:** a variação da TEWL mostra um máximo de água de transpiração nas palmas seguidas pela sola do pé, dorso da mão e depois em diferentes locais da face.

Um estudo, feito em cinco locais simetricamente escolhidos de 16 sujeitos de raça caucasiana, mostrou a existência de desvios significativos entre sítios simétricos (por exemplo, em ambos os antebraços) que não permitem considerar o sítio contralateral como equivalente, em relação a sua TEWL. Esse fato questiona um conceito experimental tradicional e justifica a randomização de sítios para levar em conta essa dominância, relacionada à lateralidade dos sujeitos (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Propriedades biomecânicas:** a variabilidade da espessura da pele e da sua estrutura, de acordo com os locais considerados, claramente tem influência nas propriedades biomecânicas.

A tensão inicial da pele é maior no antebraço. A extensibilidade em 22 locais da pele é a mais importante na testa e o menos importante no pé.

Tonicidade, plasticidade e elasticidade diminuem com a idade em diferentes proporções entre os locais. As variações na extensibilidade, recuperação elástica, elasticidade e viscoelasticidade entre locais de uma mesma área não variam sistematicamente da mesma forma, de acordo com a raça considerada. Esse é o caso das variações observadas nos lados dorsal e volar dos antebraços de sujeitos caucasianos, hispânicos e negros.

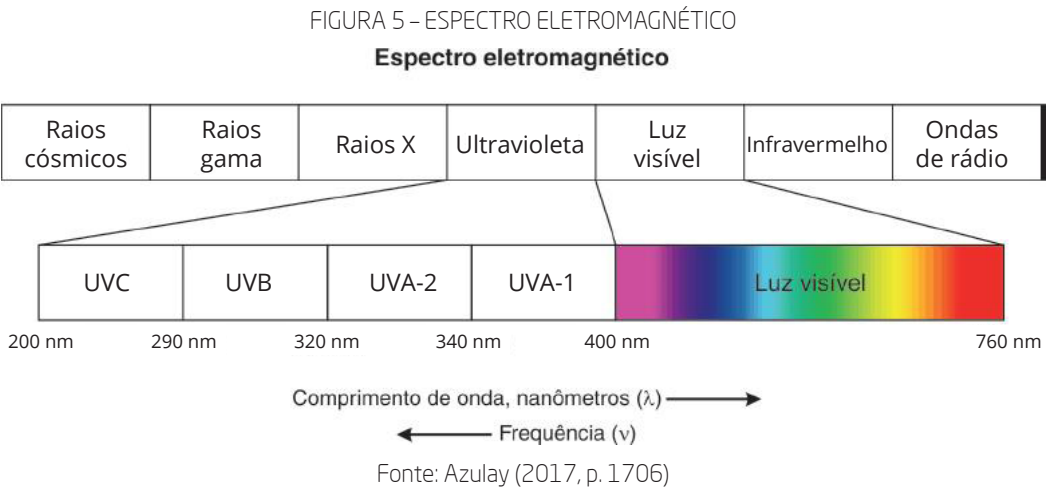
- **Produção sebo:** a taxa global de sebo também varia de acordo com os locais, pois eles não têm a mesma concentração nas glândulas sebáceas ativas. É mais pronunciada em testa, área do queixo, parte superior do plexo e costas.

Essa diferença entre locais corresponde a diferentes quantidades de lipídios.

Vale ressaltar que a sazonalidade influencia no conteúdo dos componentes lipídicos, particularmente em caucasianos.

3 RADIAÇÃO UVA, UVB E ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A luz solar é a principal fonte de radiação que envolve os seres humanos. Ela é constituída de radiações de comprimentos de onda diversos, denominados de espectro eletromagnético (Figura 5).



O Quadro 1 complementa o observado na Figura 5. Entre as radiações do espectro eletromagnético, destacam-se radiações ultravioleta (UV), luz visível e radiação infravermelha (IR – quanto maior o comprimento de onda, menor a frequência, e vice-versa).

QUADRO 1 – RADIAÇÕES, COMPRIMENTO DE ONDA E INCIDÊNCIA SOBRE A TERRA

Radiações	Comprimento de onda (nm)	Incide sobre a terra (%)
Luz visível	400 a 760	39
Infravermelho	760 a 1000	54
UV	10 a 400	7
UVA	320 a 400	6,65
UVB	290 a 320	0,35
UVC	200 a 290	0*

* A radiação UVC é filtrada pela camada de ozônio, não chegando até a superfície terrestre.

FONTE: adaptado Azulay (2017, p. 1706-1707)

A chegada dos raios UV à superfície terrestre é dependente dos seguintes fatores:

- Horário: ao meio-dia, a radiação solar está na menor distância da Terra.
- Latitude: a radiação é gradualmente maior a partir dos polos para o Equador, pois, nesse ponto, a camada de ozônio é mais fina.
- Estação: a radiação é maior no verão (o ângulo de incidência é perto dos 90 graus).
- Altitude: quanto maior a altitude, mais intensa é a radiação, porque há menos atmosfera para absorvê-la.
- Poluição atmosférica: as nuvens diminuem a radiação entre 10 e 80%.

A UVA é pouco filtrada pela camada de ozônio, logo, a quantidade que atinge a superfície terrestre é praticamente constante durante o dia, já a quantidade de radiação UVB tem uma grande quantidade absorvida pela camada de ozônio, tendo, assim, uma maior incidência no período entre 10 e 14 horas, com pico entre 11 e 15 horas (horário de verão), em função do posicionamento da Terra em relação ao sol. Vale lembrar que a radiação UVA, ao chegar à Terra, tem uma intensidade 20 vezes maior que a radiação UVB, além de ser capaz de atravessar vidros comuns, ao contrário da UVB (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).



INTERESSANTE

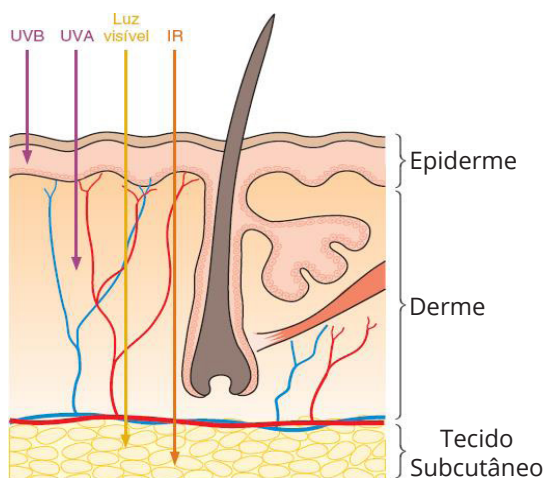
A energia associada às ondas eletromagnéticas é conhecida pelo nome de energia fotônica, cuja unidade de medida é o fóton ou quantum. Os fótons não têm massa e, quando absorvidos, a energia incorpora-se à matéria absorvente, exercendo o seu efeito, que guarda relação com a frequência e o comprimento de onda. A molécula que absorve o fóton é chamada de cromóforo.

Quando a radiação atinge a pele, ela poderá ser refletida, refratada e, em parte, absorvida. Quando a pele recebe os fótons, seus compostos cromóforos vão reagir com as moléculas ao seu redor, gerando fotoprodutos (oxidação de fosfolipídios), síntese de prostaglandinas, além de poder causar alterações nos tecidos. O ácido desoxirribonucleico (DNA) é o principal cromóforo da pele, podendo resultar em mutações celulares malignas, ao receber radiação UV na pele.

A radiação UV atinge diferentes camadas da pele, dependendo do comprimento de onda. A radiação UVB (onda curta) é absorvida predominantemente na epiderme, afetando os queratinócitos. A radiação UVA (onda longa) penetra profundamente e interage tanto com queratinócitos da epiderme quanto com fibroblastos dérmicos (Figura 6).

Pode-se dizer, então, que a luz UVA atua, principalmente, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), popularmente chamadas de radicais livres, que irão, posteriormente, ser responsáveis pela peroxidação lipídica e pela ativação dos fatores de transcrição, enquanto a radiação UVB, mesmo capaz de gerar radicais livres, tem como principal mecanismo de ação a interação direta com o DNA, causando diversas alterações (AZULAY, 2017).

FIGURA 6 – PENETRAÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE RADIAÇÃO NA PELE



Fonte: Azulay (2017, p. 1710)

Em termos práticos, os efeitos perceptíveis da radiação UV podem ser divididos em precoces e tardios (AZULAY, 2017).

Precoces

- Eritema: processo inflamatório causado pelo UVB, aparece de 4 a 8 horas após a exposição da radiação.

- Queimadura: podem ser de primeiro ou segundo grau, como os demais tipos de queimaduras.
- Pigmentação e bronzeamento: a pigmentação poderá ser intrínseca (imutável) ou adquirida por meio de raios solares ou artificiais e dos hormônios (mutáveis).
- Espessamento da epiderme: a pele reage tornando-se mais espessa em consequência das radiações solares.
- Imunossupressão: local resultante da inibição funcional de células de Langerhans (principal célula apresentadora de antígenos da pele), já a imunossupressão sistêmica é causada pela liberação induzida por UV de mediadores imunossupressores pelos queratinócitos.

O Quadro 2 apresenta mais informações sobre os mecanismos de proteção contra a luz e a irradiação UVA, UVB e UVC.

QUADRO 2 – PROTEÇÃO CONTRA A LUZ E A IRRADIAÇÃO

	UVA	UVB + UVC
Eritema	+	+++
Modo de pigmentação	Escurecimento do pós-pigmentos existentes	Formação de novos pigmentos
Início da pigmentação	Imediato (após horas)	Latência (2 a 3 dias)
Duração da pigmentação	Mais curta (pigmentação direta)	Mais prolongada (pigmentação indireta)

Fonte: Azulay (2017, p. 1712)

Em resultado dos diferentes modelos de resposta à radiação determinados geneticamente, desenvolveu-se uma classificação dos vários fototipos de pele (classificação de Fitzpatrick), que, até certo ponto, é arbitrária, porém de grande valor prático (Quadro 3) (AZULAY, 2017).

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK DOS FOTOTIPOS DE PELE

Fototipos	Cor da pele	Cor do cabelo	Cor da íris	Sensibilidade à luz solar
I	Muito clara	Ruivo	Azul	Queima fácil, nunca pigmenta
II	Clara	Louro	Azul/verde	Queima fácil, pigmenta pouco
III	Morena clara	Castanho-claro	Castanha-clara	Queima e pigmenta com moderação
IV	Morena	Castanho-escuro	Castanha-escura	Queima pouco, pigmenta
V	Parda	Castanho-escuro/negro	Castanha-escura/negra	Difícilmente queima, pigmenta
VI	Negra	Negro	Negra	Nunca queima, pigmenta intensamente

Fonte: Azulay (2017, p. 1712)

Tardios

- Fotocarcinogênese: gerada pela exposição excessiva aos raios UVB, os quais danificam as proteínas e as membranas celulares e geram o estresse oxidativo.
- Fotoenvelhecimento: alterações características da exposição crônica da pele à radiação solar, também denominado de fotoenvelhecimento extrínseco, a exposição a raios solares faz com que haja grande quantidade de fibroblastos hiperplasiados, mastócitos, histiócitos e outras células mononucleares, mostrando, assim, a existência de um processo inflamatório. A caracterização do fotoenvelhecimento é a elastose.

O envelhecimento da pele pode ser intrínseco e extrínseco. No caso intrínseco, há efeitos do tempo propriamente ditos, como gravidade, alterações hormonais e atrofia das camadas da pele. No envelhecimento extrínseco, há influência do ambiente, como radiação UV, tabagismo, exposição a agentes químicos etc. (AZULAY, 2017).

4 PRODUTOS FOTOPROTETORES

Fotoproteger-se vai muito além do uso regular de protetor solar; compreende uma grande gama de maneiras de proteger o corpo contra os efeitos nocivos da exposição excessiva à radiação UV, a fim de evitar queimadura solar, fotoenvelhecimento, fotoimunossupressão e fotocarcinogênese.

A fotoproteção ideal é obtida pela soma do uso de protetor solar, roupas adequadas e com capacidade de proteção contra a radiação UV, chapéus com abas largas e óculos de sol com proteção UV; pela procura de abrigo na sombra e por medidas comportamentais, evitando o excesso de exposição solar no dia a dia.

4.1 PROTETORES SOLARES

O uso de protetor solar tópico reporta aos antigos egípcios, que utilizavam o azeite de oliva na tentativa de fotoproteger-se. Em 1887, Veiel descreveu o uso do tanino como medida de fotoproteção. Somente em 1928, o primeiro protetor solar foi comercializado, porém a popularização do seu uso iniciou na Segunda Guerra Mundial, com posterior desenvolvimento de protetores UVA (final dos anos 1970), tornando possível a fotoproteção de largo espectro com a combinação de protetores UVA e UVB (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

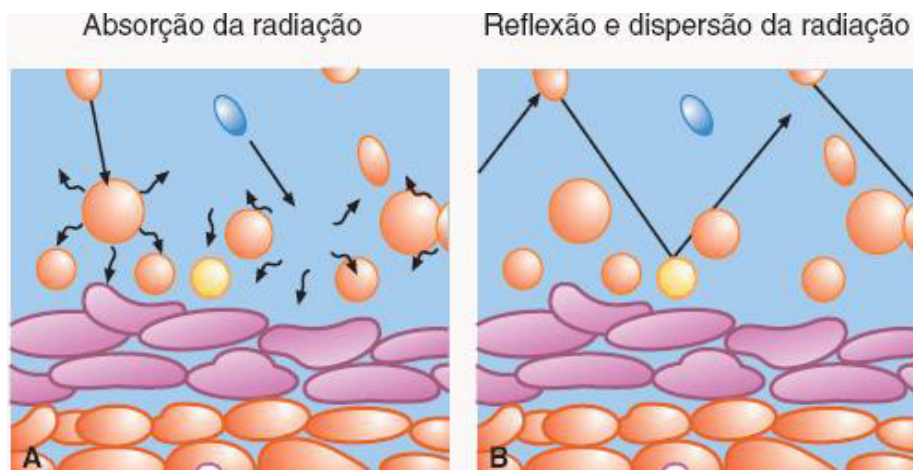
Os protetores solares são fundamentais para a fotoproteção. Trata-se de preparações tópicas veiculadas em creme, gel, loção, spray, entre outros, com acréscimo de agentes orgânicos ou inorgânicos com capacidade de interatuar com a radiação incidente, neutralizando-a por meio de reflexão, dispersão ou absorção e, desse modo, conferindo proteção à pele (AZULAY, 2017).

Nos últimos tempos, houve grandes avanços tecnológicos no desenvolvimento de proteção solar. Essa demanda é oriunda, por um lado, do desejo de elucidação dos mecanismos pelos quais o raio UV afeta a pele, e, por outro, pelo número cada vez maior de consumidores conscientes e exigentes quanto às questões cosméticas. Esse movimento resulta no desenvolvimento de novos ativos e veículos cosméticos mais eficientes, com o objetivo de incrementar a proteção solar sem, necessariamente, aumentar a concentração dos ativos, minimizando as reações adversas relacionadas aos produtos fotoprotetores.

Dito isso, o protetor solar ideal deve proteger completamente contra as radiações UVA, UVB, infravermelha e luz visível, e, ao mesmo tempo, ser aceitável e agradável ao toque, sem manchar tecidos. Precisa ser fotoestável, sustentando suas propriedades quando exposto à luz solar. Precisa ter a capacidade de aderir à pele e, nela, permanecer, resistindo ao suor, ao atrito ou à imersão na água. Não pode causar efeitos adversos, não pode ser irritante, causar sensibilização ou ser tóxico. Sobre o aspecto financeiro, deve ser de baixo custo e acessível a todos (AZULAY, 2017).

Atualmente, os protetores são classificados em agentes inorgânicos (físicos) e orgânicos (químicos), sendo diferente o mecanismo de ação para atenuar a radiação incidente (Figura 7).

FIGURA 7 – MECANISMOS DE AÇÃO DOS PROTETORES SOLARES: ABSORÇÃO DA RADIAÇÃO EM FILTROS ORGÂNICOS (A) E REFLEXÃO E DISPERSÃO DA RADIAÇÃO EM FILTROS INORGÂNICOS (B)



Fonte: Azulay (2017, p. 1714)

4.1.1 Protetores inorgânicos

As substâncias inorgânicas são partículas minerais fotoestabilizadas que protegem a pele, em um primeiro momento, pela reflexão e dispersão de fótons, criando uma barreira física na pele (por isso, também são chamados bloqueadores solares). Os protetores inorgânicos apresentam maior espectro de ação, atuando tanto sobre a radiação UVA e UVB quanto sobre a luz visível (AZULAY, 2017).

Os agentes inorgânicos mais amplamente utilizados são o dióxido de titânio (TiO_2) e o óxido de zinco (ZnO). O ZnO oferece melhor proteção UVA, e o TiO_2 fornece proteção UVB superior, apresentando um tom mais branco em decorrência de seu maior índice de refração. Entretanto, por serem moléculas originalmente grandes (200 a 500 nm), apresentam aspecto esbranquiçado, opaco, que aumenta conforme a concentração do agente. Esse efeito pode ser atenuado por meio da diminuição do tamanho das partículas (AZULAY, 2017).

O emprego da nanotecnologia gera apresentações com aspecto quase transparente quando aplicadas sobre a pele. A nanotecnologia envolve concepção, produção e aplicação de materiais na faixa de tamanho de 1 a 100 nm. Formulações nanométricas de TiO_2 e ZnO passaram a ser integradas em protetores solares, desde o final da década de 1990.

O uso da nanotecnologia para produção de protetores inorgânicos proporciona formulações que diminuem a dispersão da luz visível, mantendo a capacidade de absorção da radiação UV, e, assim, proporcionam altos índices de fator de proteção solar (FPS), alta proteção UVA, boa fotoestabilidade e produtos com excelentes características cosméticas. Por outro lado, a micronização das partículas minerais gera tendência à agregação, reduzindo a sua eficácia, porém as partículas são revestidas com dimeticona ou sílica (para sanar esse efeito), o que também reduz a formação de radicais livres e aumenta a fotoestabilidade. Além disso, o uso da nanotecnologia, nesse cenário, possibilitou que essas substâncias inorgânicas passassem a apresentar melhor solubilidade em emulsões à base de água (O/A), viabilizando sua adição a veículos não oleosos (AZULAY, 2017).

As substâncias inorgânicas, utilizadas como fotoprotetores, são quimicamente inertes, logo, não provocam sensibilização alérgica, sendo os mais indicados para crianças ou pacientes com peles sensíveis e com história alérgica. Além disso, essas substâncias, por serem opacas, fornecem uma maior proteção contra doenças fotossensíveis desencadeadas pela luz visível.

Por outro lado, o uso de partículas com tamanho tão pequeno implica questões de segurança, devido a uma possível penetração percutânea e toxicidade local e sistêmica das nanopartículas de TiO_2 e ZnO . No entanto, estudos demonstram que, na pele íntegra, o estrato córneo continua sendo uma barreira eficaz contra a penetração de agentes externos, inclusive nanopartículas de protetores inorgânicos, sem efeitos adversos à saúde humana identificáveis até o momento (AZULAY, 2017).



ESTUDOS FUTUROS

Falaremos mais de nanotecnologia na Unidade 3 – Formas Farmacêuticas Especiais.

4.1.2 Protetores orgânicos

As substâncias orgânicas, por sua vez, são moléculas que absorvem fótons da radiação UV e, por reação fotoquímica, dissipam a energia UV incidente na forma de energia térmica, promovendo a fotoproteção, sendo, então, categorizados como filtros solares (AZULAY, 2017).

São muitas as substâncias que correspondem aos fotoprotetores agentes orgânicos, seja contra UVA, UVB ou ambos. Temos, como exemplos, os derivados do ácido para-aminobenzoico (PABA, já em desuso), os cinamatos, as benzofenonas, os derivados da cânfora, os salicilatos e outros. Normalmente, para um melhor resultado fotoprotetor, cosmético e baixo índice de efeitos adversos com menor concentração dos ativos, associa-se mais de um agente protetor, sejam orgânicos ou inorgânicos (AZULAY, 2017).

Entre os compostos mais empregados, merece destaque a avobenzona (butil-metoxidibenzoilmetano), por ser o único filtro orgânico a oferecer ótima proteção na faixa do UVA, porém, devido a sua fotoinstabilidade (a capacidade fotoprotetora cai cerca de 50-60% em 1 hora de exposição ao sol), faz-se necessária a adição de um agente estabilizador (comumente outro filtro orgânico, como o octocrileno) à formulação. É importante, ainda, mencionar que, entre os protetores orgânicos utilizados atualmente, os derivados do PABA e as oxibenzonas são os principais fotoalérgenos de contato. No Quadro 4, constam os principais ativos utilizados na formulação dos fotoprotetores (AZULAY, 2017).

QUADRO 4 – PRINCIPAIS ATIVOS DOS FOTOPROTETORES

Nome do ativo UV	Espectro de ação	Comentários
Protetores Inorgânicos		
Dióxido de titânio	UVB, UVA	Fotoestável; não absorvido sistemicamente; não há relatos de sensibilização
Óxido de zinco	UVB, UVA	Fotoestável; não absorvido sistemicamente; não há relatos de sensibilização
Protetores orgânicos		
<i>Aminobenzoatos</i>		
Ácido para-aminobenzoico (PABA)	UVB	Um dos primeiros ativos comercialmente disponíveis; diversos casos de dermatite de contato e fotoalérgica relatados; fora do mercado
<i>Cinamatos</i>		
Octil-metoxi-cinamato (OMC)	UVB	Protetor UVB mais utilizados nos EUA atualmente
<i>Salicilatos</i>		
Salicilato de homomentilo	UVB	Utilizado em associação a outros ativos para minimizar a fotodegradação
<i>Benzofenonas</i>		
Oxibenzona (benzofenona-3)	UVB, UVA-2	Fotoinstável, benzofenona mais utilizada nos EUA atualmente
<i>Antranilatos</i>		
Antranilato de metila	UVA-2	Atualmente considerado fraco; pouco utilizado
Derivados do dibenzoilmetano		
Avobenzona	UVA-1	Único com forte absorção de UVA-1, porém fotoinstável
Ácido dicanforsulfônico (mexoryl SX®)	UVA	Hidrossolúvel, fotoestável
Benzotriazolil tetrametilbutifenol (Tinosorb M®)	UVB, UVA	Fotoestável

Fonte: Azulay (2017, p. 1716-1717)

RESUMO DO TÓPICO 1

Neste tópico, você aprendeu:

- A fisiologia da pele e como essas características são importantes nas funções primordiais de proteção, termorregulação, entre outras.
- A fisiologia do cabelo, sua formação e fases de crescimento que são importantes para o desenvolvimento de novos produtos.
- As diferenças dos quatro tipos de pele: normal, seca, oleosa e mista, além do tipo especial que é a pele sensível.
- A importância que diferentes etnias, sexo, idade e locais anatômicos terão nos diferentes aspectos da pele.
- Como as radiações ultravioleta A e B causam prejuízo à pele, como o envelhecimento actínico.
- A diferença entre os fotoprotetores orgânicos e inorgânicos.

AUTOATIVIDADE



1 A pele pode ser classificada de diferentes formas, embora a classificação mais utilizada e que mais se aproxima das exigências cosmetológicas distinga quatro tipos diferentes: normal, oleosa, seca e mista. A classificação e a sua descrição estão corretas, exceto na alternativa:

- a) () A pele normal deve ser uma pele lisa, agradável ao toque, firme e flexível, de aspecto mate.
- b) () Na pele seca, há perda da sua maleabilidade e elasticidade, resultando em uma aparência áspera.
- c) () O estado da pele seca corresponde a um estado irreversível, pois se trata de uma disfunção do equilíbrio da umidade e da regulação de proteases.
- d) () A pele oleosa tem uma aparência oleosa e brilhante, resultante de uma hiperatividade das glândulas sebáceas.
- e) () Na pele mista, coexistem diferentes tipos, normal, oleoso e seco, podendo estar presente em diferentes locais do corpo.

2 A pele é o maior órgão do corpo humano, representando 4 kg e 1,8 m², e é subdividida em três camadas: a epiderme, derme e a hipoderme. Com relação à pele, analise as sentenças a seguir:

- I- A epiderme é a porção mais externa da pele e, nela, está contido o estrato córneo.
- II- A derme é constituída por tecido conjuntivo adiposo, que forma uma espécie almofada entre ela e os músculos.
- III- Na derme, há uma grande quantidade de capilares sanguíneos e linfáticos, além de mecanorreceptores e termorreceptores.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) () As sentenças I e II estão corretas.
- b) () Somente a sentença II está correta.
- c) () As sentenças I e III estão corretas.
- d) () Somente a sentença III está correta.

3 Na pele, encontramos muitos anexos, entre eles, está o cabelo, que é produzido pelos folículos pilossebáceos, os quais têm uma capacidade de regeneração grande. Sobre os folículos pilossebáceos e os cabelos, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () Existem três fases de crescimento: anágena, catágena e telógena.
- () As glândulas sudoríparas são responsáveis pela manutenção do pH do cabelo e do couro cabeludo.
- () São componentes do folículo pilossebáceo: queratinócitos, melanócitos, células germinativas e vasos sanguíneos.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () V – V – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

- 4 Existem diversas diferenças entre a pele de pessoas de diferentes origens étnicas. Disserte sobre as diferenças entre os melanócitos, melanossomas e melanina de uma pele clara e uma pele negra.
- 5 Existem, no mercado, inúmeras substâncias utilizadas como fotoprotetoras, porém, de maneira geral, elas podem ser classificadas conforme seu mecanismo de ação entre protetores solares físicos e químicos. Explique como funcionam os fotoprotetores físicos e químicos.

VEÍCULOS E PRINCÍPIOS ATIVOS PARA A PELE E CABELO

1 INTRODUÇÃO

Neste tópico, abordaremos a permeação cutânea à luz da fisiologia da pele e os meios nos quais as substâncias ativas poderão alcançar locais mais profundos da pele. Tanto dos princípios ativos quanto o veículo têm propriedades cruciais para alcançar uma maior permeação cutânea, características que também serão estudadas aqui.

Ainda, serão compreendidos os fatores intrínsecos e extrínsecos de hidratação. Conheceremos as substâncias que proporcionam hidratação por oclusão, umectação e por emoliência.

Por fim, veremos os produtos para o tratamento da pele e do cabelo, com citação de alguns princípios ativos mais utilizados.

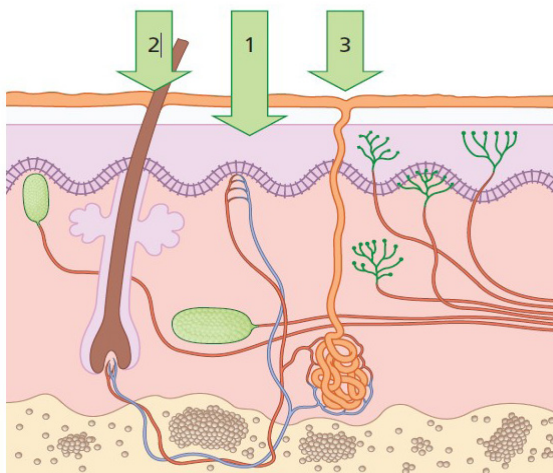
2 PERMEAÇÃO CUTÂNEA

A permeação percutânea é o processo pelo qual uma quantidade de um ativo consegue passar pelas camadas da pele e atingir o local alvo e, assim, fazer o seu efeito. Uma melhor permeação cutânea pode ser alcançada ao estudar a estrutura complexa da pele e os parâmetros físicos e químicos de veículos e substâncias ativas aplicadas sobre ela.

2.1 FISIOLOGIA DA PELE

Existem compartimentos definidos e estruturas biológicas dentro da pele que oferecem oportunidades para permear ativos (Figura 8). Dentro desses compartimentos, acontecem muitos processos químicos e biológicos que podem alterar um determinado ativo ou a fisiologia da pele.

FIGURA 8 – POSSÍVEIS CAMINHOS PARA UM PENETRANTE ATRAVESSAR A BARREIRA DA PELE: ATRAVÉS DO ESTRATO CÓRNEO INTACTO (1); ATRAVÉS DOS FOLÍCULOS PILOSOS COM AS GLÂNDULAS SEBÁCEAS ASSOCIADAS (2); OU ATRAVÉS DAS GLÂNDULAS SUDORÍPARAS (3)



Fonte: adaptada de Draelos (2016, p. 65)

A principal barreira de permeação ativa através da pele é o estrato córneo. O ativo deve atravessar essa barreira cutânea e permear transepidermicamente para ser entregue ao local-alvo. Essa via pode ser subdividida em vias transcelular (atravessando as membranas das células epidérmicas) e intercelular (entre as células epidérmicas), sendo que, entre elas, a principal via de permeação cutânea dos ativos é a via transepidérmica (rota 1 na Figura 8). A permeação pode ser moderada pela atividade de secreção dos apêndices (rota 2 e 3, Figura 8), principalmente para substâncias hidrofílicas, embora isso também seja mínimo em volume total.

Alguns fatores influenciam na permeação, como os biológicos, os fisiológicos e os cosmetológicos (da substância ativa e do veículo). Os fatores cosmetológicos serão vistos mais aprofundadamente.

Os fatores biológicos dividem-se em (DRAELOS, 2016):

- Espessura da epiderme: a hiperqueratinização dificulta a permeabilidade cutânea.
- Idade: com o avanço da idade, ocorre redução da hidratação natural, o que favorece o espessamento do estrato córneo e dificulta a entrada dos cosméticos na pele.
- Região anatômica: mucosas, regiões com grande número de orifícios pilossebáceos ou áreas mais vascularizadas têm maior permeabilidade cutânea.

Os fatores fisiológicos dividem-se em (DRAELOS, 2016):

- Fluxo sanguíneo: o aumento do fluxo sanguíneo provoca hiperemia, tornando a pele mais permeável.
- Hidratação: peles hidratadas apresentam maior permeabilidade cutânea.
- Tipo de pele: peles lipídicas e/ou acneicas dificultam a entrada de cosméticos por conta da obstrução dos óstios (orifícios pilosebáceos). Peles secas também demonstram menor permeabilidade em decorrência do baixo número ou ausência de folículos pilosebáceos em algumas regiões.
- pH da pele: pH fisiológico é aproximadamente 5,0 (ácido). O pH alcalino eleva a permeabilidade.

2.2 COMPOSIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um dos primeiros passos para entender o fenômeno da liberação ativa é caracterizar completamente a substância ativa que se destina à liberação na pele. Existem parâmetros físicos e químicos bem conhecidos que são específicos para todos os compostos químicos. Os fundamentos para caracterização de ativos são tipicamente descritos na literatura ou podem ser medidos em laboratório. Isso inclui o peso molecular do ativo, constante de dissociação (pK), solubilidade e coeficiente de partição (log P) octanol/água [O/W]. Esses parâmetros, em conjunto com uma compreensão completa da carga iônica líquida (catiônica, aniônica e anfotérica) do ativo, ajudarão a entender seu perfil de permeação (DRAELOS, 2016).

Como regra geral, moléculas com peso molecular inferior a 500 Da penetram melhor na pele que moléculas com peso molecular maior. Sabe-se, também, que a carga líquida de uma molécula é importante para aumentar a penetração. Uma molécula não ionizada penetra melhor na pele que uma molécula ionizada. Uma compreensão completa da relação entre a constante de dissociação e o pH da formulação é fundamental. Em muitos casos, é vantajoso manter o pH de uma formulação próximo ao pK da molécula ativa na tentativa de aumentar a penetração. Ao olhar para o coeficiente de partição, as moléculas que apresentam coeficientes de partição intermediários (log P O/W de 1-3) têm solubilidade adequada dentro dos domínios lipídicos do estrato córneo para permitir a difusão, enquanto ainda têm natureza hidrofílica suficiente para permitir a partição no estrato córneo e nos tecidos viáveis da epiderme.

Lei de Fick: a permeação de ativos, através do estrato córneo, é um processo passivo, que pode ser aproximado pela primeira lei de Fick (DRAELOS, 2016):

$$J = \frac{DK}{L} (C) \quad (\text{Equação 1})$$

Isso define que: o fluxo de estado estacionário (J) está relacionado ao coeficiente de difusão (D) do ativo no estrato córneo ao longo de um comprimento de caminho de difusão ou espessura de membrana (L); o coeficiente de partição (K) entre o estrato córneo e o veículo; e a concentração da substância aplicada (C) que é assumida como constante.

Novas estratégias de formulação permitem a manipulação do coeficiente de partição (K) e concentração (C). A penetração na pele pode ser aprimorada pelas seguintes estratégias:

1. Aumentar a difusão do fármaco na pele.
2. Aumentar a solubilidade do fármaco na pele.
3. Aumentar o grau de saturação do medicamento na formulação.

A Equação (1) auxilia na identificação dos parâmetros ideais para a difusão do ativo pela pele. A influência da solubilidade e do coeficiente de partição na difusão através do estrato córneo tem sido extensivamente estudada na literatura.

2.3 EFEITO DO VEÍCULO

A chave para a avaliação do efeito do veículo é entender a dinâmica entre o veículo e o ativo. Com base na natureza física e química do ativo, existem estratégias de formulação que podem ser projetadas para melhorar a entrega de substâncias ativas (DRAELOS, 2016).

2.3.1 Entrega de ativos por meio do veículo

Entre as formulações semissólidas, temos os géis, as emulsões, as pastas e as pomadas. As emulsões dão origem a produtos de diversas consistências, como cremes, loções, géis-creme, leites, sprays e manteigas. As emulsões podem ser do tipo óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), que diferem, principalmente, em relação ao seu sensorial, sendo as primeiras mais fluidas e as segundas mais consistentes.

Os géis-creme nada mais são do que emulsões com maior quantidade de água, o que gera um sensorial muito agradável. As pomadas possuem aspecto mais untuoso (oleoso), de difícil remoção. Por fim, as pastas apresentam uma grande quantidade de sólidos, tendo, como exemplo, as pomadas para assadura, que formam uma camada protetora, impedindo que a acidez agriada a pele sensível do bebê.

As bases semissólidas podem ser classificadas, conforme o grau de penetração na pele, em (RIBEIRO, 2010):

- **Bases epidérmicas:** apresentam nenhuma ou pouca penetração na pele, são untuosas e apresentam ação emoliente e oclusiva, utilizam em sua maior composição vaselina (efeito emoliente, utilizada em concentração de até 100% – pomadas – ou 10-30% – como emoliente em cremes) e parafina (utilizada como agente de consistência, sua concentração usual é de 2-5%).
- **Bases endodérmicas:** apresentam capacidade de penetração nas camadas epidérmicas, são untuosas e apresentam ação emoliente e oclusiva. A substância base são as lanolinas anidra ou hidratada – a anidra otimiza a penetração cutânea, facilitando a absorção dos fármacos veiculados (concentração usual: 30%), enquanto a hidratada é utilizada como emulsificante em cremes do tipo A/O (mais oleosos) e base de pomadas.
- **Bases diadérmicas:** grande capacidade de penetração na pele, alcançando a derme, facilitam a absorção dos ativos no sistema circulatório sistêmico, são as emulsões O/A (creme tipo Lanette® e pomada de polietilenoglicol), não são untuosas nem oclusivas, facilmente laváveis, não são oclusivas e absorvem água.

Conforme pode ser observado, o principal vetor para entrega tópica de ativos é um semissólido base de pomada ou emulsão. O principal motivo da seleção dessa forma de veículo é conveniência e o sensorial cosmético agradável (Quadro 5).

QUADRO 5 – TIPOS DE VEÍCULOS E EXEMPLOS

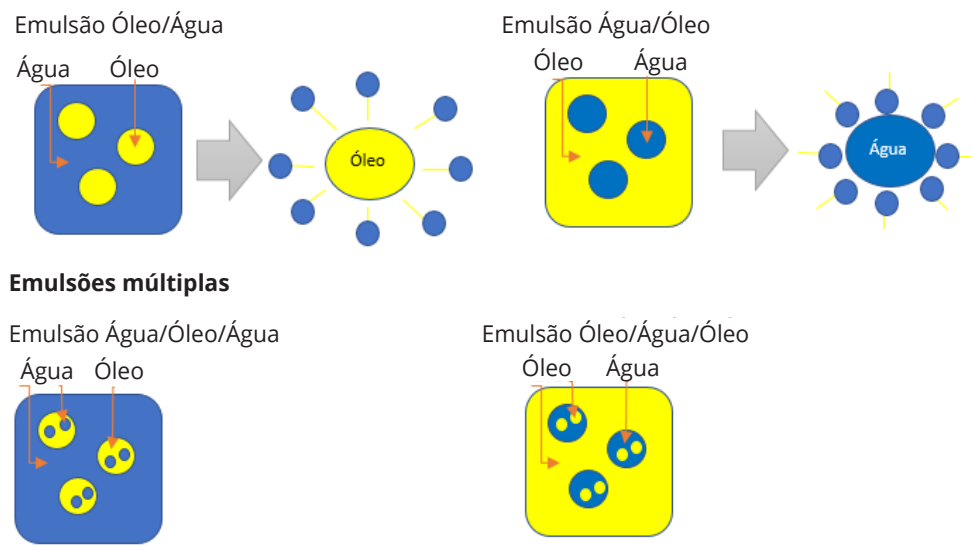
A/O	<i>Cold creams</i> , cremes de limpeza ou noturnos (cremes noturnos)
O/A	Hidratantes comuns, loções para mãos e corpo
Bases oleosas	Petrolato
Solúveis em água	Pomadas à base de polietilenoglicol (PEG)
Géis aquosos	Geleia lubrificante. Agentes gelificantes, como Carbomeros®, hidroxietilcelulose e silicato de alumínio e magnésio, podem ser usados na formulação
Bases de absorção	Petrolato hidrofílico; esses veículos podem conter matérias-primas capazes de funcionar como emulsificantes A/O, permitindo que grandes quantidades de água sejam incorporadas como gotículas emulsificadas

A/O: água em óleo; O/A: óleo em água.

Fonte: adaptado de Barel, Paye e Maibach (2009, p. 122)

Entre as opções citadas no Quadro 5, as emulsões são convenientes porque, normalmente, têm duas fases (hidrofílicas e hidrofóbicas). A natureza bifásica permite a colocação de ativos com base na solubilidade e estabilidade, permitindo ao formulador incorporar ativos lipofílicos e hidrofílicos na forma farmacêutica, mantendo a perfil de estabilidade otimizado. Numerosas referências estão disponíveis para alterar a entrega de ativos de vários tipos de emulsão (O/A, A/O, emulsões múltiplas, e nanoemulsões) (Figura 9).

FIGURA 9 – DIFERENTES TIPOS DE EMULSÕES



Fonte: a autora

2.3.2 Estratégias de formulação

Uma formulação básica tem muitos componentes. O Quadro 6 fornece uma visão geral dos componentes de uma formulação e, também, um breve resumo do efeito previsto na entrega ativa.

QUADRO 6 – COMPONENTES DE UMA FORMULAÇÃO E SEUS EFEITOS DE ENTREGA

Ingrediente	Função química	Efeito na entrega
Água	Carreador/solvente	Hidratação.
Álcool	Carreador/solvente	Fluidiza e altera a permeabilidade do estrato córneo.
Propilenoglicol	Cossolvente/umectante	Alteração da permeabilidade do estrato córneo/alterar o coeficiente de partição do estrato córneo do veículo.
Surfactante	Emulsionante/estabilizador	Redução do tamanho das partículas da emulsão, solubilizar o ativo.
Emoliente	Condicionador de pele, operadora ativa	Permeabilidade do estrato córneo alterado. Alterar o coeficiente de partição do estrato córneo do veículo.
Sistema de entrega	Proteger/auxiliar os ativos a atingirem seus locais alvo	Penetração ativa direcionada/aprimorada.

Fonte: adaptado de Draelos (2016, p. 67)

A capacidade dos veículos de entregar ativos está ligada a um entendimento de difusão de ativos através de vários compartimentos da pele (epidérmica e dérmica). Difusão de ativos através da pele é um processo passivo. Compostos com baixas solubilidade e afinidade para as moléculas hidrofílicas e lipofílicas que compõem o estrato córneo seriam, teoricamente, por meio de partição, permeadas em um ritmo lento. Essas dificuldades podem ser superadas adicionando adjuvantes farmacêuticos ao sistema de entrega que promoverá a partição no estrato córneo. Particionamento de ativos da forma farmacêutica é altamente dependente da solubilidade relativa do ativo nos componentes do sistema de entrega e no estrato córneo. Assim, a formulação do veículo pode influenciar significativamente o grau de penetração do ativo.

A absorção percutânea envolve as seguintes etapas (DRAELOS, 2016):

- Particionamento da molécula no estrato córneo e captação capilar.
- Difusão molecular através do estrato córneo.
- Partição na epiderme viável.
- Difusão pela derme superior.

Uma das técnicas de formulação mais eficazes para aumentar a penetração ativa é a supersaturação, ou seja, a utilização da concentração máxima de um ativo em solução é excedida pelo uso de solventes ou cossolventes. Esse tipo de estado de solução pode acontecer durante a evaporação de uma emulsão na pele, uma vez que a água evapora de um creme ao esfregá-lo na pele, levando a um depósito superconcentrado de formas ativas na pele. Isso cria um gradiente de concentração difusional através do estrato córneo. Pode-se tentar aumentar este efeito ainda mais na formulação, excedendo ligeiramente a solubilidade máxima do ativo na fórmula, usando cossolventes.

A supersaturação é uma técnica eficaz, mas tem, como desvantagem, a possibilidade de ocorrer recristalização do ativo em situações de alta concentração. Há inibidores de cristalização que podem ser adicionados à solução supersaturada, porém se fazem necessários mais estudos aprofundados para essa estratégia de formulação.

As misturas eutéticas (misturas de dois componentes que reduzem o ponto de fusão, logo, inibem o processo cristalino) são técnicas de formulação que podem aumentar a penetração de ativos. O ponto de fusão de um ativo influencia a solubilidade e, portanto, a penetração na pele. Quanto menor o ponto de fusão, maior a solubilidade de um material em um determinado solvente, incluindo os lipídios da pele.

Manipulação do coeficiente de partição do veículo de uma formulação sobre a pele pode ser usada como uma estratégia geral de formulação para aumentar penetração de ativos. Isso pode ser feito alterando a solubilidade do ativo no veículo por meio da seleção de diferentes excipientes. Essa mudança no parâmetro de solubilidade nos excipientes pode ser ajustada para que o ativo seja mais solúvel no estrato córneo que no veículo. Portanto, o gradiente difusional é alterado em direção à pele, aumentando, assim, a penetração.

A oclusão da pele pode aumentar a hidratação do estrato córneo e, portanto, influenciar a absorção percutânea. Ao ocluir a pele, altera-se o particionamento entre o produto químico da superfície e a pele, devido ao aumento da presença de água e corneócitos inchados, possivelmente alterando a organização da fase lipídica intercelular e aumentando, também, a temperatura da superfície e o fluxo sanguíneo.

Outra estratégia é adicionar um intensificador de penetração (também conhecidos como promotores ou aceleradores de absorção), que altera a permeabilidade da membrana da pele. O uso de produtos químicos, aplicados, topicamente, como agentes (surfactantes, solventes, emolientes), é uma técnica que modifica o estrato córneo e também modifica o potencial químico de ativos selecionados. Os intensificadores de permeação podem ser categorizados em vários grupos, como ácidos graxos, álcoois graxos, terpenos graxos, ésteres de ácidos e derivados de pirrolidona. Os mais comumente usados em produtos de cuidados com a pele têm perfis de segurança bem conhecidos, mas sua capacidade de aumentar a penetração de um ativo é um desafio por causa dos múltiplos ingredientes usados nas formulações.

Os intensificadores de permeação são farmacológicos inertes, não tóxicos, não irritantes, não alérgicos, possuem rápido início de ação e duração adequada de ação, são baratos e cosmeticamente aceitáveis. Temos, como exemplos, alguns solventes, etanol, propilenoglicol, Transcutol® e N-metilpirrolidona, que aumentam partição do permeante e solubilidade dentro do estrato córneo.

Diferentes substâncias penetram em diferentes níveis de profundidade na pele para melhores resultados. Um cosmético eficaz é projetado para que os ativos entrem nas células da pele apropriadamente, afetando seu metabolismo de uma forma que melhore sua saúde, mas não danificando a integridade geral da pele. O objetivo final do aprimoramento da penetração é atingir o ativo no estrato córneo e/ou na epiderme sem permitir a absorção sistêmica. Esse continua sendo o maior desafio para o aprimoramento da penetração ativa e é uma das chaves para a entrega ativa direcionada.



ESTUDOS FUTUROS

Na Unidade 3, estudaremos, mais profundamente, os produtos que são aplicados topicamente, porém com o objetivo de efeito sistêmico.

2.3.3 Mecanismos naturais de hidratação

Uma das principais funções da pele é manter uma barreira competente à perda de água. A água é continuamente perdida das camadas mais externas da pele para a atmosfera, e, para controlar a taxa de perda de água, a integridade da barreira deve ser preservada. A manutenção da barreira à perda de água é importante, pois a hidratação afeta a aparência da pele e as propriedades e os processos de sinalização celular. A integridade da barreira pode ser comprometida por agressões químicas (por exemplo, o uso de produtos de limpeza contendo surfactante ou produtos químicos), agressões mecânicas, condições de umidade relativa seca e exposição ao sol.

É o arranjo físico de corneócitos e lipídios que permite que a pele resista à alta perda de água transepidérmica (TEWL) e impeça a entrada de entidades microbianas e químicas estranhas no corpo.

- **Fator de Hidratação Natural**

Além da queratina, que pode se ligar a uma quantidade substancial de água, o estrato córneo contém vários outros agentes hidrofílicos, conformr listado no Quadro 7. Esses materiais são chamados de fatores hidratantes naturais (NMF) (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

QUADRO 7 – COMPONENTES DE HIDRATAÇÃO NATURAL DO ESTRATO CÓRNEO

Componentes	Quantidade existente (%)
Aminoácidos	40,0
Ácido carboxílico de pirrolidona de sódio	12,0
Lactato	12,0
Ureia	7,0
Íons (ex. Cl ⁻ , Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , PO ₄ ³⁻)	18,5
Açúcares	8,5
Amônia, ácido úrico, glucosamina, creatina	1,5
Citrato e formato	0,5

Fonte: adaptado Barel, Paye e Maibach (2009, p. 92)

Os NMF constituem cerca de 20 a 30% do peso seco do estrato córneo e são encontrados tanto intracelularmente como extracelularmente [por exemplo, açúcares, ácido hialurônico (HA), ureia e lactato]. Os principais contribuintes para o NMF intracelular são aminoácidos básicos e seus derivados, como pirrolidona carboxílica e ácido urocânico, compreendendo até 50% em peso do NMF total. A concentração de NMF varia em função da idade e da profundidade da pele. Nas camadas mais profundas do estrato córneo de indivíduos de 50-65 anos, a concentração de NMF é baixa graças à diminuição da capacidade da pele de degradar a filagrina. Como os NMF são umectantes eficazes, eles têm um impacto positivo nas propriedades bioquímicas e mecânicas do estrato córneo.

Sabe-se que é importante manter as concentrações de água efetivas no estrato córneo, para evitar ou reduzir a compressão da pele, rachaduras, descamação. Além de potencializar o teor de água da pele, o NMF melhora a plasticidade da pele devido a interações específicas com a queratina.

Condições climáticas secas levam a um aumento na atividade proteolítica, resultando em aumento da produção de NMF, de modo a ser um mecanismo que garante o teor de água adequado na camada da pele mais influenciada por mudanças nas condições ambientais ou agressões químicas.

Foi observado que a camada superior do estrato córneo tem um teor de NMF mais baixo que o estrato córneo médio. A água e agentes de limpeza podem levar a remoção do NMF solúvel, logo, indica-se o uso de produtos de limpeza suaves, para minimizar essa remoção.

- **Lipídios do estrato córneo:** desempenham um papel importante na manutenção da hidratação da pele. Os lipídios intercelulares compreendem aproximadamente 40 a 50% de ceramidas (9 tipos diferentes), 20 a 25% de colesterol, 15 a 25% de ácidos graxos (que têm comprimentos de cadeia entre 16 e 30 carbonos) e 5 a 10% de sulfato de colesterol. Eles representam cerca de 15% do peso seco do estrato córneo. Esses lipídios intercelulares estão organizados em uma estrutura de arranjo lamelar (ou bicamada) altamente organizada, com pequenas quantidades de água presentes interagindo com os grupos de cabeça polar lipídica. Essa estrutura lamelar compacta é uma barreira eficaz para o TEWL. Quando a pele é exposta a solventes como tolueno, n-hexano ou tetracloreto de carbono, que removem lipídios de barreira, a TEWL é aumentada (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).
- **Arranjo lipídico lamelar e permeabilidade à água:** o arranjo lamelar ou bicamada lipídica, independente da natureza dos lipídios dos quais é formado, é uma barreira natural à permeabilidade à água. Na pele, há um gradiente relativamente grande no potencial químico da água entre a epiderme viável, onde o teor de água é cerca de 70% em peso, e a junção estrato granuloso/estrato córneo, onde o conteúdo de água cai para 15 a 30%. Sob este grande gradiente de água, a bicamada empilhada de arranjo de lipídios, que é uma região contínua no estrato córneo, fornece uma ótima forma de reduzir a perda de água através da pele. A água que escapa do estrato córneo tem que percorrer o caminho tortuoso da bicamada. Além disso, totalmente amadurecidos, os corneócitos também aumentariam a tortuosidade e, portanto, o comprimento do caminho de difusão da água. A combinação de um arranjo lamelar de lipídios e o aumento do comprimento do caminho de difusão, devido aos corneócitos, reduz a difusão da água para a atmosfera (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

- **Aquaporinas (AQPs) e junções apertadas:** outro mecanismo pelo qual a pele mantém seu estado hidratado é o uso de AQPs, as quais são proteínas transmembranares que formam canais de água nas membranas celulares, facilitando o transporte de pequenas moléculas polares através da membrana celular. Algumas AQPs têm a capacidade de facilitar o transporte de glicerol e ureia, sendo a AQP3 a mais relevante para a hidratação da pele. As junções apertadas consistem em mais de 40 proteínas transmembranares; essa combinação de proteínas forma uma barreira semipermeável entre as membranas celulares de alinhamento, tornando muito difícil a passagem de água pelo espaço entre as células epidérmicas. Íons ou fluidos devem realmente se difundir ou ser ativamente transportados através da célula para passar pelo tecido (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).
- **Impacto do ambiente na hidratação da pele:** alterações na biossíntese de lipídios, síntese de DNA epidérmico, função de barreira e espessura da pele são influenciados pelo teor de água da pele. Os processos bioquímicos também são alterados em função de mudanças na umidade relativa do ambiente; condições secas inibem a degradação corneodesmossômica, enquanto o aumento da umidade a aumenta. Além disso, quando a pele humana é exposta a condições de baixa umidade (10%), mesmo para períodos de exposição curtos (3 e 6 horas), uma diminuição significativa do teor de água do estrato córneo e o aumento da rugosidade da pele é observada (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

Mesmo em condições úmidas, a pele ainda está sujeita a uma série de agressões ambientais, que podem afetar negativamente a hidratação da pele. O excesso de radiação UV, por exemplo, causa eritema, levando a um comprometimento da barreira. Vários estudos em animais têm demonstrado que mudanças bruscas no ambiente, como passar de úmido (80% relativo à umidade) para seco (menos de 10% de umidade relativa), aumenta o tempo necessário para a função de barreira voltar ao normal. Nessa situação, a pele não tem tempo suficiente para se adaptar às novas condições climáticas. Também se sabe que a pele se adapta às condições climáticas secas – pessoas que vivem em um clima quente e seco têm uma melhor função de barreira e pele menos seca em comparação com os participantes que moram em clima mais úmido. Enquanto a exposição prolongada a condições de baixa umidade relativa (< 20%) aumenta a função de barreira, a exposição sustentada a condições de alta umidade leva a uma deterioração gradual na barreira. Uma umidade relativa superior a 80% está associada a uma diminuição no NMF e hidratação de corneócitos na epiderme (em camundongos sem pelos). Também foi demonstrado que, quando a pele normal é exposta a um ambiente úmido, a cinética de recuperação da barreira é retardada devido à redução do número de corpos lamelares epidérmicos e do conteúdo lipídico, em contraste com o que se observa em baixas umidades. Portanto, quando a pele se adapta a um ambiente de alta umidade, sua capacidade de responder às mudanças externas é diminuída, devido, parcialmente, a uma redução no reservatório de lipídios do estrato córneo (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

2.3.4 Mecanismos externos de hidratação

Hidratante, por definição, é uma substância aplicada topicamente, capaz de superar os sinais e os sintomas de ressecamento da pele (DRAELOS, 2016). O objetivo estético da hidratação é alcançar uma pele macia, flexível, brilhante, com aparência saudável. O objetivo fisiológico da hidratação é restaurar a elasticidade e flexibilidade do estrato córneo, restaurando, assim, a sua função de barreira. Além disso, a reintrodução de umidade no estrato córneo permite o bom funcionamento das enzimas de descamação e restaura o ciclo natural de renovação da pele.

Os consumidores esperam que um hidratante reduza o ressecamento, melhore a aparência opaca, suavize a pele e aumente a flexibilidade. Além disso, essas expectativas devem ser alcançadas por um hidratante com uma presença mínima e qualidades sensoriais agradáveis. Um hidratante adequadamente formulado pode complementar a função dos lipídios epidérmicos endógenos e restaurar a função de barreira da epiderme. Isso permite que a pele continue seu processo natural de renovação e descamação a uma taxa normal. As substâncias utilizadas por muitos hidratantes, para alcançar esses efeitos, se enquadram em algumas categorias básicas.

Umectantes, como a glicerina, atraem e retêm a umidade, facilitando a hidratação. Emolientes, normalmente lipídios ou óleos, aumentam a flexibilidade e a suavidade da pele e proporcionam um efeito secundário calmante na pele e nas mucosas. Oclusivos criam uma barreira hidrofóbica, para reduzir a perda de água da pele. Os emulsificantes trabalham para reunir substâncias imiscíveis; são um elemento crítico nas misturas de óleo e água, empregadas em fórmulas hidratantes. Conservantes previnem a perda prematura de componentes e inibem o crescimento microbiológico. As fragrâncias não apenas agregam valor estético, mas também podem mascarar o odor dos ingredientes da formulação. Esses componentes compõem a formulação básica de qualquer hidratante, e as opções disponíveis para alcançar o resultado são vastas (Quadros 8 e 9).

QUADRO 8 – EXEMPLOS DE INGREDIENTES HIDRATANTES, SUAS CONCENTRAÇÕES E FUNÇÕES

Substância	Uso (%)	Função/comentários
Ésteres emolientes	5-25	Modificam a sensação oleosa e gordurosa do óleo mineral e petrolato, sensação leve a moderada na pele.
Óleos de triglicerídeos	5-0	Sensação de leve a pesada, muitas vezes, usado como agente de espalhabilidade.
Óleo mineral/petrolato	5-70	Sensação pesada e oleosa, proporciona oclusão para veículos apropriados.

Óleo de silicone	0,1-15,0	Ajuda a evitar o caráter untoso/gorduroso das formulações, melhora o espalhamento na pele, é repelente à água e possui propriedades protetoras da pele.
Umectantes (glicerina, propilenoglicol, sorbitol, polietilenoglicol)	0,5-15,0	As propriedades de retenção de umidade ajudam a retardar a evaporação da água da formulação, controlar a viscosidade e impactar o corpo e a sensação da emulsão.
Espessantes (Carbopol®, Veegum)	0,1-2,0	Ajudam a obter viscosidade, aumentam a estabilidade, dão corpo à formulação.

Fonte: adaptado de Barel, Paye e Maibach (2009, p. 126)

QUADRO 9 – FUNÇÃO DOS INGREDIENTES HIDRATANTES COMUNS ENCONTRADOS EM UMA FORMULAÇÃO HIDRATANTE, COM IDENTIFICAÇÃO DO PAPEL DE CADA UMA DAS SUBSTÂNCIAS

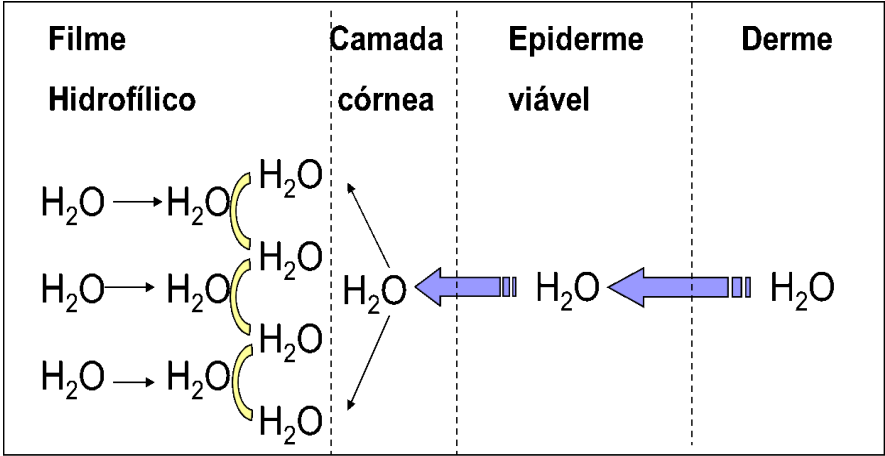
	Umectante	Emoliente	Oclusivo	Emulsificante	Conservantes
Dimeticona		x	x		
Trisiloxano		x			
Glicerina	x	x			
Estearato de glicerila				x	
PEG 100 estearato				x	
Cetil fosfato de potássio				x	
Álcool behenílico			x		
Caprililmeticona		x			
Glicerídeos de palma		x			
Hexanodiol	x	x			
Caprililglicol	x	x			
Cetearil glicosídeo			x		
Álcool cetearílico			x		
Metilparabeno					x
Propilparabeno					x
Metilisotiazolinona					x

Fonte: Draelos (2016, p. 134)

Um ajuste fino entre esses componentes é importante para alcançar as altas expectativas estéticas dos hidratantes.

- Umectantes:** são substâncias essenciais para manter hidratação da pele. Umectantes naturais, como ácido hialurônico, são encontrados na derme, mas umectantes externos podem ser aplicados externamente por meio de hidratantes. Os umectantes extraem água da epiderme e a derme viáveis, mas pode retirar água do ambiente se a umidade do ambiente for superior a 80% (Figura 10).

FIGURA 10 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UM HIDRATANTE UMECTANTE, TANTO A ÁGUA PROVENIENTE DA FÓRMULA QUANTO DA ATMOSFERA E DA PELE É RETIDA PELO FILME HIDROFÍLICO FORMADO SOBRE A CAMADA CÔRNEA, AUMENTANDO A RETENÇÃO DE ÁGUA NA SUPERFÍCIE CUTÂNEA



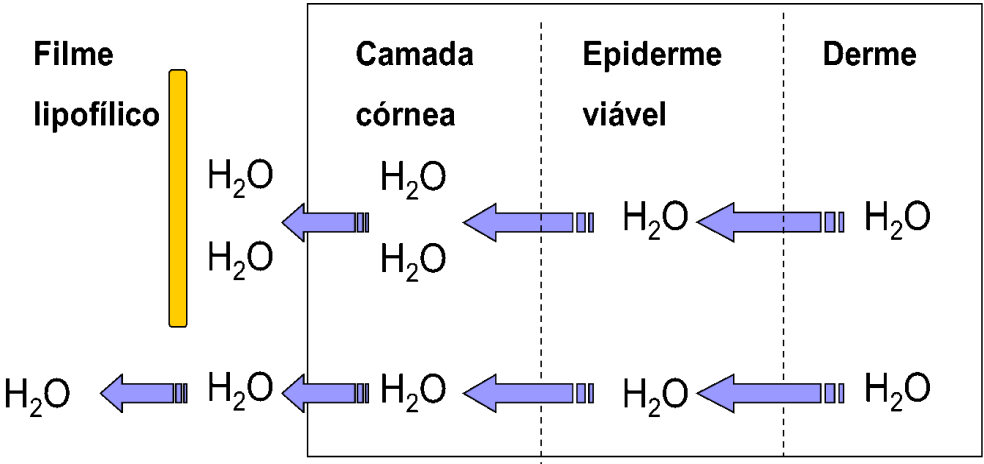
Fonte: adaptada de Ribeiro (2010, p. 86)

Os umectantes são compostos orgânicos solúveis em água que sequestram um grande número de moléculas de água, tendo, como exemplos, glicerina, sorbitol, ureia e lactato de sódio.

A glicerina, também conhecida como glicerol, é o padrão-ouro para hidratação, um dos compostos mais utilizados em formulações cosméticas por causa de seus efeitos em múltiplos alvos e suas aplicações universais, como uso na pele e hidratantes capilares. A glicerina também permite a construção de diferentes formas físicas de produtos que cobrem o espectro de bastões a microemulsões e cremes com estabilidade ao longo do tempo.

- **Oclusivos:** os umectantes são parcialmente eficazes na hidratação da pele. Para manter o teor de água epidérmica e preservar a função de barreira do estrato córneo, agentes oclusivos são empregados para complementar a natureza de atração de água dos umectantes. Agentes oclusivos inibem a perda de água por evaporação, formando uma barreira hidrofóbica sobre o estrato córneo e a área intersticial. A oclusão é uma estratégia importante no tratamento da pele seca, porque o movimento da água da derme inferior para a derme externa é uma fonte garantida de manter disponibilizados nutrientes e água fisiologicamente (Figura 11).

FIGURA 11 – COMPONENTES PRESENTES EM FORMULAÇÕES QUE FORMARÃO UMA BARREIRA SUPERFICIAL, VISANDO A EVITAR A EVAPORAÇÃO SUPERFICIAL DE ÁGUA: FORMAÇÃO DE FILME GRAXO, QUE IMPEDE A PASSAGEM DE ÁGUA, OU SEJA, DIMINUI A PERDA TRANSEPIDÉRMAL DE ÁGUA



Fonte: adaptada de Ribeiro (2010, p. 83)

Além disso, os agentes oclusivos têm efeito emoliente, como é o caso do álcool behenílico. Petrolato e lanolina são duas substâncias oclusivas, historicamente populares, que estão lentamente sendo substituídas por alternativas mais sofisticadas. O petrolato é um oclusivo altamente eficaz, mas sofre de uma estética desfavorável. Lanolina não é recomendada para uso em formulações faciais, devido ao seu odor e potencial alergenidade. Derivados de silicone têm sido empregados como hidratantes por suas propriedades oclusivas, e melhoram ainda mais a qualidade estética da formulação, dando um toque “seco”. Esse avanço tecnológico é também um exemplo de como o parâmetro estético de um hidratante pode ter um efeito importante na adesão. Na Tabela 1, estão demonstradas algumas outras substâncias que atuam como hidratantes por oclusão.

INTERESSANTE



As substâncias oleosas de diferentes origens terão diferentes permeabilidades na pele, ou seja, óleos minerais não permeiam, óleos vegetais possuem uma afinidade maior, podendo permear moderadamente, e o óleo de origem animal terá maior afinidade com a pele humana e, portanto, atinge uma camada mais profunda da derme.

TABELA 1 – RELAÇÃO DE ALGUNS ATIVOS COSMÉTICOS QUE HIDRATAM A PELE POR OCLUSÃO

Derivados minerais	Vaselina
Gorduras animais	Lanolina
Manteigas vegetais	Karité
	Cacau
Silicones	Dimeticones
Óleos vegetais	Óleo de girassol
	Óleo de amêndoas doce
	Óleo de semente de uva
Ceras	Abelhas

Fonte: adaptada de Ribeiro (2010, p. 83)

- **Emolientes:** são agentes, geralmente lipídios e óleos, destinados a suavizar e alisar a pele. Os lipídios são moléculas apolares e, como tal, formam um filme e repelem as moléculas de água polarizadas, limitando, assim, a passagem de água para o meio ambiente. Os lipídios mais comuns no estrato córneo, especialmente dentro das membranas extracelulares, são ceramidas. Eles compreendem cerca de 40% do conteúdo lipídico do estrato córneo, sendo o restante 25% de colesterol, 10-15% de ácidos graxos livres e quantidades menores de triglicerídeos, ésteres estearílicos e sulfato de colesterol. Esses lipídios são sintetizados em toda a epiderme, acondicionados em grânulos lamelares, e, eventualmente, diferenciam-se em multilamelares que formam o estrato córneo rico em ceramida para barrar a água.

A finalidade de um emoliente é substituir a ausência de lipídios naturais da pele no espaço entre os corneócitos no estrato córneo. Benefícios adicionais incluem o alisamento da pele áspera alterando assim a aparência da pele e proporcionando oclusão para atenuar a TEWL e aumentar a hidratação.

3 PRODUTOS PARA A PELE E CABELO

Os consumidores, frequentemente, se referem à pele jovem como tendo um brilho saudável ou vitalidade, que tende a diminuir com o tempo. Essas mudanças na aparência, em parte, estão relacionadas à diminuição capacidade da pele mais velha de reter a umidade. Produtos cosméticos e cosmeceúticos que preveem as necessidades da população envelhecida, melhorando a aparência, aumentam as vendas de produtos em duas vezes quando comparados à taxa do mercado cosmético geral.

Além dos hidratantes (emolientes, umectantes ou oclusivos), vistos anteriormente, existem outras substâncias projetadas para atuar imediatamente na aparência da pele ou mais voltada para a população em envelhecimento.

3.1 ATIVOS PARA MELHORIA IMEDIATA NA APARÊNCIA E TEXTURA DA PELE

Entre os produtos que proporcionam melhoria imediata na aparência da pele, estão os pigmentos de interferência. Os pigmentos interferem na maneira como a luz é refletida pela pele e “adiciona um brilho natural e transparente à pele”, são compostos de partículas finas e translúcidas que produzem brilho, refletindo e transmitindo parcialmente a luz. Os pigmentos estão disponíveis como pérolas naturais, mica e materiais à base de oxiclreto de bismuto. Os cristais de oxiclreto de bismuto têm uma cor perolada branca “brilhante”; alguns graus criam efeitos metálicos, enquanto outros graus fornecem um “brilho sutil e sensação suave”. As pérolas naturais podem dar um “brilho acetinado” às formulações. Os pigmentos de mica, revestidos com óxido de metal com filmes finos de óxido de ferro ou dióxido de titânio, são mais comumente usados. As cores, nesses materiais, mudarão com o ângulo de visão. Os pigmentos de interferência são formulados em produtos para cuidados com a pele em níveis de 0,1% a 2,0% por peso, dependendo das qualidades que o formulador deseja alcançar. A seleção de tamanho de partícula pode ajudar a diminuir a aparência de manchas da idade, linhas finas e cor de pele irregular. Os efeitos de interferência são maximizados quando uma variedade de tamanhos de partículas é formulada.

Partículas finas, como microesferas, são usadas em emulsões e formulações anidras para melhorar a sensação e a aparência da pele. As composições químicas das microesferas são diversas. Exemplos são polimetilmetacrilato, polietileno, copolímero de etileno/acrílicos, nylon, poliuretano, resinas de silicone e sílica. A seleção do material apropriado pode proporcionar efeitos de “desfocagem ótica” à formulação, minimizando a aparência de linhas finas e tom de pele irregular.

Alguns produtos de cuidados com a pele podem depositar uma camada transparente na pele, tornando as linhas finas mais visíveis aos olhos. A formulação com microesferas apropriadas pode ajudar a minimizar esse efeito e dar uma aparência melhor à pele. Formulando com tamanho de partícula variado ajudará ainda mais a minimizar a aparência de pele irregular.

Em geral, o índice de refração do difusor de luz da partícula deve ser maior que a da pele e do veículo para ser eficaz (Quadro 12).

QUADRO 12 – EXEMPLOS DE SUBSTÂNCIAS QUE ALTERAM OS ÍNDICES DE REFRAÇÃO

Material	Índice de refração
Ar	1,00
Transpiração	1,33
Polietileno	1,45
Dióxido de titânio	2,51
PMMA	1,49
Sílica	1,45
Pele	1,62
Microesferas (geral)	1,41–1,53
Dibenzoato de propilenoglicol (éster)	1,54
Feniltrimeticona (silicone)	1,46

Fonte: Barel, Paye e Maibach (2009, p. 129)

3.2 FORMULAÇÃO DE COSMECÊUTICOS EFICAZES PARA UMA POPULAÇÃO EM ENVELHECIMENTO

A população consumidora envelhecida busca produtos para tratar linhas finas e rugas, melhorar a aparência de um tom de pele irregular, suavizar a pele com textura áspera e reduzir as “manchas da idade”.

- **Peptídeos, derivados de vitaminas, botânicos:** agentes cosmecêuticos devem ser compatíveis e estáveis no veículo em que são formulados para serem eficazes. Por exemplo, os peptídeos estão disponíveis com variações no número de aminoácidos e na sequência. O peptídeo deve ser projetado para ter a capacidade de penetrar na pele para ser eficaz.

O ácido retinoico melhora a aparência de rugas, promove a formação de colágeno e uniformiza o tom da pele. O ácido retinoico tem estabilidade limitada, e os consumidores, frequentemente, experimentam a pele seca e irritada durante o uso do produto. É necessário promover estabilidade da formulação ao oxigênio e a exposição à luz deve ser mínima. Formulações com um antioxidante e encapsulamento (para que esteja protegido do oxigênio da luz) do ácido retinoico são algumas das opções. O potencial de irritação pode ser reduzido formulando com um derivado de ácido retinoico apropriado. O retinol é mais bem tolerado pela pele do que o ácido transretinoico. A incorporação de agentes

anti-inflamatórios pode mitigar ainda mais irritação. Aminas de açúcar, como glucosamina e N-acetil-glucosamina, podem ajudar a hidratar a pele e reduzir linhas finas/rugas e hiperpigmentação facial. A glucosamina tende a ser instável em formulações formuladas com antioxidantes, porém o pH ácido pode ajudar a superar esse problema.

As formulações com ácido glicólico estão associadas a um aumento na sensibilidade à exposição solar e formação de células de queimadura solar na pele. Por isso, com o uso de produtos com ácido glicólico, também se faz necessário o uso de protetores solares.

Nos últimos anos, aumentou o interesse em relação ao uso de produtos botânicos em cuidados com a pele. Dados que abordem segurança, qualidade, eficácia e diretrizes para formulação com produtos botânicos, para alcançar os benefícios ideais, estão faltando. Dois grupos de agentes de origem botânica parecem ser promissores, como antioxidantes para o envelhecimento da pele, os polifenólicos (catequinas e flavonóis) e as isoflavonas. O chá verde contém epigallocateína-3-galato (EGCG) e a semente de uva contém antioxidantes polifenólicos. Silimarina, encontrada no cardo mariano, e genisteína, encontrada em extrato de soja, são outros exemplos de ingredientes úteis para o fotoenvelhecimento. A grande desvantagem é que a maioria dos extratos tem uma cor escura ou um odor que pode criar problemas estéticos; além disso, deve-se ficar atento, ao formular com extratos botânicos, a polaridade dos derivados de óleos (sujeitos a oxidação e ranço) e a faixa de pH ideal (principalmente de alcaloides).

Entre as opções para uso de produtos botânicos, há as tinturas e os extratos (grau farmacêutico e grau cosmético).

Uma tintura é uma solução de constituintes vegetais solúveis em um solvente conhecido, normalmente, etanol, sendo a graduação alcoólica variável conforme os princípios ativos que se deseja extrair. Má filtração, exposição à luz, mudanças de temperatura de quente para frio ou degradação química do extraído podem causar precipitação. O precipitado pode conter constituintes ativos ou inertes. A precipitação pode ser minimizada pelo armazenamento em temperatura constante e evitar a exposição à luz. Precipitação maciça, desenvolvimento ou mudança de cor e odor indicam que a tintura deve ser descartada. Extratos contendo alcaloides possuem diversos benefícios medicinais. A acidificação do solvente de extração pode aumentar a potência, mas a eficácia pode ser neutralizada pela mistura com taninos.

A glicerina é, comumente, usada como solvente de extração quando é indesejável o uso de álcool. Os gliceritos tendem a ser menos potentes do que as tinturas alcoólicas e têm uma vida útil mais curta. Extratos de grau farmacêutico são tipicamente 5 a 10 vezes mais fortes que extratos de grau cosméticos. Extratos cosméticos podem ser esteticamente mais aceitáveis em emulsões. No entanto, podem carecer dos principais constituintes químicos desejáveis. Alternativamente, extratos de grau farmacêutico são muito resinosos, de cor escura e insolúveis em muitas formulações cosméticas.

Os óleos vegetais são bons solventes de extração para muitos constituintes de plantas que poderão ser facilmente incorporados às emulsões.

Os ingredientes cosmecêuticos são populares há muitos anos, e novos agentes ativos cosméticos são continuamente identificados, ficando impossível citar todos aqui (Quadro 13).

QUADRO 13 – INGREDIENTES COSMECÊUTICOS

Ingrediente	Benefício reivindicado	Mecanismo	Consideração de formulação
Botânicos: soja, chá verde, romã, trevo vermelho, curcumina, resveratrol (em casca e sementes de uvas).	Soja: tom de pele à noite, melhora a despigmentação Chá verde: formação induzida por UVB de dímeros de timina (um marcador para dano ao DNA) inibiu 5% pré-tratamento antes da exposição UVB, inibindo o dano dos queratinócitos.	Inibição da ativação de PAR-2 por inibidores de protease. Extinção de oxigenação reativa espécies (ROS); também, modulação da via NF-kb, um sinal responsivo à via de transdução à radiação UV.	Fonte de soja importante. Extrato de chá verde testado <i>in vivo</i> , aplicado topicamente na pele em uma solução de etanol ou água. Uma solução GTP a 5% foi eficaz, 10% foi ideal (1-10% soluções demonstraram um efeito dose-dependente resposta).
Cardo de leite (silibinina).	Proteja a pele dos raios UV.	Antioxidante, eliminador de radicais livres, regula negativamente a lipoxigenase induzida quimicamente, TNFa e IL-1 em pele de rato.	-
Hidroxiácidos, por exemplo, alfa, beta, poli e ácidos biônicos.	Fotoenvelhecimento e hiperqueratose (idade manchas e lesões hiperkeratóticas). Aumento da espessura dérmica.	Antioxidante. O ácido biônico inibe a matriz de atividade da enzima metaloproteinase, responsável pela degradação da matriz da pele e da estrutura integridade (formação de rugas, frouxidão e telangiectasia). Aumento da produção de colágeno e proliferação de fibroblastos.	O pH do produto final é baixo (4,0), hidrólise de ésteres na formulação ocorrerá causando um odor desagradável. Presença de sensibilidade ao sol com os α e β hidroxiácidos.
Peptídeos, por exemplo: palmitoil pentapeptídeo.	Melhora a aparência de linhas finas e rugas da área dos olhos.	Estimulação dos colágenos tipo I e III e produção de fibronectina.	Peptídeo ligado a lipídio para penetrar na pele.

Outros peptídeos, por exemplo: acetil hexapeptídeo-3.	Redução de rugas (dados limitados disponíveis).	Inibe dependentes de cálcio, liberação de catecolaminas e montagem de SNARE complexo proteico.	Sequência de aminoácidos curta para facilitar a permeabilidade.
Vitaminas diversas: vitamina C (ácido ascórbico, ascorbila fosfato).	Redução de rugas, melhoria no tom de pele e textura.	Melhora do colágeno da pele, redução da transferência de pigmentos melanócito a queratinócito.	Estabilidade, pH adequado da formulação, penetração na pele.
Vitamina B3 (niacinamida e seus ésteres).	Tom de pele melhorado, reduzido Despigmentação.	Antioxidante.	Formulado em pH apropriado para evitar hidrólise.
Vitamina E (tocoferol e tocoferol acetato).	Proteção contra efeitos na pele induzidos por UV, redução da inflamação da pele.	Antioxidante.	Estabilidade contra a oxidação; formas solúveis em óleo são menos elegantes, a forma de acetato está sujeita à hidrólise na formulação.
Ácido retinoico (forma funcional de vitamina A).	Redução de rugas via espessamento da pele. Reduzir a aparência de despigmentação.	Aumento da espessura epidérmica e substância fundamental inibem produção de colagenase. Reduzir a expressão de tirosinase.	O oxigênio e a luz tornam o material instável. Antioxidantes podem melhorar a estabilidade.
Amina de açúcar, por exemplo, N-acetil-glucosamina.	Hidratação, reduz linhas/rugas. Melhora o tom da pele.	Precursor do ácido hialurônico, um componente de ligação à água da pele. Inibe a tirosinase, inibindo, assim, a produção de melanina.	Tende a ser instável, criando uma coloração marrom; produto colorido.

Fonte: Barel, Paye e Maibach (2009, p. 131-132)

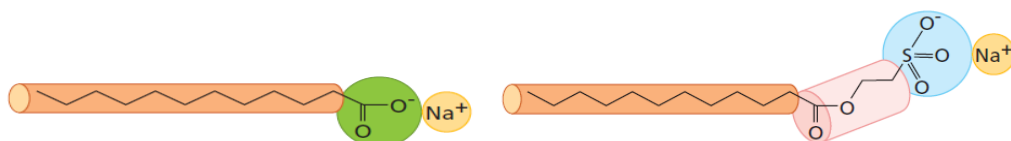
Os desafios futuros de formulação serão:

- Determinar o sistema de emulsão ideal, para fornecer efetivamente o ingrediente desejado para a epiderme viável através do estrato córneo (coeficientes de partição, penetrante polaridade).
- Compreender a influência das características da formulação na aplicação na pele (influência do emulsificante, características de solubilidade do emoliente primário ou solvente, e a influência de emolientes em geral).
- Avançar continuamente no conhecimento da biologia molecular da pele, especificamente a região pretendida de uso do produto no corpo.

3.3 PRODUTOS COSMÉTICOS PARA LIMPEZA, ESFOLIAÇÃO E TONIFICAÇÃO

Sabonetes são utilizados para a limpeza da pele, e empregam, como principais matérias-primas, os tensoativos. Embora existam dezenas de tensoativos comercialmente disponíveis, apenas dois, carboxilato de alquila (sabão) e isetionato de acila (detergente sintético), são usados em grande quantidade para fabricação de barras de limpeza (Figura 12). Os tensoativos mais utilizados na produção dos detergentes sintéticos (*syndets*) são da classe dos isetionatos, que são os mais suaves das classes dos aniônicos.

FIGURA 12 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS ESTRUTURAS MOLECULARES DE UM TENSOATIVO UTILIZADO COMO SABÃO (ALQUIL CARBOXILATO DE SÓDIO) E DETERGENTE SINTÉTICO (ISODECIL ISOTIONATO) MOSTRANDO A DIFERENÇA NA ESTRUTURA E TAMANHO DO GRUPO PRINCIPAL



Fonte: Draelos (2016, p. 84)

Esses dois tipos de tensoativos são bastante diferentes, levando a diferentes experiências sensoriais para o consumidor e também diferenças em suas interações com a pele. Sabão e *syndet* têm em comum as propriedades físicas necessárias, como consistência, para serem processadas em barras para uso doméstico; devem produzir espuma rápida e facilmente; a taxa de desgaste deve ser ótima (nem muito rápido nem muito lenta); devem secar rapidamente após o uso, mas não devem rachar; não devem quebrar se cair; e não devem absorver água e ficar mole em um ambiente úmido (como o banheiro). Não há muitos surfactantes que podem satisfazer essa lista de requisitos práticos aparentemente simples.

A limpeza é um elemento-chave do bom cuidado diário com a pele e há muita variação no potencial de dano de diferentes produtos de limpeza, incluindo barras de limpeza. Compreensão de como e quando os produtos de limpeza afetam a pele e conhecer as tecnologias de produtos de limpeza mais suaves são requisitos básicos para alcançar o cuidado fundamental da pele.

Há ampla evidência na literatura de que as barras de *syndet* são mais suaves que sabões convencionais, logo, são melhores para pacientes com problemas dermatológicos comuns, como dermatite atópica, eczema, acne e rosácea. Não são todas as pessoas que precisam usar uma barra de *syndet*, mas é bastante seguro dizer que todos consumidores e pacientes que, atualmente, usam barras de sabão podem experimentar um benefício prático mudando para uma barra de *syndet*.

Na esfoliação da pele, o processo é feito pela descamação da camada córnea com uso de substâncias específicas, como o ácido salicílico. Uma das opções de esfoliação é conhecida como *peeling* químico.

A profundidade que se deseja a atuação do *peeling* químico será dependente de diversos fatores, como tipo de pele, área a ser tratada, objetivo final, entre outros.

Vejamos a classificação dos *peelings* quanto a sua profundidade:

- Muito superficial: remove apenas a camada córnea.
- Superficial: esfolia parcial ou totalmente a epiderme até a camada de células basais ou até a junção dermoepidérmica.
- Médio: esfolia a epiderme até derme papilar.
- Profundo: a esfoliação ocorre da epiderme até derme reticular.

Em peles mais claras, podem ser feitos *peelings* médios e profundos, ao passo que, em peles mais escuras, *peelings* mais superficiais.

Os ativos mais usados no *peeling* estão descritos na Tabela 2, conforme a profundidade desejada.

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES QUÍMICOS MAIS UTILIZADOS NO *PEELING*

Muito superficial	Superficial	Médio	Profundo
Ácido glicólico 30 a 50% (1 a 2 min) Solução de Jessner (1 a 3 camadas) ATA 10% (1 camada)	Ácido glicólico 50 a 70% (2 a 20 min) Solução de Jessner (4 a 10 camadas) Ácido salicílico 20 a 30% ATA 10 a 20% Tretinoína 1 a 5%	Ácido glicólico 70% (3 a 30 min) ATA 35 a 50% Solução de Jessner + ATA 35% Ácido glicólico 70% + ATA 35% Fenol 88%	Fenol Fórmula de Baker-Gordon

Fonte: Azulay (2013, p. 2041)

Os tônicos são utilizados para a tonificação da pele, de modo a regular o seu pH. Para cumprir essa função, eles necessitam estar associados a princípios ativos ácidos (orgânicos), a fim de que a neutralização seja efetiva, uma vez que, normalmente, os sabonetes possuem pH alcalino, para promover a limpeza e a retirada de gordura e sujidades da pele.

Os tônicos podem, também, ser usados com hidratantes e nutritivos, quando os ativos para tal finalidade estão associados (Quadro 14).

QUADRO 14 - COMPARATIVO DOS PRINCIPAIS TÔNICOS MULTIFUNCIONAIS

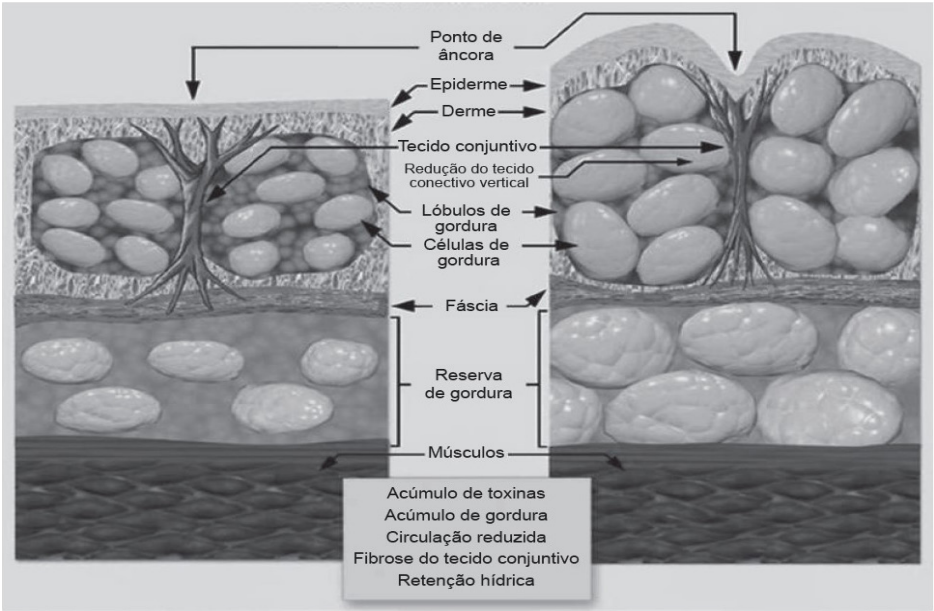
Tônico	Ação	Indicação
Adstringente	Remove o excesso de óleo da superfície cutânea e reduz temporariamente o calibre dos óstios	Peles lipídicas, mistas e/ou acneicas
Matificantes	Reduz o brilho da pele	Peles lipídicas, mistas e/ou acneicas
Antisséptico	Impede a ação de micro-organismos indesejáveis	Peles lipídicas, mistas e/ou acneicas
Hidratante	Auxilia na hidratação cutânea	Peles alípicas e desidratadas
Calmante	Promove efeito calmante	Peles sensíveis
Para peles maduras	Pode ter ação antioxidante, tensora ou melhorar a firmeza cutânea	Peles maduras

Fonte: Matos (2014 p. 65)

3.4 PRODUTOS COSMÉTICOS PARA LIPODISTROFIA GINOIDE E FLACIDEZ

A celulite é uma condição da gordura localizada subcutânea e dos tecidos conjuntivos com aspecto visual típico da pele de “casca de laranja” (Figura 13).

FIGURA 13 – FORMAÇÃO DA LIPODISTROFIA GINOIDE, SENDO, À ESQUERDA, A PELE SAUDÁVEL E, À DIREITA, COM CELULITE



Fonte: Matos (2014, p. 115)

A celulite, ou mais corretamente, lipodistrofia ginoide (LDG) afeta, principalmente, mulheres e, raramente, homens, e é considerada uma disfunção estética comum para muitas mulheres. Em geral, a celulite aparece após a puberdade e piora com idade. Existem locais preferenciais de celulite: nádegas, coxas, parte superior dos braços, joelhos e, mais raramente, as partes inferiores das pernas e a nuca, ou seja, locais onde está o padrão típico de deposição adiposa.

Existem inúmeras terapias que foram anunciadas e empregadas para tratar a celulite. Apesar da multiplicidade de abordagens terapêuticas, há pouca evidência científica de que quaisquer desses tratamentos realmente funcionem.

Tratamentos fisioterapêuticos, como massagem profunda e drenagem linfática manual e pneumática, estimulam a microcirculação sanguínea e linfática e aumentam a remoção do líquido extra nos tecidos adiposos. Além disso, essas técnicas de massagem retardarão o desenvolvimento da fibrosclerose e a agregação de células de gordura em nódulos. Esses tratamentos fisioterapêuticos são, geralmente, combinados com o uso tópico de produtos dermatocosméticos anticelulíticos (durante pré ou pós-massagem).

Recentemente, duas novas técnicas fisioterapêuticas foram desenvolvidas no tratamento de celulite. Uma técnica combina o uso de luz laser de infravermelho próximo de uma onda de radiofrequência e sucção mecânica (dois rolos com sucção), enquanto o outro instrumento combina a luz infravermelha próxima com um aparelho de massagem mecânica. Esses instrumentos fisioterapêuticos combinados parecem melhorar os sintomas da celulite.

- **Produtos dermatocosméticos tópicos:** a farmacologia mais utilizada no uso de diversos produtos tópicos, geralmente aplicados com massagem, são xantinas, resinoides e extratos de plantas (cafeína, aminofilina, teofilina, ou extratos vegetais ricos em xantinas).

As xantinas, que são os ingredientes mais usados, têm efeito proposto na lipólise dos adipócitos através da inibição da fosfoesterase, provocando um aumento de AMP. Estudos de metabolismo *in vitro* em células de gordura mostraram que a cafeína pode retardar a lipogênese (captação de glicose e ácidos graxos livres para sintetizar triglicerídeos) e estimular a lipólise (degradação dos triglicerídeos e liberação dos ácidos graxos livres).

O uso de extratos vegetais, como centella asiática, vassoura de açougueiro, castanha da Índia, Hera, Ginkgo biloba, hamamélis, carvalho branco, chá verde, limão, cola, funcho, alguae, cevada, morango, manjerona, trevo doce, aloe vera etc., deve ser notado. As moléculas "ativas" desses extratos são, provavelmente, flavonoides (rutinas, rutinósides) ou terpenos (ginkgolídes). Esses extratos vegetais emagrecedores/anticelulite apresentam propriedades de estimulação da circulação sanguínea periférica e circulação

linfática e inibem ainda mais a fibrosclerose da gordura ao redor da matriz de colágeno. Várias espécies de algas, como *Fucus vesiculosus*, *Laminaria flexicaulis* e *Ascophyllum nodosum*, são incorporados em preparações cosméticas anticelulite pelo seu hipotético efeito benéfico na superfície da pele. No entanto, existem poucos estudos científicos relatando os efeitos desses extratos de plantas na melhora da condição da celulite.

- **Tratamentos orais:** muitos dos ingredientes ativos mencionados também são usados como anticelulíticos via oral ou para emagrecimento, semelhantemente aos tratamentos tópicos, existem poucos efeitos cientificamente comprovados por estudos clínicos. Essas preparações contêm, principalmente, vários extratos de plantas e xantinas (caféina ou extratos vegetais ricos em caféina). Esses suplementos alimentares anticelulite podem ser usados sozinhos ou em combinação com massagem e/ou cremes tópicos. O uso de extratos, como chá verde, uva, Ginkgo biloba e centella asiática, é particularmente notado. O uso por ambas as vias (oral e tópica) pode ter efeito sinérgico e ser a melhor forma para melhorar os sintomas da celulite.

3.5 PRODUTOS PARA CABELO

Não se pode falar de produtos para cabelo sem começar pelo xampu. Sua função básica é higienizar o couro cabeludo e os fios de cabelo, por meio de ações química e física. A ação química se faz presente em função de tensoativos usados para a limpeza, enquanto a ação física fica por conta da lavagem e espalhamento, o que contribui para a remoção de sujeira do couro cabeludo e do cabelo. Na formulação, além dos tensoativos utilizados como agentes de limpeza e de veículo, há espessantes, reguladores de pH, conservantes, agentes engordurantes, estabilizantes de espuma, ativos para cabelos.

Em geral, os xampus têm um pH menos ácido (5 a 7), o que promove a abertura das escamas e facilita a retirada da sujidade presente no fio. Os xampus podem ser de diferentes formas farmacêuticas, como líquidos, sólidos, em gel, aerossóis e até em pó. No entanto, a maioria dos consumidores opta pela forma líquida, sendo a mais tradicional e que se emprega para várias finalidades.

São tipos de xampu (HALAL, 2014):

- Xampus para cabelos normais: indicados para cabelos com produção de sebo na quantidade natural e sem tratamento químico.
- Xampus para cabelos secos ou danificados: apresentam baixo poder de limpeza e alto poder condicionante. Indicados para cabelos com tinturas, alisados e que sofreram com lavagens e secagens excessivas. É uma boa opção para cabelos idosos. Esses produtos usam detergentes suaves.
- Xampus para cabelos oleosos: removem a oleosidade sem agredir o cabelo e o couro cabeludo. Para isso, fazem uso de agentes detergentes fortes e não necessitam de agente condicionante. A lavagem deve ser constante com o uso desse xampu para remoção eficiente do sebo. Indicado para adolescentes com esse tipo de cabelo.

- Xampus para bebês: utilizam-se de agentes suaves, pois a pele de bebês tem pouco sebo. Esses xampus também não devem ser irritantes aos olhos.
- Xampus suaves: indicados para cabelos sensíveis ou com problemas no couro cabeludo, como dermatite.
- Xampus para limpeza profunda ou antirresíduos: servem para remoção de restos de produtos para cabelos, como sprays, géis e outros. Possuem detergentes do grupo lauril sulfato e podem ser usados uma vez por semana.
- Xampus medicamentosos: contêm ativos para tratar o couro cabeludo, como no alívio de prurido e descamação. O mentol é um exemplo desse ativo.
- Xampus profissionais: são produtos concentrados que necessitam ser diluídos em até dez vezes para serem utilizados. Há dois tipos principais: os de lavagem pré-corte de cabelo e os pós-procedimento químico.

Apesar dos inúmeros benefícios alegados, o objetivo principal de um condicionador de cabelo é reduzir a magnitude das forças associadas ao pentear ou escovar o cabelo, especialmente quando molhado. Comumente, isso é realizado pela deposição de agentes condicionadores, que lubrificam a fibra capilar, diminuindo o atrito superficial e, portanto, as forças de pentear. Em geral, a deposição de um agente condicionador também faz com que o cabelo fique mais macio e mais hidratado. Outro benefício secundário é a redução ou prevenção de cabelos rebeldes, sobretudo por condicionadores catiônicos (com cargas positivas, que irão neutralizar as cargas negativas do xampu). Além de deixar o cabelo mais maleável, aumentando a facilidade de pentear, melhora a capacidade de alinhar as fibras capilares em forma mais paralela, o que pode resultar no aumento do brilho do cabelo, mesmo que o brilho das fibras individuais não seja aumentado.

Alguns ingredientes também podem formar uma película na superfície do cabelo, que fornece benefícios de retenção de cor para cabelos tingidos. Vários outros benefícios, às vezes, foram reivindicados ou implícitos para condicionadores, incluindo reparação de cabelos danificados, fortalecimento de cabelos, reparação de pontas duplas etc.

Os condicionadores têm um pH ácido (entre 3,5 e 4,5, idealmente entre 4,0 e 4,5), o que ajuda a ter maior rapidez nos efeitos desembaraçantes, pois diminuem a carga eletrostática. São produtos com ação rápida de 1 a 3 minutos. Já as máscaras capilares, por exemplo, necessitam de um tempo maior (15 minutos) de aplicação, pois penetram nas camadas do fio, agindo mais lentamente.

Os condicionadores são formados basicamente por: veículo (normalmente água), tensoativos (catiônicos), espessantes, conservantes, emulsionantes, aditivos, corretores de pH, essências, proteínas, materiais graxos, álcoois graxos, silicones, umectantes, hidratantes e, em alguns casos, substâncias de origem natural.

A seguir, detalharemos algumas substâncias que podem fazer parte da composição dos condicionadores (HALAL, 2014):

- Proteínas: apresentam enorme dificuldade de absorção, devido a suas longas cadeias de aminoácidos. Entretanto, proteínas menores em cabelos muito danificados (que estão mais porosos) terão chance de serem absorvidas. Essas proteínas são usadas para aumentar a tensão do cabelo e fechar as pontas duplas que se formam na passagem da cutícula, para a penetração no córtex. Isso melhorará também a textura e o equilíbrio, além de aumentar a elasticidade.
- Materiais graxos: os materiais graxos, que se depositam nos cabelos, facilitam o penteado dos cabelos úmidos, deixando-os macios. Dentro de sua variedade, são a base de diversos condicionadores no mercado.
- Silicones: são óleos com cadeia repetitiva de silício-oxigênio pertencentes à família dos polissiloxanos. São menos gordurosos que os óleos, além de formarem uma película respirável. Exemplos: amodimeticona, ciclometicona e dimeticona.
- Umectantes: atraem e retêm a umidade da atmosfera. Como dependem da umidade do ar, esses componentes não são eficientes em climas secos. Exemplos: glicerina, PCA de sódio e lactato de sódio.
- Hidratantes: substâncias oleosas insolúveis que revestem o cabelo e evitam a perda de água pelo processo de evaporação. Exemplos: óleo mineral e colesterol.
- Substâncias naturais: algumas são, geralmente, usadas como essência, podendo ser adicionadas à formulação como essência de camomila.

Os condicionadores se apresentam, comercialmente, como cremes, loções e spray. São tipos de condicionadores (HALAL, 2014):

- Condicionadores 2 em 1 (xampu mais condicionador): contêm xampu e uma pequena quantidade de condicionador, quantidades maiores do segundo podem interferir na própria ação do xampu. O condicionador está separado do xampu na emulsão quando se lava o cabelo, e, desse modo, não afeta a ação do condicionador.
- Condicionadores instantâneos: feitos para serem utilizados após o xampu, são aplicados por alguns minutos e deve-se enxaguar na sequência. Têm ação limitada devido a seu pequeno tempo de contato com os cabelos.
- Condicionadores com ação profunda: podem apresentar as mesmas substâncias que os condicionadores instantâneos, mas são mais concentrados e devem ser deixados nos cabelos por períodos de 20 a 30 minutos, devendo, também, ser bem enxaguados para não pesar no fio e deixar um aspecto gorduroso.
- Condicionadores sem enxágue: aplicados depois da secagem dos cabelos e permanecem no cabelo durante o penteado, sendo removidos apenas na próxima lavagem.
- Condicionadores para cabelos secos: usam óleos e materiais graxos que devem substituir o óleo natural do cabelo, o qual é pouco produzido e retirado pelo processo de lavagem com xampus. Também têm efeito lubrificante, dando ao cabelo mais maciez e maleabilidade.

- Condicionadores formadores de película: contam com a presença de polímeros (como o polivinilpirrolidona – PVP) catiônicos que, somados aos tensoativos aniônicos, formam uma película que se deposita no cabelo e no couro cabeludo. O polímero preenche os defeitos desde a raiz e cria uma superfície suave e com brilho. Essa película oferece condicionamento superior, além de permitir depósito de outros agentes benéficos ao cabelo e couro cabeludo.
- Condicionadores anticaspas: xampus e condicionadores anticaspas promovem o depósito de piritionato de zinco ou outras substâncias com essa função.

Em suma, os xampus são compostos por tensoativos, em maioria aniônicos (com carga elétrica negativa), o que gera uma carga também negativa nos fios de cabelo. Para neutralizar essas cargas e, conseqüentemente, os efeitos delas sobre os cabelos, na composição dos condicionadores, haverá tensoativos catiônicos (carga elétrica positiva). A soma do uso dos dois produtos é a neutralização da carga, o que favorece o efeito antiestático dos condicionadores. Vale enfatizar que cabelos carregados, tanto positiva ou negativamente, tendem a ficar eriçados.

RESUMO DO TÓPICO 2

Neste tópico, você aprendeu:

- Sobre a permeação cutânea e quais as vias (através do estrato córneo intacto, através dos folículos pilosos com as glândulas sebáceas associadas ou através das glândulas sudoríparas) que os princípios ativos utilizam para chegar em diferentes camadas da pele, além de quais fatores biológicos, fisiológicos e cosmetológicos (da substância ativa e do veículo) irão influenciar diretamente nesse processo.
- Os diferentes veículos (creme, gel, pomada, entre outros) são cruciais na permeabilidade e aceitabilidade do cosmético, sendo os cremes, ou também chamados de emulsões, os melhores nesses dois quesitos.
- A hidratação, diferentemente de como se imagina de início, é um fator que pode ocorrer tanto de dentro para fora (intrínsecos) como de fora para dentro (extrínsecos); por isso, vimos um pouco de cada um desses fatores intrínsecos e extrínsecos de hidratação, bem como algumas substâncias que proporcionam a hidratação por oclusão, umectação e por emoliência.
- Um pouco mais sobre xampus e condicionadores, com algumas peculiaridades de alguns exemplares encontrados no mercado.

AUTOATIVIDADE



1 Os tensoativos, por possuírem uma cabeça polar e uma cauda apolar, possuem uma grande capacidade de remover os lipídeos naturais juntamente com a sujidades presentes na pele e cabelo. Sobre os produtos de limpeza (sabonetes e xampus), marque a alternativa CORRETA:

- a) ☐ Não se recomenda o uso de produtos com tensoativos mais suaves, como os Syndet, para peles oleosas.
- b) ☐ Xampus para cabelos secos ou danificados são excelentes alternativas para cabelos de pessoas idosas.
- c) ☐ Xampus suaves são indicados para cabelos e couro cabeludo sensíveis, assim como o dos bebês.
- d) ☐ Os xampus têm um pH ácido mais ácido, abaixo de 4,5, o que promove a abertura das escamas e, assim, a retirada do sebo e sujeira do cabelo.

2 A pele, mais especificamente a epiderme, representa a principal barreira de proteção do nosso organismo, pois impede tanto a entrada de substâncias como a perda d'água do organismo para o meio. No entanto, existem meios pelos quais algumas substâncias conseguem atravessar essa barreira e permear transepidermicamente. Sobre os possíveis caminhos para um penetrante atravessar a barreira da pele, analise as sentenças a seguir:

- I- Via transcelular é representada pela passagem dos ativos por meio dos apêndices cutâneos.
- II- A rota transepidérmica compreende a via transcelular e a via intercelular.
- III- Substâncias hidrofóbicas têm sua penetração moderada pela atividade de secreção dos apêndices cutâneos.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I e II estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ As sentenças II e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 A cada dia mais, busca-se por produtos naturais e, entre as opções, encontram-se os ativos de origem botânica para o tratamento de pele e cabelo. Sobre os ativos botânicos, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () As tinturas alcóolicas são ótimas opções para veicular ativos botânicos. Na farmácia, encontramos diversos tipos de tintura: a mãe (utilizada em homeopatia), o grau farmacêutico e o grau cosmético.
- () Os extratos de chá verde e de semente de uva contêm antioxidantes polifenólicos.
- () As xantinas, como cafeína, aminofilina e teofilina, poderão ser usadas como princípio ativo grau farmacêutico ou oriundo de extratos de plantas.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – V – V.
- b) () V – F – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

- 4 A penetração de um ativo por meio da pele é dependente de três grandes fatores: fisiologia da pele, propriedades do ativo e propriedades do veículo. Descreva, resumidamente, as propriedades do ativo que afetam a sua penetração.
- 5 O nosso organismo possui capacidade de auto-hidratação, porém esses mecanismos não são suficientes, havendo a necessidade de utilizar produtos hidratantes. Cite os mecanismos naturais e externos de hidratação da pele.

LEGISLAÇÃO COSMÉTICA

1 INTRODUÇÃO

Neste tópico, abordaremos as legislações pertinentes no âmbito da cosmética à luz da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), compreenderemos o conceito de cosmético e diferenciaremos cosméticos de nutricosméticos, nutracêuticos e cosmecêutico.

Veremos, ainda, as classes de risco sanitário dos produtos cosméticos, saberemos e entenderemos um pouco mais as diferenças entre os produtos de grau 1 e grau 2. Perceberemos a importância de uma nomenclatura internacional para nomear os ingredientes cosméticos.

Por último, porém não menos importante, conheceremos as exigências das informações nas embalagens primárias e secundárias desses produtos, para que assim possa complementar todo o conhecimento adquirido nesta unidade.

2 LEGISLAÇÃO DE COSMÉTICOS - ANVISA

Os cosméticos são produtos utilizados por diversas pessoas, leigas e profissionais, vendidos livremente em farmácias e, até mesmo, outros estabelecimentos que não os de saúde, como mercados, lojas de cosméticos e perfumaria, beleza e bem-estar, entre outras.

Devido a essa facilidade aquisitiva, a Anvisa percebeu a necessidade de, por meio de normativas, garantir a qualidade e segurança desses produtos.

Em primeiro momento, precisamos ter clareza da definição do que é o **cosmético**, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 79, de 28 de agosto de 2000, e RDC nº 211, de 14 de julho de 2005:

Cosméticos, produtos de higiene e perfumes são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano – pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral – com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los e mantê-los em bom estado.

Perceba que a definição de cosméticos deixa bem claro o **uso externo**, ou seja, produtos que, ao serem aplicados, mesmo que, externamente, terão ação mais profunda ou sistêmica e produtos, atualmente chamados de nutricosméticos, não se enquadram em cosméticos.



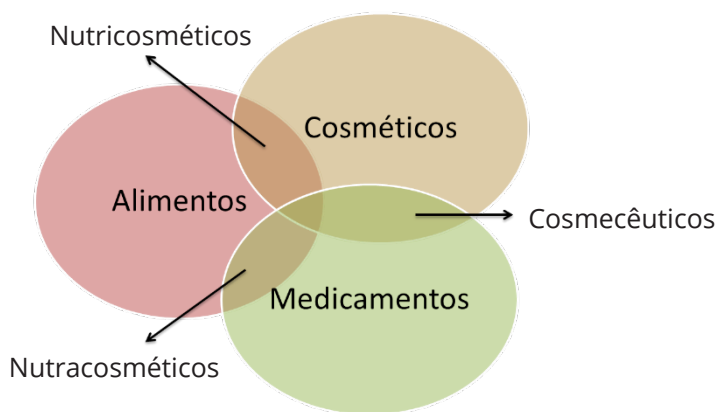
DICA

Acadêmico, no site da Anvisa, você pode saber mais sobre os seguintes assuntos relacionados a cosméticos: Conceitos e definições; Orientações sobre alisantes; Cosméticos infantis; Nomenclatura de ingredientes; Cosmetovigilância; Publicações e Legislação Vigente. Acesse: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/cosmeticos>.

Existem três termos muito usados atualmente: nutricosméticos, nutracêuticos e cosmecêuticos. **Nutricosméticos** são produtos para administração oral, com o objetivo de beleza, também conhecidos como “pílula da beleza” ou “beleza de dentro para fora”. Os **nutracêuticos** são compostos alimentares que atuam como suplemento nutricional, possuem benefícios para o organismo, podendo, inclusive, serem utilizados como forma de complementar o tratamento para alguma doença.

Já o termo **cosmecêutico** deriva da existência de uma linha cada vez mais tênue entre cosméticos e medicamentos, pois são cosméticos que tendem a ter ações farmacológicas em camadas profundas da pele – apesar do termo, não são nada mais que cosméticos de grau 2 (MATOS, 2014).

FIGURA 14 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS PRINCIPAIS TERMOS EM COSMETOLOGIA E SUAS INTERSEÇÕES



FONTE: adaptada de Melage (2008)

3 CLASSIFICAÇÕES DOS PRODUTOS COSMÉTICOS

Os grupos de produtos estão subdivididos em quatro categorias (produtos de higiene, cosméticos, perfumes e produtos de uso infantil) e são classificados em dois níveis de grau de risco: grau 1 (produto com risco mínimo) e grau 2 (produto com risco potencial). Essa classificação é definida em função da finalidade de uso do produto, das áreas do corpo em que serão aplicados, do modo de uso e dos cuidados a serem observados, conforme a utilização.

A classificação do grau de risco refere-se ao uso incorreto do produto, seja proposital ou acidental – por exemplo, um xampu entrar em contato com os olhos, ingerir um perfume, deixar um alisante capilar entrar em contato com a pele, introduzir um sabonete na mucosa genital interno, entre outros exemplos.

O grau 1 indica risco mínimo e, nesse grupo, estão os produtos com propriedades básicas, sem necessidade de comprovação de eficácia e que não precisam conter, em seus rótulos, informações detalhadas quanto ao modo e às restrições de uso. Já o grau 2 indica ou estima risco máximo ou potencial, pertencendo a esse grau os produtos com recomendações específicas, eficácia e segurança comprovada. O rótulo deve conter informações mais detalhadas quanto ao modo e às restrições de uso.

Causa estranheza os produtos infantis estarem classificados como produtos de grau de risco 2. Entretanto, é importante lembrar que essa classificação se dá, também, ao considerar o usuário do produto; logo, os usuários dos produtos infantis, além de mais sensíveis, tendem a utilizá-los de forma adversa e, por isso, esses produtos são considerados de risco máximo. Assim, a Anvisa exige registros, testes e indicações mais específicos, priorizando a saúde das crianças.

Atualmente, as listas de risco grau 1 e grau 2 seguem o Anexo II da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 7, de 10 de fevereiro de 2015 (Quadro 15).

QUADRO 15 – EXEMPLOS DE ITENS DE GRAU 1 E GRAU 2

Grau 1	Grau 2
Água de colônia, água perfumada, perfume e extrato aromático. Amolecedor de cutícula (não cáustico). Aromatizante bucal. Base facial/corporal. Creme, loção e gel para o rosto. Dentífricio (exceto os com flúor, os com ação antiplaca, anticárie, antitártaro, com indicação para dentes sensíveis e os clareadores químicos). Depilatório mecânico/epilatório. Desodorante axilar.	Colônia infantil. Água oxigenada 10 a 40 volumes (incluídas as cremosas, mas com exceção dos produtos de uso medicinal). Antitranspirante axilar e pédico. Batom labial e brilho labial infantil. Clareador químico de pele, cabelos e pelos do corpo e para as unhas. Condicionador anticasca/antiqueda. Dentífricio anticárie, antiplaca e antitártaro. Depilatório químico. Desodorante antitranspirante axilar e pédico.

Fonte: Brasil (2015)



DICA

Fique sempre atento, pois essas listas podem sofrer alterações! As listas são sempre atualizadas e publicadas na página oficial da Anvisa.

4 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE COSMÉTICOS

Observe que a definição de cosmético se refere a “substâncias naturais ou sintéticas”, sem especificar quais seriam tais substâncias. O que é esperado, visto a infinidade de substâncias existentes e que podem vir a surgir no mercado; o que torna impossível citá-las em uma definição ou, até mesmo, um anexo da legislação. No entanto, as substâncias proibidas ou restritas encontram-se nos anexos da RDC nº 79/2000, além de resoluções como a RDC nº 161, de 11 de setembro de 2001 (ou RDC nº 47/2006). Em contrapartida, os filtros ultravioletas permitidos são encontrados em lista na RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001, que também contém as substâncias permitidas com ação conservante.

É importante enfatizar que a composição química dos produtos deve seguir a *International Nomenclature of Cosmetic Ingredient* (INCI), para que, desse modo, padronize a nomenclatura das substâncias utilizadas e, assim, facilite a identificação da substância química ao redor do mundo, independentemente do idioma, dos caracteres e do alfabeto utilizado. Essa padronização faz-se necessária, uma vez que existem mais de 12 mil substâncias utilizadas na cosmetologia, as quais, além do nome químico, muitas vezes, possuem mais de um nome comercial.

5 EMBALAGEM E ROTULAGEM DE COSMÉTICOS

Tratando-se de cosméticos, é facultado o uso de duas embalagens, uma primária e uma secundária. A embalagem primária é a que primeiro está em contato com o cosmético, como o frasco que contém o produto; já a secundária é a que fica mais externamente, como a caixa que contém a embalagem primária.

A embalagem secundária não é obrigatória, sendo uma decisão do fabricante o seu uso. Entretanto, a Anvisa deixa claro que é imperativa a necessidade de todas as informações estarem contidas na embalagem primária, quando da ausência da secundária. No Quadro 16, estão as informações obrigatórias para os produtos cosméticos.

A Anvisa admite o uso de bulas ou folhetos anexos para descrever o modo de uso, as restrições e as advertências, porém requer a impressão, nas embalagens primárias, da informação “ver folheto interno”.

QUADRO 16 – NORMAS DE ROTULAGEM OBRIGATÓRIA

Item	Embalagem primária	Embalagem secundária
Nome do produto e grupo/tipo a que pertence no caso de não estar implícito no nome	x	x
Marca	x	x
Número de registro do produto		x
Lote ou partida	x	
Prazo de validade	x	
Conteúdo		x
País de origem		x
Fabricante/importador/titular		x
Domicílio do fabricante/importador/titula		x
Modo de uso (se for o caso)	x*	x
Advertências e restrições de uso (se for o caso)	x	x
Rotulagem específica	x	x
Ingredientes/composição rotulagem específica		x

FONTE: Brasil (2015)

É comum o uso de alguns termos das características do produto, além das informações obrigatórias citadas no Quadro 16, que garantem ao usuário segurança na escolha do produto.

- Produto infantil: para uso na pele, cabelo ou mucosa pelo público infantil.
- Produto para pele sensível: destinados a pessoas com esse subtipo de pele.
- Hipoalergênico: cosméticos com baixa probabilidade de gerar reações alérgicas. A *Food and Drug Administration (FDA)* contraindica o uso desse termo, uma vez que os cosméticos, em geral, não poderão ter potencial sensibilizante (GOMES; DAMAZIO, 2009).
- Não alergênico: produto que não provoca reações alérgicas.
- Clinicamente testado: produto testado em humanos, sob controle de especialistas (dermatologista ou outro), para verificar o potencial de reações.
- Dermatologicamente testado: produto testado em humanos, sob o controle de dermatologistas, com intenção de averiguar possíveis reações cutâneas.
- Oftalmologicamente testado: produto testado em humanos, sob o controle de oftalmologistas, para verificar o potencial de reações oftálmicas.
- Não comedogênico: produto que não propicia a formação de comedões. Testado em humanos.
- Não acnegênico: produto que não propicia a formação ou agravamento de pápulas, pústulas ou outras lesões acneicas. Testado em humanos.

LEITURA COMPLEMENTAR



CONSERVANTES FARMACOTÉCNICOS UTILIZADOS EM PRODUTOS DERMOCOSMÉTICOS MAGISTRAIS

Amanda Alves Galo,
Camila Yoshie Outa
Lidiane Ribeiro dos Santos
Raquel Silveira Bertoluci
Nathália Silveira Barsotti

RESUMO

Com o histórico da cultura da beleza desde os primórdios, os cosméticos estão sempre presentes na vida do ser humano e, com o passar do tempo, surgiram os famosos dermocosméticos, que se diferenciam por possuírem ativos farmacológicos em sua composição, agindo, assim, não só na parte estética, mas promovendo saúde e bem-estar ao consumidor. Com todo esse avanço, cada vez mais as empresas desse ramo se especializam e aprimoram seus produtos, buscando oferecer ao consumidor uma formulação estável, segura e eficaz. Para garantir uma maior segurança e estabilidade da formulação a ser preparada, é de suma importância que agentes microbianos não consigam proliferar no produto, e, para isso, são adicionados agentes conservantes, podendo ser de origem natural ou sintética. O presente trabalho busca, através de revisão bibliográfica, apresentar as principais características desses agentes mais referenciados na literatura pesquisada para formulações dermocosméticas, seus benefícios e possíveis malefícios, colaborando, assim, com o discernimento quanto a melhor escolha para uma determinada formulação. Serão abordados os seguintes agentes conservantes: ácido benzoico, um dos primeiros aprovados pelo FDA; ácido sórbico, podendo ser de origem natural; fenoxietanol, que pode ser derivado do chá verde ou sintetizado em laboratório; os famosos parabenos, conservantes utilizados em larga escala no mercado; e triclosan, agente muito utilizado em diversos produtos de cuidados pessoais, como desodorantes.

Palavras-chave: dermocosméticos; estabilidade; conservantes.

INTRODUÇÃO

A estabilidade de uma formulação é de suma importância na área farmacêutica e, por esse motivo, um produto farmacoterapêutico deve seguir padrões estabelecidos durante seu prazo de validade. Um dos parâmetros fundamentais para a segurança do paciente visa inibir a proliferação microbiológica, fator indispensável no tratamento

e recuperação da saúde, já que todos os produtos estão passíveis ao crescimento microbiano, dependendo diretamente de fatores químicos, físicos e biológicos, possibilitando a contaminação do medicamento e, por essa razão, os conservantes são utilizados para garantir que o produto esteja consumível por mais tempo, sem trazer prejuízos à saúde do paciente.

Os conservantes microbianos são substâncias naturais ou sintéticas, utilizadas nas formulações como ingredientes, cuja função principal é retardar ou inibir o crescimento microbiológico durante sua fabricação e estocagem, consequentemente, proteger o produto final de possíveis contaminações de bactérias, fungos e leveduras (1).

Este trabalho busca enfatizar o uso de conservantes em dermocosméticos, que são produtos indicados para o tratamento, proteção e melhora da aparência de várias condições da pele, visando à segurança do paciente que opta por utilizar um produto magistral ou oficial, sendo a primeira aquela manipulada na farmácia, a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleça, em detalhes, sua composição, forma farmacêutica e posologia, e a segunda preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa (2), não sendo individualizada. Existem, ainda, os medicamentos industrializados, que são feitos em alta escala e com dosagens padronizadas, entretanto, o segmento magistral (manipulados e oficinais) tem crescido muito nos últimos anos, visto que se trata de uma atividade complementar, pois algumas formas terapêuticas não estão disponíveis na indústria, e é fundamental manipulá-las para atender às necessidades específicas de cada paciente e, portanto, nesse segmento, seguirá a condução deste trabalho.

Considera-se, ainda, que dermocosméticos têm aplicações diferentes e estão divididos em vários grupos, sendo eles: ácidos graxos, águas termais, antiglicantes, antioxidantes, células-tronco, controladores de oleosidade, cosmecêuticos botânicos, queratolíticos, enzimas cosmecêuticas, fatores de crescimento, filtros solares, hidratantes, hidroxiácidos, higienizantes normalizadores de pH, microabrasivos, miotensores e miorelaxantes, nanocosmecêuticos, peptídeos, retinoides, vitaminas e volumizadores (3).

MATERIAL E MÉTODO

O trabalho se trata de uma revisão bibliográfica que foi baseada em pesquisas de artigos científicos nas bases do Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, nos quais foram buscadas palavras-chave como: conservantes, dermocosméticos e pele. Foram utilizados trabalhos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

DISCUSSÃO

Microbiota da pele: a epiderme e a derme são as duas camadas que compõem a pele (4). A epiderme, camada mais externa, é responsável pelo revestimento mecânico do organismo, agindo como uma barreira de proteção, a fim de impedir entrada de agentes infecciosos, perda de água corporal, além de ser responsável pela proteção imunológica e regulação térmica. Quando integrada, a epiderme raramente é penetrada por microrganismos, porém, quando lesionada, pode desenvolver infecções cutâneas.

Várias condições podem influenciar o crescimento de microrganismos, incluindo pH, presença de oxigênio, salinidade, temperatura e nutrientes originados de secreções de glândulas sebáceas e suor, sendo o suor apócrino o principal (5).

Para um maior cuidado com esse tecido, são utilizados os dermocosméticos, que possuem a função de hidratar, limpar, purificar, manter úmida e com pH ideal.

Conceito de dermocosméticos: no Brasil, são classificados como cosméticos nível 2 (grau II), na qual são categorizados por conta de terem indicações mais específicas, em que necessitam de comprovação de segurança e/ou eficácia, referência sobre cuidados, forma de utilização e contenções de uso (6). Desse modo, desde sempre, houve a cultura da beleza e aparência arraigada no ser humano; há registros históricos que, na Grécia e na Roma Antiga, eram comuns os rituais de banho e a priorização do banho entre homens e mulheres, sendo muito utilizados para disfarçar o mau cheiro nas civilizações. Com o passar do tempo e evolução da higiene básica, seu uso é amplamente difundido no mundo, além de abranger muito mais do que simplesmente “disfarçar odores”.

Os cosméticos têm o objetivo de promover a higiene cutânea e cuidados da pele, podendo ser classificados em: cosméticos de limpeza, cosméticos de proteção e cosméticos de promessa. Todos os produtos de cada segmento obedecem a formulações e características próprias que as diferenciam, quer seja pela sua ação ou utilização. Assim, com os avanços científicos e tecnológicos no ramo da beleza, promoveu-se o desenvolvimento de novos produtos, como os chamados dermocosméticos, que são definidos por empregarem ativos farmacológicos em sua composição (7).

A principal diferença entre cosméticos e dermocosméticos é que os produtos dermocosméticos possuem como diferencial o local de ação, o qual tem sido muito utilizado na gestão científica de diversidade de doenças de pele, e também para manter a aparência estética e sensação de bem-estar da pele (8).

Considerando que as formulações são compostas, em sua maioria, por bases aquosas, cosméticos e dermocosméticos necessitam de conservantes contra bactérias e fungos, possuindo, assim, a função de trazer uma maior segurança à formulação e à pessoa que irá utilizar.

Atualmente, há uma grande diversidade de conservantes utilizados no mercado. Os referenciados na literatura pesquisada serão abordados neste trabalho.

Ácido benzoico: também conhecido como ácido benzenocarboxílico, é um ácido carboxílico aromático naturalmente presente em tecidos vegetais e animais que também pode ser produzido por microrganismos (9). Foi descrito, pela primeira vez, no século XVII, porém, somente no século XIX, ganhou visibilidade após o Hugo Fleck descobrir suas propriedades como conservantes. Apenas no século XX, foi introduzido mundialmente como conservante alimentício e, somente depois, utilizado nas indústrias de cosméticos e medicamentos.

Hoje, é amplamente utilizado como agente bactericida e antifúngico em diversas áreas, como em alimentos, cosméticos, produtos de higiene, entre outros.

O ácido benzoico foi um dos primeiros conservantes autorizados pelo FDA, ele e seus sais, normalmente, são utilizados em pHs abaixo de 4,2 e, dependendo da formulação, são associados com outros conservantes.

Apesar do ácido benzoico e seus derivados não serem prejudiciais à saúde humana, há relatos sobre apresentarem alguns efeitos indesejados, como irritabilidade da pele e os olhos (10).

Ácido sórbico (AS): ou ácido 2,4-hexadienoico ($C_6H_8O_2$), é um pó branco e cristalino, inodoro, pouco hidrossolúvel (a 20° C solubilidade igual a 0,16g /100 mL H_2O), muito utilizado como conservante alimentar. Sua propriedade antimicrobiana foi descoberta por Müller, em 1938, na Alemanha. Ele tem origem natural e, inclusive, seu nome é derivado da planta de onde foi isolado inicialmente, a sorveira.

O AS possui a capacidade de inibir ou retardar o desenvolvimento de inúmeros microrganismos, como leveduras, bolores e bactérias. Além disso, é considerado um “composto seguro” e “não tóxico”, quando comparado a outros compostos que atuam como conservantes. O AS e seu sal de potássio são conhecidos como sorbatos, que são amplamente utilizados na indústria. Possui característica ácida, encontra-se não dissociada e, desse modo, é mais eficaz quando o pH do meio é mais ácido (11).

Clorocresol: de número CAS 59-50-7, identificado também pelos nomes 4-cloro-3-metilfenol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-cresol, CMK, Preventol CMK, 2-cloro-5-hidroxitolueno, 6-cloro-3-hidroxitolueno, 3-metil-4-clorofenol, Nipacide PC, paraclorometacresol, PCMC, 4-clorocresol, e p-clorocresol, é um fenol clorado, obtido através da cloração do m-cresol. É encontrado como cristais incolores em temperatura ambiente, mas, quando em soluções aquosas expostas ao ar e à luz, torna-se amarelado. O clorocresol é levemente solúvel em água e possui odor difícil de mascarar na formulação, mesmo em concentrações de 0,05-0,1% e é um composto eficaz em forma ácida, apesar do seu elevado pKa, igual a 9,2, e é inativo acima de pH 9. É observada decomposição significativa a partir de 240 °C.

O clorocresol é eficaz contra bactérias (Gram-positivas e Gram-negativas), bolores e leveduras, utilizado como conservante em concentrações até 0,2% e, em concentrações altas, é usado como antisséptico (bactericida e fungicida), geralmente dissolvido em etanol. Alguns estudos demonstram baixa eficiência contra esporos. Com atividade básica na parede celular, seu modo de ação compreende ruptura dos potenciais de membrana e permeabilidade geral da membrana citoplasmática. Em altas concentrações, também tem efeito no citoplasma por coagulação geral. Além disso, o clorocresol é um alérgeno moderado para pele sensível (12, 13, 14).

Fenoxietanol: é um glicol éter, proveniente naturalmente do chá verde, também pode ser produzido através do processo do fenol em conjunto com o óxido de etileno (15). Segundo Dreno, Zuberbier, Gelmetti, Gontijo, Marinovich (16), também “é conhecido como 2-fenoxietanol, etileno gli- (por exemplo, metilisotiazolinona, iodopropinil butilcarbamato, col monofenil éter, fenoxitol, 1-hidroxi-2-fenoxietanol e (2-hidroxietoxi) benzeno”.

Devido a seu amplo espectro de ação bactericida, é muito utilizado na fabricação de cosméticos (como hidratantes, máscaras de cílios, sabonetes, cremes protetores solares), produtos farmacêuticos (produtos de higiene pessoal, xampus e perfumes) e vacinas, por conta de ser um produto de aspecto oleoso incolor (17), ter baixa sensibilidade dérmica e não haver potencial de estimulação de estrogênio como nos demais conservantes (18), por esta razão vem crescendo muito a sua utilização.

Logo, a dosagem máxima liberada para o uso em dermocosméticos no Brasil é 1% (19). Um estudo submeteu o fenoxietanol em diversos experimentos com animais, e pôde constatar que ele é seguro, quando usado como conservante (20), mas, em alguns casos, há relatos que tiveram efeitos adversos com o uso do conservante. Um estudo realizado por S. Bohn, A.J. Bircher, no qual era o primeiro relato na literatura de um indivíduo que apresentou urticária após aplicação de uma loção comprada, porém a urticária de contato pode ser causada por cosméticos e, tanto ela quanto a dermatite alérgica de contato, causadas por fenoxietanol, são atípicas (21).

O mecanismo de ação desse composto fenólico promove a ruptura da membrana celular pela solubilização de lipídios, na qual é possível através da desnaturação proteica, em que esteja mais permeável em relação aos íons de potássio ou atua na inibição da síntese do DNA e RNA, e, de maneira indireta, pode modificar o abastecimento de ATP e/ou alterar o abastecimento de ATP e/ou precursores metabólicos (16).

Parabenos: conservantes de amplo espectro microbiano contra fungos e bactérias, alta compatibilidade com muitas matérias-primas, baixo custo e relativamente seguros à saúde, os parabenos são amplamente utilizados em formulações. Sua utilização deve ser em níveis baixos de uso, variando entre 0,01% a 0,3% (23).

Por estarmos em contato diariamente com os parabenos, diversos autores levantaram o questionamento em relação ao uso de cosméticos para axilas estar associado ao aumento de câncer de mama (24), porque os parabenos têm potencial de substituir o hormônio natural 17β -estradiol com a interação do receptor estrogênico, podendo haver o estímulo da resposta do receptor estrogênico dependente (ER-dependente), que pode influenciar na expressão do estrogênio que é responsável, incluindo receptor estrogênico e o receptor de progesterona (25). Além do mais, os parabenos podem acoplar aos tecidos mamários e prender aos receptores de estrogênio, ocasionando o aumento da linhagem celular cancerígena do tecido mamário em resposta a esta interação.

Em 2008, o Scientific Committee on Consumer Safety – SCCS) da Comissão Europeia analisou a segurança dos parabenos, sendo a principal pauta os efeitos modificadores endócrinos que os parabenos podem desencadear. Entretanto, foi concluído que não havia dados suficientes para deduzir, de maneira clara, a relação entre o uso de cosméticos nas axilas com o surgimento de câncer de mama, mas há ciência, segundo um estudo realizados com camundongos, de que o propilparabeno afetou a contagem de espermatozoides em todos os níveis de 0,01% a 1,0%, porém ainda são desconhecidos esses efeitos, afinal, pouco se fala a respeito.

Por fim, o mecanismo de ação dos parabenos ainda é desconhecido por ser bastante complexo, mas, em geral, possuem atuação sobre a síntese de DNA ou RNA, acerca das enzimas-chave como ATP e fosfotransferases 5 ou sobre os mecanismos de transporte pelas membranas (26). No entanto, quando são aplicados diretamente na pele são hidrolisados a ácido para-hidroxibenzoico através da enzima carboxilesterases de queratinócitos e, quando ingeridos, são metabolizados por esterases intestinais e hepáticas (27). Entre todos compostos químicos pertencentes à classe dos parabenos, dois são os mais destacados e utilizados no mercado: metilparabeno e propilparabeno.

Metilparabeno: é um conservante de amplo espectro de ação microbiano, sendo efetivo contra bactérias Gram-positivas, leveduras e fungos, e menos eficaz contra as bactérias Gram-negativas. É pertencente à classe dos parabenos, que são ésteres derivados de p-hidroxibenzoico e muito utilizado em medicamentos e cosméticos.

O metilparabeno apresenta baixa toxicidade e possui efetividade em uma larga escala de pH, sendo mais ativo em condições ácidas. É um conservante que age em fase aquosa, não sendo eficaz em fases oleosas.

Sua apresentação é um pó cristalino branco ou incolor, em que é pouco solúvel em água, facilmente solúvel em acetona, em álcool etílico e em éter etílico (28).

Como citado anteriormente, quando utilizado por longos períodos, o metilparabeno pode ser tóxico. Isso se deve a sua ação estrogênica, que atua no sistema endócrino, causando um desequilíbrio e podendo gerar problemas, inclusive ao aparecimento de câncer.

Propilparabeno: o propilparabeno é derivado do ácido p-hidroxibenzoico na posição C4, além disso, é classificado como um parabeno de cadeia longa modo, é um conservante de amplo espectro muito utilizado em cosméticos, produtos farmacêuticos, alimentos, consequentemente, promove a conservação do produto, sem causa altas toxicidades e por ter compatibilidade com diversas matérias-primas, sendo, assim, os mais utilizados pelas indústrias: o metilparabeno e o propilparabeno (23).

O propilparabeno é um dos principais conservantes utilizados pelo mercado, principalmente por se tratar de custo benefício, porém ainda se discute sobre a sua segurança, afinal ele está presente em cerca de 7.118 produtos em diversas categorias de produtos, segundo algumas pesquisas realizadas no FDA, em 2006. No entanto, um estudo norueguês revelou que o propilparabeno está em cerca de 48% de cosméticos e produtos de higiene pessoal (29). Seguindo esse raciocínio, a indústria estima que, nos Estados Unidos, há exposição média diária em relação ao total de parabenos por indivíduo é de aproximadamente 76 mg/dia (até 1,3 mg/kg por dia para uma pessoa pesando 70 kg).

Triclosan: também conhecido como irgasan (5-cloro-2-(2,4- diclorofenoxi)fenol), é um agente antimicrobiano de amplo espectro, atuando contra bactérias Gram-positivas e gram-negativas, além de alguns fungos. Muito utilizado em produtos em desinfetantes, sabonetes, produtos de cuidados pessoais, xampus, produtos veterinários e domésticos (30).

Para produtos de cuidados pessoais, pode-se encontrar concentrações que variam de 0,1% a 0,3% de triclosan (29).

O triclosan é um biocida que causa danos às membranas das células bacterianas, interrompendo a síntese de proteínas e lipídeos em altas concentrações, porém, em baixas concentrações, possui a função de inibir a ação das enoil-ACP redutases, permeando a parede celular bacteriana e tendo como alvos os locais citoplasmáticos e de membrana, incluindo a síntese de RNA e produção de macromoléculas (5).

Permitido internacionalmente para uso em formulações de cuidados com a pele, de higiene bucal e desodorantes, o triclosan desempenha de maneira singular, em pele mais delicada, atividade antimicrobiana de amplo espectro, embora a regulamentação dos produtos cosméticos divirja dependendo do país em que o produto é distribuído. A COLIPA, formada pelos comitês científicos da União Europeia, o USEPA e FDA, nos Estados Unidos, são alguns órgãos que possuem o triclosan na lista de ingredientes para cosméticos.

A exposição do triclosan pode gerar distúrbios endócrinos, podendo diminuir a função tireoidea. Já foram realizados alguns estudos em que foi identificado o triclosan na urina, plasma e leite materno, apontando um acúmulo no organismo e alta absorção pelo corpo humano (5).

CONCLUSÃO

Mesmo com a crescente produção de fármacos industrializados, o segmento magistral de medicamentos possui uma grande importância, visto que sempre existe a necessidade de oferecer ao paciente a melhor terapêutica possível (personalizada), sendo a dermatologia uma das áreas que mais necessitam dessa personalização de tratamento. Hoje, as bases mais utilizadas na área de semissólidos são bases aquosas, como a loção e creme não iônico, creme lanette e géis de *oil free*, possuindo, assim, bons nutrientes que favorecem o crescimento microbiano. Visto isso, os conservantes são de suma importância nesse segmento e, como apresentado, possuem características e determinados meios de ação, agindo, assim, de uma maneira eficaz contra as bactérias e fungos. Pode-se observar também que, mesmo com diferentes mecanismos e modo de agir, a faixa de pH de ação é muito parecida entre os conservantes, pois agem com semelhança ao pH da pele. Cada conservante possui um modo de trabalhar, podendo ser líquido, com difícil dissolução, necessitando de adjuvantes para solubilização e, com a dinâmica do segmento magistral, muitas vezes, a facilidade de manuseio é levada em consideração, podendo observar, assim, que, mesmo com o efeito tóxico apresentado, o metilparabeno e propilparabeno ainda são os conservantes mais escolhidos nesse para essa área. Entretanto, com os avanços dos estudos e tecnologia, os conservantes de origem natural têm ganhado cada vez mais visibilidade no mundo, sendo um exemplo o fenoxietanol, que é seguro em crianças e adultos, possuindo menor efeito tóxico e pouco agressivo com a natureza. Visto isso, os conservantes são indispensáveis nas formulações tópicas, desenvolvendo um papel muito importante de proteção e cuidado ao paciente.

FONTE: adaptada de GALO, A. A.; OUTA C. Y.; SANTOS, L. R. dos; BERTOLUCI, R. S.; BARSOTTI, N. S. Conservantes farmacotécnicos utilizados em produtos dermocosméticos magistrais. **Braz. J. Nat. SCI.** v. 4, n. 3, E1572022, 1-7, 2022. Disponível em: <http://twixar.me/SdMm> / <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/download/157/130/551>. Acesso em: 7 jul. 2022.

RESUMO DO TÓPICO 3

Neste tópico, você aprendeu:

- À luz da legislação brasileira, a diferença entre cosméticos, nutricosméticos, nutracêuticos e cosmecêutico.
- Produtos de higiene, cosméticos, perfumes e produtos de uso infantil são todos, conforme legislação pertinente, subclasses de cosméticos.
- Os produtos cosméticos disponíveis no mercado brasileiro possuem riscos sanitários diferentes e, portanto, são classificados diferentemente. Os produtos de grau 1 apresentam risco mínimo e grau 2 indica ou estima risco máximo ou potencial.
- É importante que haja uma nomenclatura internacional para os ingredientes cosméticos, de modo que não ocorra problemas de identificação, visto que, para uma única substância, pode haver mais de um nome comercial.
- Existem a embalagem primária e a embalagem secundária, devendo conter informações obrigatórias e outras opcionais em cada uma delas. Quem determina a obrigatoriedade ou não das informações é a Anvisa.

AUTOATIVIDADE



1 As Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) nº 79, de 28 de agosto de 2000, e RDC nº 211, de 14 de julho de 2005, trazem, com clareza, a definição de cosméticos. Sobre eles marque a alternativa CORRETA:

- a) () Os cosméticos devem ser produzidos apenas com substâncias naturais, pois as substâncias sintéticas causam sensibilização por serem estranhas ao nosso organismo.
- b) () Os cosméticos devem limpar, perfumar, corrigir odores corporais e/ou protegê-los e mantê-los em bom estado, porém não devem alterar a aparência.
- c) () Os cosméticos são produtos de uso externo, não sendo indicados para as membranas mucosas da cavidade oral.
- d) () Os cosméticos são produtos de fácil acesso a toda a população, por isso, a Anvisa instituiu normativas para garantir a qualidade e segurança desses produtos.

2 Para proporcionar mais segurança na escolha dos produtos, existem alguns termos que descrevem as características do produto, os quais estarão no rótulo das embalagens (primária ou secundária). Sobre os termos utilizados na rotulagem, analise as sentenças a seguir:

- I- O termo não comedogênico refere-se a produtos, testados em humanos, que não propiciam a formação de comedões.
- II- O termo não alergênico refere-se a produto que não propicia a formação ou agravamento de pápulas, pústulas ou outras lesões acneicas.
- III- O termo oftalmologicamente testado refere-se a produto testado em humanos, sob o controle de oftalmologistas, para verificar o potencial de reações oftálmicas.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) () As sentenças I e II estão corretas.
- b) () Somente a sentença II está correta.
- c) () As sentenças I e III estão corretas.
- d) () Somente a sentença III está correta.

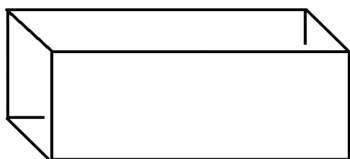
3 A Anvisa classificou os cosméticos em duas categorias: uma se refere a sua funcionalidade e aplicação, e outra ao risco sanitário. Sobre as classificações dos cosméticos, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () Os quatro grupos funcionais são: produtos de higiene, cosméticos, perfumes e produtos de uso infantil.
- () Os grupos de riscos são dois: grau 1 e grau 2, sendo o grau 1 de risco potencial.
- () Os produtos infantis são de grau 1, pois são menos agressivos, uma vez que se destinam a peles sensíveis, como as das crianças.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () V – F – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

- 4 Atualmente, surgiram novos termos que podem gerar bastante confusão, visto que são bastante semelhantes entre si. Explique o que são cosmético, nutricosmético, nutracêutico e cosmecêutico.
- 5 A indústria, ao produzir as embalagens primárias e secundárias dos cosméticos, segue a legislação em vigor de cada país. Você é o design de uma indústria cosmética, coloque na embalagem secundária todos os itens obrigatórios, conforme legislação brasileira.



REFERÊNCIAS

ANVISA. BIBLIOTECA DE COSMÉTICOS (2022): Disponível em: <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/simple-search?query=cosm%C3%A9ticos>. Acessos em: 2 jul. 2022.

AZULAY, R.D. **Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2080. p. 2017.

BAREL, A. O.; PAYE, M.; MAIBACH, H. I. **Handbook of cosmetic science and technology**. 3. ed. Informa Healthcare. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 79, de 25 de agosto de 2000**. Brasília, DF: Presidência da República, [2000]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/rdc0079_28_08_2000.html. Acesso em: 2 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução-RDC nº 161, de 11 de setembro de 2001a**. Brasília, DF: Presidência da República, [2001]. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/10/2001&jornal=1&pagina=57&totalArquivos=100>. Acesso em: 2 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução-RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001b**. Brasília, DF: Presidência da República, [2001]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0162_11_09_2001.html. Acesso em: 2 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução-RDC nº 211, de 14 de julho de 2005**. Brasília, DF: Presidência da República, [2005]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0211_14_07_2005.html. Acesso em: 2 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução-RDC nº 47, de 16 de março de 2006**. Brasília, DF: Presidência da República, [2006]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0047_16_03_2006.html. Acesso em: 2 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015**. Brasília, DF: Presidência da República, [2015]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf. Acesso em: 2 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 237, de 16 de julho de 2018**. Brasília, DF: Presidência da República, [2018]. Disponível em: [http:// antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4881763/RDC_237_2018_.pdf/50b54103-1b51-41c5-8c92-af50f4444038](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4881763/RDC_237_2018_.pdf/50b54103-1b51-41c5-8c92-af50f4444038). Acesso em: 2 jul. 2022.

DRAELOS, Z. **Cosmetic dermatology**: products and procedures. 2. ed. WileyBlackwell, 563p. 2016.

GALO, A. A.; OUTA C. Y.; SANTOS, L. R. dos; BERTOLUCI, R. S.; BARSOTTI, N. S. Conservantes farmacotécnicos utilizados em produtos dermocosméticos magistrais. **Braz. J. Nat. SCI.** v. 4, n. 3, E1572022, 1-7, 2022. Disponível em: <https://scholar.archive.org/work/tmkclnamh5bq5nog4s7yll5bve/access/wayback/https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/download/157/130/551>. Acesso em: 7 jul. 2022.

GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia**: descomplicando os princípios ativos. 3. ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2009.

HALAL, J. **Tricologia e a química cosmética capilar**. 5. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2014.

MANCILLA, M. M. G. **Cosmetología y patologías de la piel**. Bogotá D.C.: Fundación Universitaria del Área Andina. 2017.

MATOS, S.P. de **Cosmetologia aplicada**. São Paulo: Érica, 2014.

MELLAGE, C. Nutricosmetics, decoding the converge of beauty and healthcare. *In*: **Cosmetics**. Amsterdam, 2008. Disponível em: <http://klinegroup.com/news/speeches/Nutricosmetics-apr08.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2022.

REBELLO, T. **Guia de produtos cosméticos**. 5. ed. São Paulo: Editora Senac, 2004.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada à dermoestética**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECIAIS

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

A partir do estudo desta unidade, você deverá ser capaz de:

- reconhecer novos tipos de cosméticos presentes no mercado;
- diferenciar cosméticos veganos, fitocosméticos, biocosméticos, entre outros;
- conhecer como agem os sistemas de liberação de insumos farmacêuticos ativos;
- diferenciar emulsões, microemulsões e nanoemulsões e outros nanossistemas de liberação de insumos farmacêuticos ativos;
- entender os produtos biológicos;
- trabalhar na produção de produtos estéreis dentro dos preceitos das boas práticas de produção.

PLANO DE ESTUDOS

A cada tópico desta unidade, você encontrará autoatividades com o objetivo de reforçar o conteúdo apresentado.

TÓPICO 1 – NOVOS TIPOS DE COSMÉTICOS

TÓPICO 2 – SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

TÓPICO 3 – PRODUTOS ESTÉREIS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

CHAMADA



Preparado para ampliar seus conhecimentos? Respire e vamos em frente! Procure um ambiente que facilite a concentração, assim absorverá melhor as informações.



CONFIRA A TRILHA DA UNIDADE 3!

Acesse o
QR Code abaixo:



NOVOS TIPOS DE COSMÉTICOS

1 INTRODUÇÃO

Acadêmico, o mundo está em constante evolução e, no campo dos cosméticos, não poderia ser diferente. As pessoas têm buscado por hábitos de vida mais saudáveis para si e mais sustentáveis para o mundo, e, desse modo, surgem novas categorias de cosméticos.

Neste tópico, abordaremos os novos tipos de cosméticos, mais sustentáveis e que são produzidos com ingredientes multifuncionais, que agredem menos as partes do corpo para as quais foram desenvolvidos (pele, cabelo, unhas etc.), o meio ambiente e que não utilizam animais para os testes de segurança e eficácia.

Com tantas novidades no mercado, faz-se necessário entender as diferenças entre os novos produtos, para que, assim, seja possível produzir, vender ou orientar os consumidores a respeito de tais diferenças.

2 NOVOS TIPOS DE PRODUTOS DE BELEZA

Os cosméticos surgiram há mais de 30 mil anos, na era pré-histórica, quando os indivíduos se pintavam e protegiam os próprios corpos com ingredientes, como cascas de árvore, seivas de plantas e orvalho.

O mercado de produtos cosméticos e de higiene pessoal é um dos mais dinâmicos existentes. Insaciável por inovação, o consumidor motiva as empresas a se manterem, constantemente, atualizadas de lançamentos. Esse ritmo impacta toda a cadeia logística ao propiciar uma indústria de ingredientes, ativos ou de veículos, preparados para contemplar o mercado com a mesma agilidade.

Os consumidores desejam produtos seguros, eficazes e com sensoriais diferenciados, por exemplo: opções que ajudem a relaxar, ofereçam momentos de bem-estar e tragam os tratamentos de salões para dentro de casa.

Cresce a procura por ingredientes multifuncionais, com benefícios perceptíveis, suaves, não irritantes, sem afetar a aparência e a estabilidade dos produtos, além de muitas outras características que são expressas por termos como *paraben free* (livre de parabenos) e *sulfate free* (livre de sulfatos), além de serem biodegradáveis e *cruelty-free* (não testado em animais) e, de preferência, de origem natural e/ou sustentáveis (HOHMANN, 2021; PACHIONE, 2022).

2.1 CONHECENDOS OS DIFERENTES TERMOS

Por conta dessa busca ávida por novos produtos, surge, seja por questões de marketing ou não, uma infinidade de conceitos/termos. Aqui, tentaremos citar todos, porém, com a demanda crescente, é possível que alguns nos escapem.

2.1.1 Cosmético sustentável

Os cosméticos sustentáveis são produtos que, durante o ciclo de vida, impactam, de forma menos negativa, o meio ambiente e cuidam do bem-estar animal, além de utilizar matérias-primas renováveis.

A demanda por produtos sustentáveis cresce, exponencialmente, por diferentes motivos, como a percepção de serem mais saudáveis, seguros ou menos agressivos ao meio ambiente. Esse processo é reforçado por tendências globais de comportamento, focadas no consumo ético e no estilo de vida saudável e consciente.

Os diferentes tipos de cosméticos podem ser classificados como sustentáveis, sejam os sem parabenos, sem sulfatos, naturais, orgânicos, veganos ou livres do uso animal, entre outros (PACHIONE, 2022).

- **Produtos sólidos**

Com a intenção de otimização de recursos naturais, surgem, no mercado, os produtos sólidos, como xampus, condicionadores, máscaras capilares, e, até mesmo, alguns itens de maquiagem.

Por exemplo, como a composição geral de xampus e condicionadores é de 70 a 90% de água, os produtos sólidos diminuem o consumo de água na produção. Além disso, diminuem os gastos com transporte, pois isso reduz o volume da carga e, consequentemente, da emissão de dióxido de carbono. Também, ocorre o pouco uso de plástico nas embalagens, uma vez que os produtos em barra podem ser embalados com papel, enquanto os líquidos requerem embalagens mais robustas (PACHIONE, 2022).

- **Sem sulfatos (*sulfate free*) ou sem surfactantes**

Os sulfatos (lauril sulfato de sódio e laureth sulfate de sódio), como visto anteriormente, são substâncias de ação detergente/surfactante, responsáveis por remover a oleosidade do couro cabeludo e da pele, além de fazer espuma durante a lavagem. A grande desvantagem do uso de sulfatos é a limpeza agressiva, o que pode originar irritação na pele e no couro cabeludo (ao gerar irritação no couro cabeludo, ressecamento e quebra dos fios, *frizz*), além de causar oleosidade excessiva após o uso (efeito rebote) (HOHMANN, 2021).

Ademais, os sulfatos não são substâncias biodegradáveis, portanto, são nocivos ao meio ambiente.

- **Sem parabenos (*paraben free*)**

São produtos que não possuem parabenos, por exemplo, butil parabeno, metilparabeno ou propilparabeno, na composição. No entanto, é desafiador proceder essa retirada, visto que os parabenos são muito rentáveis e eficazes. Logo, devem ser substituídos por outro conservante, com o intuito de melhoria da qualidade do produto, como um conservante natural ou sintético com menor toxicidade, sem perder a validade do produto e o bem-estar do consumidor.

O uso dos parabenos tem sido associado a reações de hipersensibilidade, hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, sensibilização da pele, além de possíveis efeitos de desregulação endócrina e na fisiologia celular. Foram relatados, também, efeitos estrogênicos associados ao propilparabeno (CABRAL, 2022).

- **Sem petrolatos**

Petrolatos, ou derivados do petróleo, são utilizados com a intenção de dar efeitos de maciez, brilho e hidratação, porém esses efeitos são superficiais e a hidratação não ser, de fato, real, uma vez que dura apenas até a próxima lavagem.

Pelo fato de os derivados do petróleo formarem uma camada impermeável nos fios de cabelo e e um efeito oclusivo na pele, eles impedem que os princípios ativos alcancem os alvos.

Em consideração ao meio ambiente, é preciso ressaltar que os petrolatos são extraídos do petróleo, uma fonte não renovável, assim não são sustentáveis (PACHIONE, 2022).

- **Sem silicone**

Os silicones pertencem a uma grande família. São produtos sintéticos que, por selarem os fios, melhoram a aparência deles e diminuem o efeito *frizz*, proporcionando uma textura sedosa e brilhante ao cabelo. Na pele, eles têm efeito oclusivo, então, impedem a perda de água e o contato com produtos por um período (até a próxima lavagem). No entanto, o silicone é um produto graxo e insolúvel. A longo prazo, obstrui os poros da pele e da fibra capilar, impedindo que pele e cabelo respirem, além de dificultar a penetração dos ingredientes ativos dos produtos.

Os silicones, nos produtos, podem ser identificados por: dimethicone, dimetômetro cetílico, fenil trimethicone, dimetilação de estearilo, cyclomethicone, ciclotertrasiloxano, entre outros.

A superfície dos fios danificados possui partes com carga negativa, e esse tipo de silicone se une a essas partes, o que dá a impressão de cabelo saudável (ESTETIKA DIGITAL, 2022).

• **Beleza verde**

O termo beleza verde não está relacionado apenas aos produtos, mas a toda uma cadeia produtiva, por exemplo: diminuição da geração de resíduos e redução de desperdícios, descarte correto de produtos e de embalagens. Locais que buscam pelo “Selo Beleza Verde” são, após treinamento, auditados, além de terem recolhimento dos resíduos gerados periodicamente (DAREZZO, 2018). Gabriel (2008) dá dicas de beleza verde:

- Não são produtos verdes os que contêm: ftalatos, formaldeído, fenóis, lauril sulfato de sódio, alcatrão de carvão, corantes tóxicos e fragrâncias sintéticas.
- Leia o rótulo e digitalize a lista de ingredientes on-line ao usar a ferramenta *Skin Deep* (www.ewg.com) para perigos químicos.
- Nem todo produto chamado “de natural” é seguro. Os cosméticos podem alegar serem “naturais” ou feitos com ingredientes “orgânicos”, mas ainda podem incluir parabenos e conservantes de formaldeído, fragrâncias sintéticas, ftalatos ou outros ingredientes tóxicos.
- Nem todos os produtos de beleza orgânicos são caros. É importante sempre se manter informado, pois há linhas de cosméticos naturais baratas e com ótimos produtos.
- Não se deve acreditar em efeitos instantâneos.



INTERESSANTE

Caso tenha interesse em se aprofundar no assunto, acesse o site Skin Deep: www.ewg.com. Nele, você encontrará diversas informações de cosméticos. Embora esteja em inglês, vale usar um aplicativo de tradução, para que possa ficar por dentro das novidades.

• **Cosméticos verdes**

São produtos à base de matérias-primas naturais e dentro dos preceitos da sustentabilidade. São ecologicamente corretos, ética e socialmente, e não são testados em animais. Entre os ingredientes, encontram-se óleos naturais, ceras, manteigas vegetais, ervas, plantas, flores e frutos que interagem, de forma funcional e harmoniosa, com o organismo (DAREZZO, 2018).

Dentro dos cosméticos verdes, encontramos os produtos naturais, orgânicos e veganos. Esses termos, até o presente momento, não estão regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), porém há empresas certificadoras que qualificam as empresas e os produtos que desejam utilizar esses termos, por meio de selos, rótulos ou certificados.



INTERESSANTE

No site Química da Beleza, você encontra uma lista de empresas certificadoras: <http://twixar.me/BmMm>.

- **Naturais**

Para ser considerado natural, precisa ter, na formulação, cerca de 95% de ingredientes naturais, e os outros 5% podem ser sintéticos, desde que sejam seguros para a saúde e para o meio ambiente – por exemplo: polietilenoglicol (PEG), silicones, petrolatos, quaternários de amônio, além de corantes e fragrâncias sintéticas.

- **Orgânicos**

Todas as matérias-primas utilizadas para a produção de produtos naturais ou orgânicos devem ser certificadas de que não causam danos ao meio ambiente, à natureza e à sustentabilidade em toda a cadeia produtiva nem ao organismo do consumidor. As matérias-primas devem ser provenientes da agricultura orgânica, sem resquícios de pesticidas e agrotóxicos. Um cosmético orgânico deve contar com, pelo menos, 95% de ingredientes orgânicos na composição (ESTETIKA DIGITAL, 2022).

Segundo Gabriel (2010), os produtos orgânicos são os verdadeiros produtos naturais. A *Organic Consumers Association* revelou que muitos produtos de higiene pessoal e de limpeza doméstica, que se dizem “naturais” ou “orgânicos”, estão contaminados com vestígios de 1,4-dioxano (GABRIEL, 2008).

Polissorbatos e álcoois graxos etoxilados (Ceteareth-x [número]) são, frequentemente, usados como emulsionantes dos chamados produtos de beleza orgânicos, mas esses ingredientes não são naturais e, por isso, não são recomendados para preparações de beleza verde. Uma alternativa é o uso do álcool cetílico simples, sem adição de resíduo petroquímico (GABRIEL, 2010).

- **Veganos**

Produtos veganos não utilizam matéria-prima de origem animal (como mel, cera de abelha e lanolina) e não realizam testes em animais, mas, por outro lado, podem conter substâncias sintéticas na fórmula. Assim, um produto vegano não é, necessariamente, orgânico e/ou natural, já que pode ser produzido com ingredientes sintéticos, desde que não tenha sido testado em animais (ESTETIKA DIGITAL, 2022).

Um grande desafio, para os cosméticos veganos, está na escolha dos emulsificantes, visto que, orgânicos ou não, a maioria é derivada de gordura animal. A legislação contempla uma lista com os nomes químicos dos produtos, porém não exige a citação da origem desses produtos (incluindo os emulsificantes), o que dificulta a identificação e o de um produto derivado de gordura de porco ou não. Ao ler o rótulo de um produto e identificar a palavra “estearato” na lista de ingredientes, há uma grande chance de o emulsificante ter sido produzido a partir de sebo de animais, a menos que, claramente, seja rotulado como “estearato vegetal” (GABRIEL, 2010).

Como alternativa aos emulsionantes derivados de animais, têm-se os emulsionantes vegetais, que são derivados de óleos de coco ou palma. O monoestearato de glicerila (estearato de glicerila) é um éster de glicerol de ácido esteárico derivado de manteiga de karité ou de coco. Assim, é importante se certificar de que esse emulsificante é marcado como vegetariano (GABRIEL, 2010).

- **Livre do uso animal (*Cruelty-free, No animal testing, Not tested on animals*)**

Produtos que utilizam algum desses termos não realizam testes em animais, porém podem fazer uso, na composição, de matérias-primas derivadas de origem animal. Em resumo, nem todo produto *cruelty-free* é vegano (ESTETIKA DIGITAL, 2022).

As preocupações em abolir os testes de cosméticos em animais têm tomado proporções mundiais, e, por consequência, gerado inquietação por parte das indústrias farmacêuticas. Uma das alternativas para o uso de animais é a biotecnologia. Algumas empresas produzem pele 3D, a partir de isolados de células epiteliais (os queratinócitos), que são colocados em meios de cultura, por 17 dias, para formar a epiderme. No entanto, para complementar esses testes, foi criado o *human-on-a-chip* (humano em um chip), uma tecnologia que simula órgãos humanos (HOHMANN, 2021).

- **Beleza limpa (*Clean Beauty*)**

Utiliza-se para definir itens livres de ingredientes nocivos ou tóxicos, tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente. Os produtos cosméticos têm, como base de produção, ingredientes, ecologicamente, corretos e não prejudiciais à saúde (ESTETIKA DIGITAL, 2022).



INTERESSANTE

No livro *The Green Beauty Guide: Your Essential Resource to Organic and Natural Skin Care, Hair Care, Makeup, and Fragrances*, de autoria de Julie Gabriel, no Apêndice B, estão listados 100 ingredientes cosméticos tóxicos utilizados em produtos de beleza.

3 BIOTECNOLOGIA EM PROL DOS NOVOS PRODUTOS DE BELEZA

A biotecnologia impacta a produção e o consumo de cosméticos sustentáveis, por meio de produtos que substituem ingredientes de origem vegetal ou animal, capazes de agir na nossa pele e no nosso cabelo. Essa técnica inovadora não se restringe apenas à ascensão da beleza, mas, também, está à disposição de modo a promover a saúde, a longevidade e a sustentabilidade. É importante conhecer a aplicação da biotecnologia na cosmetologia, para ser capaz de consumir produtos de forma mais consciente e sustentável (HOHMANN, 2021).

A indústria cosmética produz muito plástico, porém, com a intenção de se tornar sustentável, tem passado a utilizar embalagens verdes, feitas de bioplásticos biodegradáveis, como o polibutileno succinato (PBS), oriundas de ácido succínico de fonte biológica, e poliácido láctico (PLA), produzido por bactérias lácticas. Há, também, bioembalagens a partir da fécula de mandioca e outras fibras naturais, o que se baseia na economia circular dos produtos.

A biotecnologia está empenhada na produção de métodos substitutos aos testes feitos em animais, como células epiteliais (os queratinócitos) e o humano em um chip (*human-on-a-chip*), que mimetiza órgãos humanos.

A substituição por princípios ativos, oriundos de vias alternativas à de compostos vegetais ou animais, também é alvo da biotecnologia, por exemplo, o uso de microrganismos, inclusive, com o intuito de produzir cosméticos veganos. A fermentação é uma grande ferramenta da biotecnologia. Pode ser utilizada para a produção de fragrâncias, ácido hialurônico, óleo de palma e squaleno. Também têm sido utilizados gêneros específicos de bactérias acéticas (oriundas da produção de kombucha e vinagre para a produção de máscaras feitas com biocelulose).

Ainda, nesse escopo, a biotecnologia investiga o uso de microalgas como fontes de insumos farmacêuticos ativos, como: carotenoides, lipídios, ácidos graxos, proteínas e aminoácidos. Entre os exemplos de microalgas em uso, estão a espirulina, a *chlorella* e a *Dunaliella salina*.

O uso de prebióticos, que são como “alimentos” às bactérias saudáveis do nosso organismo, no trato gástrico ou na pele, é uma opção promissora. Uma empresa britânica utiliza bactérias e leveduras para produzirem compostos prebióticos, os quais são classificados como naturais e agem removendo a sujeira, a poluição e a maquiagem, somadas aos prebióticos que, após a limpeza, fortalecem a camada protetora da pele.

Outro exemplo é a produção de peptídeos por microrganismos. Os peptídeos são moléculas pequenas (formadas por dois ou mais aminoácidos) que penetram em camadas mais profundas da pele. Podem agir de três formas diferentes: (i) peptídeos sinalizadores: estimulam a síntese de colágeno, assim, proporcionam uma pele mais firme e rejuvenescida; (ii) peptídeos carreadores: estimulam a cicatrização de feridas e a atividade enzimática, com uma pele com melhores textura e aparência; (iii) peptídeos inibidores de neurotransmissores: têm efeito similar ao da toxina botulínica, pois agem nos músculos e reduzem rugas e linhas de expressão.

O emprego de enzimas, como princípio ativo, tem sido cada vez mais comum. Microrganismos são isolados e, por engenharia genética, o gene da enzima desejada é clonado e reproduzido em bactérias ou leveduras que servem como biofábricas. As enzimas mais utilizadas em cosméticos sustentáveis são: superóxido dismutase (previne o dano de radicais livres e outros poluentes da pele), produzido por modificação genética da levedura *Saccharomyces cerevisiae*; proteases (usadas como esfoliante enzimático, sendo menos abrasivas que um esfoliante comum); e fotoliase (reparadora de DNA lesado por radiação solar, usada em protetores solares).

As células-tronco de plantas têm a capacidade de regenerar tecidos e, até mesmo, originar uma nova planta. Atualmente, encontram-se, no mercado, células-tronco de vegetal, produtoras de lipossomos, com células-tronco de maçã, com eficácia comprovada contra rugas.

O fator de crescimento epidermal humano vem sendo reproduzido por engenharia genética em bactérias e em leveduras, com preferência por estas últimas, porque são organismos eucarióticos e têm um maior rendimento (HOHMANN, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES EM RELAÇÃO AOS NOVOS TIPOS DE PRODUTOS DE BELEZA

É preciso estar muito atento às novidades que surgem dia após dia nesse mercado tão promissor de beleza e estética. Antes de tudo, precisamos buscar conhecimento, seja do novo, seja das questões mais básicas de química, bioquímica, fisiologia e farmacologia, para termos um pensamento crítico e não cairmos nas ciladas dos apelos do marketing.

Um termo muito usado é “livre de química”, o que é um grande erro, uma vez que há química em tudo, absolutamente, tudo. Até a água é uma molécula química. Quando respiramos, estamos produzindo reações químicas dentro do nosso organismo, ou seja, você até pode diferenciar produtos sintéticos e não desejar usá-los, mas dizer que você não quer química na sua vida é algo impossível.

Outra grande falácia é “o que é natural não faz mal”. Para isso, lembremos da frase épica de Paracelso (1493-1541): “A diferença entre o remédio e o veneno é a dose”, ou seja, tudo que pode fazer bem também pode fazer mal. Voltamos ao produto mais abundante e consumido por todos, a água, que, em excesso, é capaz de levar a um desequilíbrio no organismo, mais precisamente, na concentração de eletrólitos, principalmente do sódio, no sangue.

Há notícias de uso de flechas envenenadas por caçadores quenianos no período Mesolítico (ROCHA, 2021), ou seja, nessa época, tudo que era usado era natural e, mesmo assim, continha venenos. Produtos naturais interagem entre si e com outros produtos sintéticos, então, tenha a certeza de que, por mais que você queira ter, proporcionar ou orientar os seus clientes a terem uma vida mais saudável para si e para o meio ambiente, certifique-se de que os produtos (matérias-primas e produtos acabados) tenham passado por rígidos testes de controle de qualidade.

RESUMO DO TÓPICO 1

Neste tópico, você aprendeu:

- A importância de reconhecer e entender os significados das siglas ou termos utilizados em cosméticos, como: livre de parabenos, livre de sulfatos, sem petrolatos e sem silicone.
- A diferença entre produtos verdes, naturais, orgânicos, veganos e livres de uso animal.
- A biotecnologia é útil para o desenvolvimento de produtos, seja para a produção de embalagens, como o bioplástico e bioembalagens, seja no desenvolvimento de novos princípios ativos sem o uso indiscriminado da flora e da fauna.
- É de suma importância ter conhecimento dos conceitos básicos de química, bioquímica, fisiologia e farmacologia para que sejamos capazes de criticar os novos apelos de marketing e reconhecer quais os reais benefícios dos novos produtos de beleza.

AUTOATIVIDADE



1 O desejo por um estilo de vida mais sustentável tem gerado novas formas de consumo. Dentro desse contexto, vemos um crescente aumento de produtos cosméticos inovadores e, conseqüentemente, o surgimento de novos termos. Sobre essas novas siglas usadas em cosméticos, assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ Os produtos naturais são seguros, não são usados PEGs, silicones, corantes e fragrâncias sintéticas.
- b) ☐ Para que um produto seja considerado orgânico, ele deverá utilizar substâncias orgânicas que estão presentes os seguintes elementos: hidrogênio (H), oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S) e halogênios (Cl, Br e I).
- c) ☐ Produtos veganos não utilizam produtos de origem animal nem produtos que tenham sido testados em animais, porém podem estar presentes ingredientes sintéticos em sua fórmula.
- d) ☐ Os produtos que não fazem testes em animais são denominados de “livres do uso animal”, bem como não utilizam produtos de origem animal.

2 Algumas substâncias têm sido questionadas quanto a sua segurança e eficácia, no que tange ao uso em produtos cosméticos. Com base nas definições dos produtos cosméticos livres de determinadas substâncias, analise as sentenças a seguir:

- I- Os silicones são substâncias graxas e, portanto, têm efeito oclusivo sobre pele e cabelo, impedindo a penetração das demais substâncias ativas que tenham sido veiculadas no mesmo produto.
- II- As substâncias derivadas do petróleo, assim como o silicone, formam uma película insolúvel sobre a pele e o cabelo, além de não serem sustentáveis.
- III- Os principais parabenos utilizados em cosméticos são o metilparabeno e o propilparabeno, considerados conservantes de baixo custo e largo espectro de atuação.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I, II e III estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ Somente as sentenças II e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 A biotecnologia utiliza técnicas inovadoras, seja nos campos de beleza, promoção da saúde, longevidade e sustentabilidade. De acordo com aplicação da biotecnologia na cosmetologia, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () A indústria cosmética, visando tornar-se mais sustentável, tem investido em bioplásticos biodegradáveis e bioembalagens produzidas a partir da economia circular.
- () Além de tentar substituir o uso de derivados de origem animal, tem-se uma busca por alternativas a derivados de origem vegetal, visando, assim, a produtos mais sustentáveis em toda a cadeia de produção de cosméticos.
- () Uma alternativa muito utilizada pela biotecnologia é a fermentação, pois é uma ferramenta baseada na produção de princípios ativos produzidos por algumas espécies de fungos, bactérias, protistas.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () V – V – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

4 Alguns termos podem ser usados como apelo de marketing. Descreva por que o termo “livre de química” ou “sem química” está errado.

5 Existem alguns conceitos que deixam dúvidas na hora de utilizarmos na prática. Com a intenção de deixar alguns pontos em evidência, complete a coluna, a seguir. Caso o assunto não tenha sido falado neste livro didático, use a expressão “não se aplica”.

	Naturais	Orgânicos	Veganos	Livre do uso animal
Preocupação com o meio ambiente				
Produtos sintéticos				
Uso de produtos de origem animal				
Uso de animais em testes				

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

1 INTRODUÇÃO

Acadêmico, na sua jornada estudantil, você já deve ter se deparado com a cadeia de desenvolvimento de medicamentos, na qual inúmeras moléculas são sintetizadas (em torno de 10.000 a 100.000 substâncias). Poucas delas vão para os testes pré-clínicos em células (*in vitro*) e, posteriormente, em animais (*in vivo*) (em torno de 250 substâncias). Destas, apenas 10 substâncias passam para os testes clínicos de Fase 1 (em humanos saudáveis) e somente uma substância chega ao mercado e passa a ser chamada de fármaco (ou Insumo Farmacêutico Ativo – IFA), o qual está inserido em uma forma farmacêutica e pode ser denominado de medicamento.

Devido à morosidade do processo de desenvolvimento de medicamentos, muitas indústrias farmacêuticas têm investido no desenvolvimento de novas tecnologias de entrega de fármacos. Entre as diferentes novas abordagens para um medicamento novo, podem ser destacadas: novas formas farmacêuticas, concentrações, via de administração e indicações, associações, alteração de propriedades farmacocinéticas, retirada de um componente ativo de um produto já registrado, sais ou isômeros.

Neste tópico, abordaremos algumas dessas tecnologias como: nanossistemas, sistemas de liberação de fármacos usados em produtos transdérmicos e sólidos orais.

2 NANOTECNOLOGIA

A administração de medicamentos, de maneira seletiva, a um alvo biológico, como órgão, tecido, células ou organelas intracelulares, é chamada de sistema de liberação de fármacos (em inglês *Drug Delivery Systems* – DDSs).

Os DDSs são sistemas poliméricos, ou transportadores lipídicos, que transportam medicamentos até alvos ou locais receptores, de maneira a fornecerem uma atividade terapêutica máxima, impedindo a degradação ou a inativação da substância durante o transporte para o(s) local(is) alvo(s), a fim de proteger o corpo de reações indesejáveis, decorrentes da disposição inadequada. O objetivo de um DDS é liberar o(s) IFA(s) com segurança, eficácia e confiabilidade (MAHATO; NARANG, 2018).

A concepção de um sistema de liberação eficaz requer uma compreensão completa do fármaco, da doença e do local de destino. Várias propriedades físico-químicas do produto, que influenciam os recursos de qualidade cinética de depuração plasmática, distribuição tecidual, metabolismo e interações de um medicamento, geralmente, podem ser controladas pelo uso de um sistema de liberação.

As DDSs podem ser classificadas em dois grupos: sistemas transportadores de fármacos macromoleculares, como polímeros solúveis em água sintéticos ou naturais; e sistemas transportadores de partículas, como as microesferas e nanoesferas, nanopartículas e nanocápsulas, micelas e lipossomas etc. (MAHATO; NARANG, 2018).

Para a entrega específica do local, o fármaco é liberado, diretamente, em uma área específica, enquanto, na entrega não específica do local, o fármaco é liberado e entra no corpo sistemicamente. Após a administração, o direcionamento do fármaco, para locais específicos do corpo, pode ser alcançado pela ligação de sistemas particulados ou transportadores macromoleculares a anticorpos monoclonais ou a ligantes específicos de células (por exemplo: glicoproteínas e imunoglobulinas). Ainda, por alterações nas características da superfície, para que não sejam reconhecidas pelo sistema retículo-endotelial (RES). A capacidade de um sistema transportador de partículas, ou macromolecular, de entregar um fármaco a um local-alvo depende das seguintes características: peso/tamanho molecular, carga superficial, hidrofobicidade da superfície e presença de ligantes direcionadores (MAHATO; NARANG, 2018).

2.1 ENTREGA DE MEDICAMENTOS-ALVO

O objetivo geral de todos os DDSs é a melhora da eficácia e/ou perfil de segurança de uma substância medicamentosa. A entrega direcionada de fármacos pode envolver a entrega a um órgão ou tecido, ou, ainda, evitar a ação de fármacos a um órgão, tecido ou células específicas. Logo, esses sistemas ajudam a melhorar a eficácia de um medicamento ou impedir toxicidades indesejadas em outros tecidos ou órgãos. Às vezes, a estratégia pode evitar a exposição de um órgão, ou tecido específico, ao fármaco, o que minimiza ou evita toxicidades específicas, relacionadas a medicamentos em órgãos específicos, como no rim. Por exemplo, a injeção intravenosa (IV) de doxorubicina lipossômica apresenta menores nefrotoxicidade e cardiotoxicidade do que a injeção IV da solução de doxorubicina (MAHATO; NARANG, 2018).

Dois elementos importantes de design de DDSs são:

- A seleção do órgão ou tecido-alvo é governada pela necessidade farmacológica dos estados da doença e do fármaco. Por exemplo: os medicamentos são direcionados para a barreira hematoencefálica, para a entrega de medicamentos ao cérebro para doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

- A seleção da estratégia de direcionamento é governada pela fisiopatologia do tecido-alvo e como ele pode ser utilizado para transmitir alterações às propriedades físico-químicas que respondem a estímulos no DDS. Por exemplo: a vascularização do tecido tumoral pode ser utilizada para o direcionamento passivo de fármaco, projetado um DDS com menor tamanho de partícula, e, portanto, pode extravasar para o local do tumor. Além disso, a expressão de receptores bioquímicos específicos, na superfície celular dos tecidos tumorais, pode ser utilizada para o direcionamento ativo do DDS às células tumorais.

Exemplos de sistemas de liberação de fármacos que se tornaram bem aceitos na prática clínica incluem:

- Revestimento entérico de formas de dosagem sólidas orais para superar a instabilidade química contra o pH ácido do trato gastrointestinal (GI) ou os efeitos adversos do IFA no ambiente gástrico.
- Administração pulmonar de medicamentos por inalação de pó seco.
- Inserções oculares para administração de medicamentos na superfície do olho.
- DDSs transdérmicos e implantáveis para absorção sistêmica sustentada ou administração local de medicamentos.

O projeto e o desenvolvimento de agentes de entrega de medicamentos direcionados são baseados nos princípios biológicos das diferenças fisiológicas nos tecidos-alvo em comparação com outros órgãos ou tecidos que podem ser utilizados para abordagens de direcionamento. Essas diferenças biológicas são compatíveis com os princípios físico-químicos de liberação de medicamentos do DDS, com o direcionamento da carga de medicamentos a um órgão ou tecido específico. Esses DDSs podem ser exemplificados pelos portadores de medicamentos, que incluem polímeros responsivos a estímulos que demonstram uma mudança significativa nas próprias propriedades, com uma mudança relativamente pequena em um estímulo físico-químico ambiental. O ambiente físico-químico, ou estímulos mecânicos que podem causar resposta nas DDSs, é exemplificado pelo seguinte: pH, força iônica ou osmolaridade, luz, calor, eletricidade, ultrassom e potencial de oxidação-redução (redox) (MAHATO; NARANG, 2018).

2.2 PRÓ-FÁRMACO

Um pró-fármaco é formado pela modificação química de um fármaco, biologicamente, ativo, o que libera o composto ativo *in vivo* por clivagem enzimática ou hidrolítica. O objetivo de empregar um pró-fármaco é aumentar a absorção do medicamento, além de reduzir os efeitos colaterais. Portanto, um pró-fármaco é, frequentemente, classificado como uma forma de dosagem de liberação controlada.

Pró-fármacos, que são mais lipofílicos que o fármaco original, podem aumentar a penetração da membrana e, portanto, a absorção. Por exemplo, o que corresponde a 2-monoglicerídeos da fenitoína, um pró-fármaco lipofílico da fenitoína, proporciona um aumento significativo na absorção oral e na biodisponibilidade.

A forma pró-fármaco pode proteger o composto original da hidrólise ou do ataque enzimático. Uma série de pró-fármacos éster do propranolol protege o fármaco do metabolismo de primeira passagem. Um exemplo clássico é o maleato de enalapril, que, na administração oral, é bioativado por hidrólise em enalaprilato, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), com uso no tratamento da hipertensão (MAHATO; NARANG, 2018).

2.3 TRANSPORTADORES MACROMOLECULARES SOLÚVEIS

Polímeros solúveis em água, naturais e sintéticos, têm sido utilizados como transportadores de fármacos. Os veículos solúveis incluem anticorpos e polímeros solúveis, como poli(hidroxipropilmetacrilato), poli(l-lisina), poli(ácido aspártico), poli(vinilpirrolidona), poli(N-vinil-2 pirrolidoneco-vinilamida), poli(estireno coácido maleico/anidrido), ciclo-dextrinas etc. O fármaco pode ser ligado à cadeia polimérica diretamente ou por meio de um espaçador biodegradável.

A conjugação de um fármaco a um polímero garante que esse não esteja disponível para difusão em todos os sistemas do corpo, o que reduz, portanto, efeitos indesejáveis (efeitos colaterais), além de haver uma possível redução da dose necessária para atingir uma dada concentração no local-alvo.

O espaçador permite uma maior exposição do medicamento ao meio biológico, o que facilita, assim, a liberação do medicamento. Um exemplo de espaçador biodegradável é o tetrapeptídeo Gly-Phe-Leu-Gly, que é clivado pela cathepsina B no compartimento lisossomal das células. Por exemplo, o copolímero de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA) é conjugado com doxorubicina, usando esse tetrapeptídeo como espaçador (MAHATO; NARANG, 2018).

A ligação do polietilenoglicol (PEG) às proteínas pode protegê-las da hidrólise ou da degradação dentro do corpo, logo, pode aumentar o tempo de circulação sanguínea e diminuir a imunogenicidade das proteínas.

As formas peguiladas de interferons, PegIntron®, Pegasys® (para tratamento da hepatite C e redução da frequência de dosagem de injeções diárias para injeção uma vez por semana), adenosina desaminase e l-asparaginase estão, atualmente, no mercado. A pegilação melhora a solubilidade e a estabilidade da macromolécula, e minimiza a captação pelas células do RES. Como os conjugados de fármaco de PEG não são bem absorvidos pelo intestino, eles são usados, principalmente, por via intravenosa (MAHATO; NARANG, 2018).

O conjugado fármaco-polímero pode conter um ligante específico do receptor para obter acesso seletivo e interação com as células-alvo, enquanto diminui os efeitos colaterais adversos às células saudáveis. Por exemplo: os receptores de galactose estão presentes nas células do parênquima hepático, assim, a inclusão de resíduos de galactose em um transportador de fármaco pode entregá-lo a essas células. Da mesma forma, os anticorpos monoclonais podem ser usados para direcionar conjugado fármaco-polímero aos tumores (MAHATO; NARANG, 2018).



ESTUDOS FUTUROS

Os anticorpos monoclonais serão tratados ainda nesta unidade, no Tópico 3 – Produtos Estéreis e Produtos Biológicos.

2.4 SISTEMAS DE TRANSPORTE DE PARTÍCULAS

Muitos transportadores de partículas foram projetados para a liberação de fármacos. Eles incluem lipossomas, micelas, microesferas e nanopartículas. As partículas, normalmente, têm tamanhos dentro da escala nanométrica, sendo, assim, denominadas de nanopartículas (NP).

NOTA

O prefixo nano é derivado da palavra grega anão. Um nanômetro (nm) é igual a um bilionésimo de metro, ou seja, 10^{-9} m.

O termo “nanotecnologia” foi usado, em 1974, por Norio Taniguchi, cientista da Universidade de Tóquio, Japão, em referência a materiais nanométricos. A faixa de tamanho que detém tanto interesse é, normalmente, de 100 nm até o nível atômico de cerca de 0,2 nm, pois o mesmo material pode ter propriedades diferentes, conforme o tamanho.

A nanotecnologia tem sido usada para criar pequenos recursos em chips de computador nos últimos 25 anos.

O mundo natural contém muitos exemplos de estruturas em nanoescala, do leite (um coloide em nanoescala) às sofisticadas proteínas nanoestruturadas, que controlam uma série de atividades biológicas, como flexionar os músculos, liberar energia e reparar um dano celular.

Os nanomateriais diferem significativamente de outros materiais, devido a dois fatores principais: aumento da área de superfície e efeitos quânticos. À medida que o tamanho da partícula diminui, uma proporção maior de átomos é encontrada na superfície em comparação com a interior. Por exemplo, um tamanho de partícula de 30 nm tem 5% de átomos na superfície; de 10 nm, 20%; e, de 3 nm, 50%. Assim, um NP tem uma área de superfície muito maior por unidade de massa em comparação com partículas maiores, assim, ocorre uma maior reatividade. Isso pode afetar os comportamentos óptico, elétrico e magnético dos materiais. O comportamento *in vivo* pode ser desde o aumento da absorção até a alta toxicidade dos nanomateriais (THASSU; PATHAK; DELEERS, 2007).

Em geral, as partículas são fagocitadas pelos macrófagos do sistema de fagócitos mononucleares (MPS), com a localização, predominantemente, do fígado e do baço. Contudo, partículas estericamente estabilizadas têm tempos de circulação prolongados. O destino *in vivo* de DDSs particulados depende de tamanho, forma, carga e hidrofobicidade da superfície das partículas (MAHATO; NARANG, 2018). Os nanossistemas podem ser diferenciados em sistemas lipídicos, que compreendem micelas, NPs metálicas, lipossomas, nanoemulsões, NPs lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados e outras NPs que não pertencem ao sistema lipídico: complexos em ciclodextrinas, dendrímeros, fulerenos e nanotubos de carbonos. A função do material não é, necessariamente, falar de todos os tipos de nanossistemas, até porque, a cada momento, podem surgir novos sistemas e novos conceitos para os já existentes; desse modo, aqui, estudaremos um pouco dos tipos mais populares.

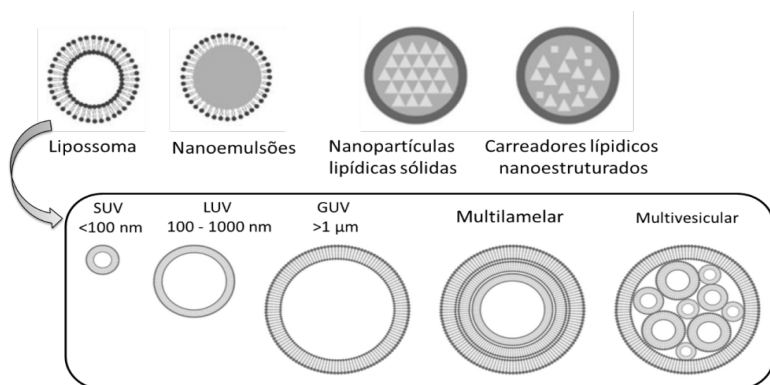


2.4.1 Lipossomas

Os lipossomas são vesículas lipídicas biocompatíveis e biodegradáveis compostas, principalmente, por fosfolipídios (fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol e fosfatidiletanolamina). O fosfolipídio, geralmente, tem um grupo hidrofílico e duas cadeias hidrofóbicas. Possui um diâmetro variável entre 25 e 10.000 nm e as propriedades físico-químicas dele variam de acordo com o método de preparo e a composição. Essas porções lipídicas se orientam espontaneamente na água, de forma que o grupo hidrofílico fique voltado para fora, no ambiente aquoso, e cadeias lipídicas orientadas para dentro, longe da fase aquosa.

Isso dá origem a estruturas de duas camadas. Em geral, lipossomos podem ser vesículas multilamelares (*multilamellar vesicle* – MLVs), que têm diâmetros com o intervalo de 1 a 5 μm . A partir do uso de técnicas adequadas (extrusão ou sonicação), as MLVs podem gerar pequenas vesículas unilamelares (*small unilamellar vesicle* – SUVs), com diâmetros na faixa de 0,02-0,08 μm . Grandes vesículas unilamelares (LUVs) também podem ser produzidas por evaporação, sob pressão reduzida, com lipossomas com diâmetro de 0,1-1 μm . Há, ainda, vesículas unilamelares gigantes (*giant unilamellar vesicle* – GUV), com diâmetro acima de 1 μm , e as multivesiculares, que são vesículas que encapsulam vesículas menores (SWAAYA; MELLO, 2013; ZORZI *et al.*, 2017).

FIGURA 1 – SISTEMAS LIPÍDICOS



Fonte: adaptada de Swaaya e Mello (2013) e Zorzi (2017)

O lipídio formador de bicamada é a parte essencial da estrutura de membrana lamelar. Os demais compostos são adicionados para conferir certas características para as vesículas.

A localização de um medicamento aprisionado nos lipossomas depende da solubilidade do medicamento e das características. Fármacos solúveis em água podem ser aprisionados nos lipossomas por intercalação nas cabeças polares, enquanto fármacos lipossolúveis podem ser aprisionados no interior de hidrocarbonetos das bicamadas lipídicas.

Exemplos de aplicações nas quais lipossomas são empregadas com sucesso, para proporcionar benefício terapêutico, incluem lipossomas de anfotericina B. O uso do agente antifúngico anfotericina B, formulado em lipossomas, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de micoses sistêmicas.

Os lipossomas podem ser classificados nas seguintes categorias: convencionais, furtivos, direcionados e catiônicos.

- Lipossomas convencionais: são lipossomas neutros ou carregados negativamente. Tipicamente, são compostos por fosfolípidios, glicolípidios e/ou colesterol, sem derivatização, para aumentar o tempo de circulação. Esses lipossomas são, geralmente, utilizados para as células fagocíticas, com localização, predominantemente, no fígado e no baço. Esse tipo também tem sido utilizado para a entrega de antígeno.
- Lipossomas esterilizados (furtivos): uma vez que os lipossomas convencionais são reconhecidos pelo sistema imunológico como corpos estranhos, e são, frequentemente, incluídos na preparação desse tipo de lipossoma, o lipídio PEG (comumente, conhecido como lipídio peguado) e o PEG-fosfatidiletanolamina (PEG-PE). O lipídio peguado reduz a captação de lipossomas pelas células fagocitárias e pelo baço, o que gera meia-vida de circulação prolongada. Assim, esse sistema persiste na corrente sanguínea. Lipossomas peguados tendem a ser liberados em

- tumores e na maioria dos locais de inflamação. Por exemplo: a *ALZA Corporation* desenvolveu lipossomas *Stealth*, que fogem do reconhecimento pelo sistema imunológico, por causa do revestimento PEG exclusivo. *Doxil®* é um lipossoma *Stealth* com formulação de doxorubicina, usada no tratamento de sarcoma de Kaposi, relacionada à síndrome da imunodeficiência humana (aids).
- Lipossomas direcionados: além de um revestimento de PEG, a maioria dos lipossomos furtivos possui ainda alguma espécie biológica acoplada, o que permite a ligação por meio de uma expressão específica no sítio de entrega do medicamento direcionado. Esses ligantes podem ser anticorpos monoclonais (produzem um imunolipossoma), vitaminas ou antígenos específicos. Fármacos naturalmente tóxicos podem ter a toxicidade diminuída quando entregues apenas a tecidos doentes.
 - Lipossomas catiônicos: são sistemas carregados positivamente e usados para a gênica (que utiliza genes como ativos). Os lipossomas catiônicos interagem com o esqueleto fosfato de DNA ou RNA, carregado negativamente, o que leva à neutralização da carga. Esses lipossomas são preparados utilizando lipídios catiônicos e colipídeos, como dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE) ou colesterol.

2.4.2 Nanoemulsão e microemulsão

A nanoemulsão é uma dispersão líquido-líquido de dois líquidos imiscíveis entre si e estabilizados por um surfactante ou sistema surfactante adequado. São sistemas termodinamicamente instáveis e cineticamente estáveis. Dependendo da proporção dos constituintes, podem formar uma emulsão água-em-óleo (A/O) e uma óleo-em-água (O/A) (GUTIÉRREZ *et al.*, 2008; ZORZI *et al.*, 2017).

Já a microemulsão é uma mistura termodinamicamente estável e opticamente transparente de um sistema bifásico de óleo e água, estabilizado por um filme de tensoativos, localizado na interface óleo e água.

FIGURA 2 – TIPO DE EMULSÕES

Tipo de emulsões	Macroemulsão	Nanoemulsão	Microemulsão
Tamanho das partículas	1-100 µm	20-500 nm	10-100 nm
Características visuais	Brancas, opacas 	Brancas com reflexo azulado 	Transparentes 

Fonte: adaptada de Gupta *et al.* (2016, p. 2828); Porto, Almeida e Vicentini (2020, p. 514) e Formariz *et al.* (2005, p. 303)

Os valores informados para os tamanhos das partículas dos diferentes tipos de emulsões podem variar, conforme a bibliografia consultada, não havendo um consenso mundial a respeito dessa propriedade. Logo, utilizam-se o aspecto visual e outros ensaios de caracterização para a classificação das emulsões em estudo.

2.4.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (*Solid Lipid Nanoparticles* - SLN)

São estruturas formadas por lipídios que se apresentam sólidos em temperatura ambiente e corpórea. Dependendo do método de preparo, pode ser necessária a presença de um surfactante ou co-surfactante (SOUTO; ALMEIDA; MULLER, 2007; SOUTO; MUELLER, 2008; MUCHOW; MAINCENT; MULLER, 2008; ZORZI *et al.*, 2017).

2.4.4 Carreadores lipídicos nanoestruturados (*Nanostructured Lipid Carriers* - NLC)

São NLS de segunda geração, mais estáveis do que as nanopartículas lipídicas. Utilizados para a liberação de ativos lipofílicos, são compostos por misturas de lipídios (matriz lipofílica), geralmente, sólidos e líquidos à temperatura ambiente, de modo a criar um arranjo desordenado (ABDEL-MOTTALEB; NEUMANN; LAMPRECHT, 2010; MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002; ZORZI *et al.*, 2017).

2.4.5 Nanopartículas

Nanopartículas são partículas coloidais sólidas que variam de tamanho, entre 10 e 1.000 nm. Dependendo do processo de fabricação, dois tipos diferentes de nanopartículas podem ser obtidos, nomeadamente, **nanoesferas** e **nanocápsulas**. As nanoesferas têm uma estrutura do tipo matriz, na qual um fármaco é disperso, enquanto as nanocápsulas exibem uma estrutura de membrana-parede, com uma fase oleosa que contém o fármaco em seu interior. Como essas nanopartículas têm áreas superficiais muito grandes, os fármacos podem ser adsorvidos na superfície (MAHATO; NARANG, 2018).

3 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Os sistemas de liberação de fármacos transdérmicos (*Transdermal Drug Delivery Systems* – TDDSs) facilitam a passagem dos IFAs em quantidades terapêuticas através da pele, com o objetivo de atingir a circulação sanguínea, para exercer efeitos sistêmicos. Para evidenciar a absorção percutânea, são considerados: níveis sanguíneos quantificáveis do IFA, excreção urinária detectável do IFA e/ou de metabólitos e resposta clínica do paciente à terapia transdérmica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Como visto na Unidade 2, o estrato córneo é composto por, aproximadamente, 40% de proteínas (sobretudo queratina) e 40% de água, tendo caráter lipídico, devido à presença de triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e fosfolipídios. A absorção percutânea de um IFA, geralmente, decorre da penetração direta, através do estrato córneo, sendo a principal via de penetração os canais intercelulares. A presença de lipídios é determinante na primeira etapa da absorção. Uma vez ultrapassado o estrato córneo, a molécula pode permear através da camada mais profunda da epiderme e alcançar a derme. Quando o fármaco alcança a camada dérmica vascularizada, ele se torna disponível para absorção na circulação sistêmica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

As moléculas penetram por difusão passiva, através do estrato córneo. A velocidade de penetração dos IFAs é dependente da concentração deles no veículo, da solubilidade aquosa e do coeficiente de partição óleo/água que se estabelece entre o estrato córneo e o veículo. Substâncias que apresentam, simultaneamente, solubilidades aquosa e lipídica são boas candidatas para difusão através do estrato córneo, da epiderme e da derme (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

IMPORTANTE

Reveja, na Unidade 2 (Tópico 2), os fatores que afetam a absorção percutânea.



3.1 DESENHO DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE IFAS

Tecnicamente, os adesivos transdérmicos podem ser classificados em dois tipos de sistemas: os monolíticos e os controlados por membrana.

3.1.1 Sistemas transdérmicos monolíticos

Nesses sistemas, o IFA está incorporado em uma camada matricial, composta por um material polimérico que controla a taxa com a qual ele é liberado, tornando-o disponível para a absorção percutânea. A matriz pode ser de dois tipos: com ou sem excesso de fármaco em relação à solubilidade e ao gradiente de concentração no estado estacionário, no estrato córneo. Nos tipos nos quais não está em excesso, o IFA se encontra disponível para manter a saturação do estrato córneo somente enquanto o nível de fármaco, no dispositivo, exceder o limite de solubilidade nesse tecido. Quando a concentração desse fármaco se reduz abaixo do limite de saturação da pele,

o transporte do dispositivo para a pele diminui. Nos sistemas cuja matriz apresenta excesso de IFA, a reserva presente assegura a continuidade da saturação do estrato córneo, e a velocidade de diminuição do fármaco é menor que no tipo sem excesso de fármaco (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Na preparação dos sistemas monolíticos, o IFA e o polímero são dissolvidos ou misturados e formam uma matriz, que é submetida à secagem. A matriz gelificada pode ser produzida em forma laminar ou cilíndrica, cortada em unidades de dose individual e incorporada entre as camadas anterior e frontal.

A maioria dos TDDSs é projetada para conter excesso de fármaco e manter a capacidade de liberação, além do tempo recomendado para a substituição do adesivo. Esse excesso assegura a disponibilidade e a absorção contínuas do fármaco, conforme os TDDSs usados vão sendo substituídos por outros.

DICA

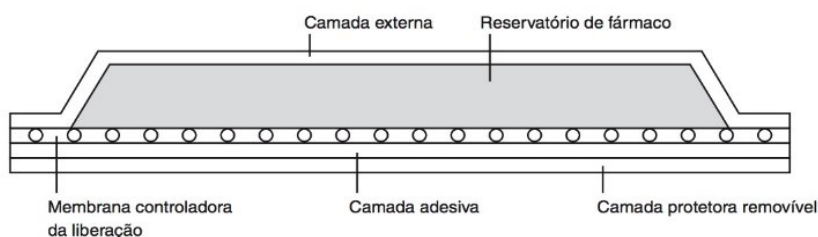
Leia o artigo *Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos*, para conhecer mais a respeito dos sistemas matriciais e mucoadesivos. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf.



3.1.2 Sistemas transdérmicos controlados por membrana

Nos sistemas transdérmicos do tipo controlados por membrana, há um reservatório de IFA, geralmente, na forma líquida ou em gel e uma membrana que controla a velocidade de liberação entre as camadas adesiva e de proteção. Muito corriqueiro que, em sistemas com membranas, uma pequena quantidade de fármaco é adicionada à camada adesiva para dar início à absorção e ao efeito terapêutico, tão logo seja aplicada sobre a pele (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

FIGURA 3 – SISTEMA TRANSDÉRMICO



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 306)

A vantagem dos sistemas controlados por membrana, em relação aos sistemas monolíticos, é que, enquanto a solução do fármaco, no reservatório, permanece saturada, a velocidade de liberação do fármaco, através da membrana, permanece constante.

É importante saber que o dispositivo de liberação do IFA e a pele servem como mecanismos de controle da velocidade de liberação. Se o fármaco é liberado no estrato córneo a uma velocidade inferior à capacidade de absorção, o dispositivo é o fator de controle; em contrapartida, se ele é liberado em uma área na qual ocorre saturação, a pele passa a exercer o controle da liberação. Assim, a velocidade de transporte do IFA, em todos os tipos de TDDSs, monolítico ou reservatório, é controlada por uma membrana artificial ou natural (a pele) (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O desenho de um TDDS deve ser planejado com base nos seguintes aspectos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Liberar o fármaco na pele para absorção percutânea em níveis terapêuticos e com um fluxo ótimo.
- Conter agentes medicinais com características físico-químicas necessárias para liberação adequada e partição favorável ao estrato córneo.
- Ocluir a pele para garantir um fluxo unidirecional do fármaco ao sistema do estrato córneo.
- Apresentar vantagens terapêuticas sobre outras formas farmacêuticas e sistemas de liberação de IFAs.
- Não ser irritante ou sensibilizante para a pele.
- Aderir bem à pele e apresentar tamanho, aparência e local indicados para o uso, que facilitem a adesão terapêutica por parte do paciente.

3.1.3 Vantagens e desvantagens dos sistemas transdérmicos

As vantagens dos TDDSs incluem as seguintes (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Evitam problemas relacionados à absorção gastrointestinal (como pH, atividade enzimática e interação do fármaco com alimentos, bebidas ou outras substâncias), comuns em medicamentos administrados oralmente.
- Substituem a administração oral quando essa via é inadequada, como nos episódios de vômitos e diarreia, ou incapacidade de deglutição por questões físicas ou fisiológicas.
- Evitam o efeito de primeira passagem (circulação portal e sistêmica após a absorção gastrointestinal), evitando a inativação por enzimas digestivas e hepáticas.
- Não são sistemas invasivos. Evitam os inconvenientes da terapia parenteral.
- Proporcionam uma terapia prolongada com uma só aplicação, logo, procedem a uma maior adesão, quando comparados a outras formas farmacêuticas que requerem uma administração mais frequente.

- A atividade dos fármacos com meia-vida curta é prolongada, devido à liberação controlada, oriunda do reservatório de fármaco do sistema.
- A terapia pode ser interrompida de modo rápido, por meio da remoção do sistema aplicado sobre a superfície da pele.
- São rápida e facilmente identificados em situações de emergência, devido à presença física, às características específicas e às marcas de identificação.

As desvantagens dos TDDSs são as seguintes (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Apenas fármacos relativamente potentes são bons candidatos à liberação transdérmica, devido aos limites naturais à entrada do medicamento pela permeabilidade da pele.
- Alguns pacientes desenvolvem dermatite de contato no local da aplicação, produzida por um ou mais componentes do sistema, com a necessidade de interrupção do tratamento.

3.1.4 Considerações clínicas gerais do uso de TDDSs

É de suma importância orientar o paciente que faz uso de adesivos transdérmicos quanto a alguns cuidados gerais (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- A absorção percutânea pode variar de acordo com o local de aplicação. O lugar mais adequado para a aplicação está indicado na embalagem protetora de cada produto. O paciente deve ser orientado para utilizar a região recomendada, a fim de alternar o local a cada aplicação. Essa alternância é importante para permitir que a pele, em contato com o adesivo, recupere a permeabilidade normal após a oclusão e para prevenir irritações cutâneas. O mesmo local pode ser reutilizado após o intervalo de uma semana.
- O local selecionado para a aplicação do TDDS deve estar limpo; seco; relativamente, livre de pelos; e não apresentar oleosidade, irritação, inflamação, cortes ou calosidades. A pele úmida, ou molhada, acelera a permeação do fármaco para além da velocidade pretendida. A oleosidade da pele dificulta a adesão do sistema. Se existem pelos, no local indicado para a aplicação do sistema, eles podem ser, cuidadosamente, cortados, mas nunca raspados ou eliminados com agentes depilatórios, pois esses procedimentos podem eliminar as camadas mais externas do estrato córneo e afetar a velocidade e a extensão da permeação do IFA.
- O uso de loções hidratantes, no local de aplicação, deve ser evitado, pois esses produtos afetam o grau de hidratação e podem alterar o coeficiente de partição entre o IFA e a pele.
- O TDDS não deve ser cortado (como uma tentativa de reduzir a dose), uma vez que alterações físicas destroem a integridade do sistema.

- O TDDS deve ser removido da embalagem externa com cuidado, para não danificar ou cortar o sistema. A camada protetora deve ser removida para expor a camada adesiva, a fim de evitar o contato da superfície adesiva (que, algumas vezes, contém o fármaco) com as pontas dos dedos. O TDDS é pressionado, firmemente, com a palma da mão contra a pele por cerca de 10 segundos, para assegurar o contato uniforme e a adesão.
- O TDDS deve ser aplicado em um local onde não esteja sujeito a atrito por roupas ou movimento (como a cintura). Ele pode descolar durante o banho ou ao nadar. Se o adesivo descola prematuramente, é possível tentar reaplicá-lo ou substituí-lo por um novo; neste último caso, o adesivo deve permanecer pelo período integral antes da substituição.
- O TDDS deve ser aplicado durante o período indicado nas instruções de uso. Decorrido esse período, deve ser removido e substituído por um novo sistema.
- O paciente ou o indivíduo a fazer a aplicação deve lavar as mãos cuidadosamente, antes e depois de colocar o TDDS. É necessário cuidado para não tocar os olhos ou a boca durante o manuseio.
- Se o paciente apresenta sensibilidade e/ou intolerância ao sistema ou se ocorre irritação cutânea, o tratamento deve ser reavaliado.
- Após a remoção, o TDDS usado deve ser dobrado ao meio pelo lado adesivo, de maneira que não possa ser reutilizado. O adesivo usado, que contém fármaco residual, deve ser recolocado na embalagem e descartado em local seguro, fora do alcance de crianças e animais domésticos.

4 MEDICAMENTOS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

A maioria dos produtos de liberação modificada é composta por formas farmacêuticas sólidas de uso oral, ou seja, comprimidos e cápsulas.

Quando um medicamento passa pelo trato gastrointestinal, encontra diferentes ambientes em relação a pH, enzimas, eletrólitos, fluidez e características de superfície, o que pode influenciar a absorção do fármaco. A passagem de um medicamento pelo trato gastrointestinal é dependente da motilidade e, conseqüentemente, ele é exposto a diferentes pHs em vários períodos.

QUADRO 1 – VARIAÇÕES DE PH DO TRATO GASTROINTESTINAL

Região do TGI	pH
Estômago	2 a 4
Duodeno	5,5
Intestino delgado	6 a 7
Íleo distal	7 a 8
Junção ileocecal	5,6
Cólon	7

Fonte: adaptado de Mahato e Narang (2018, p. 338)

Devido à alteração do pH pelo trato GI, polímeros sensíveis ao pH são utilizados como material de revestimento entérico, sendo projetados para manter a substância ativa ilesa no estômago e liberá-la no intestino superior. A camada mucosa também é importante para a absorção do fármaco do lúmen do trato GI. O intestino delgado tem uma grande área de superfície epitelial, que consiste em mucosa, vilosidades e microvilosidades.

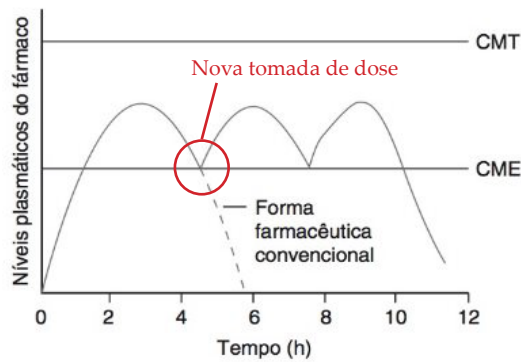
A maioria das substâncias proteicas e peptídicas é suscetível a uma rápida degradação por enzimas digestivas. Além disso, são bem hidrofílicas e, portanto, a absorção delas, através do trato gastrointestinal, dá-se por difusão passiva. A baixa biodisponibilidade oral de peptídeos e proteínas é devida, principalmente, ao grande tamanho molecular e à vulnerabilidade à degradação proteolítica no trato gastrointestinal.

Vários sistemas de administração foram propostos para aumentar a absorção de medicamentos do cólon e íleo e minimizar a exposição do medicamento a proteínas proteolíticas de enzimas. Revestimentos entéricos, que atrasam a liberação do medicamento por um período suficiente, foram usados para atingir o íleo e o cólon. Outras opções, para aumentar a absorção no intestino, baseiam-se na microflora ou coadministração de inibidores enzimáticos. Encapsulamento, em produtos que possam erodir, ou nanopartículas biodegradáveis têm sido utilizados como uma maneira de proteger medicamentos da degradação enzimática.

Alguns IFAs são, naturalmente, de longa ação, e, portanto, necessitam apenas de uma administração diária, para garantir níveis plasmáticos dentro da janela terapêutica e com efeito desejável. Por outro lado, outros fármacos não apresentam ação duradoura, solicitando mais de uma administração ao longo do dia, para obter o resultado terapêutico (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A administração de várias doses diárias é inconveniente e leva ao esquecimento, à inadaptação e à baixa adesão ao tratamento. Além disso, o uso periódico de medicamentos de liberação convencional (imediata) gera picos e vales plasmáticos, decorrentes da administração de cada dose. Na ausência de disciplina e constância para a tomada de doses, os picos e os vales plasmáticos ficam fora da janela terapêutica (acima da Concentração Mínima Tóxica – CMT – ou abaixo da Concentração Mínima Eficaz – CME).

FIGURA 4 – CURVAS HIPOTÉTICAS DE NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FÁRMACO *VERSUS* TEMPO PARA UMA FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA CONVENCIONAL E UM MEDICAMENTO DE DIVERSAS DOSES



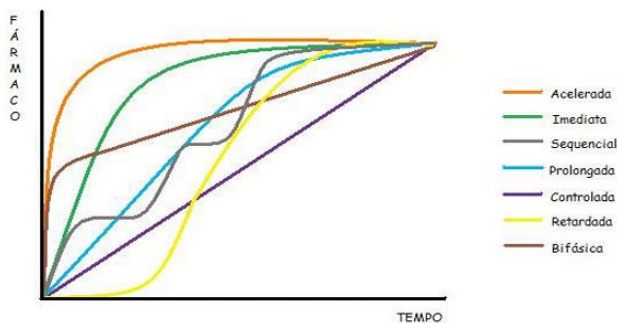
Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 263)

Por outro lado, as formas farmacêuticas de liberação modificada são desenvolvidas para modular a liberação do fármaco, retardando-a ou prolongando-a. Muitas vezes, o objetivo principal é tornar a forma farmacêutica resistente à acidez do estômago ou manter a concentração sanguínea do IFA por um período, incluindo direcionar a liberação da substância ativa a um determinado sítio do organismo (*target delivery*) (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Os termos liberação (ou ação) modificada, prolongada, retardada, sustentada, controlada e sequencial são, muitas vezes, aplicados de forma intercambiável, embora apresentem perfis de desenho e desempenho diferentes, sendo o termo **modificada** o mais geral e abrangente de todos, pois descreve formas farmacêuticas que apresentam características de liberação com diferencial no tempo, na duração e/ou na localização (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; BARBOSA; FONSECA, 2015).

A Figura 5 representa os perfis de liberação de fármacos a partir das diferentes formas farmacêuticas.

FIGURA 5 – PERFIS DE LIBERAÇÃO DOS FÁRMACOS



Fonte: Barbosa e Fonseca (2015, p. 21)

Como as vias de liberação convencionais, aceleradas e imediatas foram vistas na Unidade 1, agora, veremos as demais formas de liberação modificada:

- Liberação sequencial ou repetida: há duas ou mais doses do IFA sendo liberadas em momentos diferentes. A primeira é uma liberação imediata e as demais são retardadas, porém, com tempos diferentes entre si. Essa forma de liberação pode ser preparada em comprimidos multicamadas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).
- Liberação prolongada: a velocidade de liberação do(s) IFA(s) é inferior àquela que se verifica com uma forma farmacêutica de liberação convencional e administrada pela mesma via. Há um sistema que controla a liberação da(s) substância(s) ativa(s), mediante a aplicação de um estímulo externo (por exemplo, magnético, elétrico) (LOPES, 2006; BARBOSA; FONSECA, 2015). Para a *Food and Drug Administration* (FDA), é definida pela redução da frequência de administrações em comparação com a forma convencional (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).
- Formas de liberação controlada ou de ordem zero: ocorre uma liberação constante da substância(s) ativa(s), por unidade de tempo (LOPES, 2006; BARBOSA; FONSECA, 2015).
- Liberação retardada: caracteriza-se por uma liberação tardia do(s) IFA(s). Esse atraso pode ser determinado pelo tempo ou pelas condições do meio, como pH gástrico, e, portanto, as preparações gastrorresistentes estão incluídas nessa classificação (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; BARBOSA; FONSECA, 2015).
- Formas de liberação bifásica: são formulações caracterizadas pela existência de dois períodos diferentes de liberação do IFA: rápido/lento ou lento/rápido (LOPES, 2006; BARBOSA; FONSECA, 2015).

4.1 REQUISITOS PARA UMA FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Para que um IFA possa ser veiculado em uma forma farmacêutica prolongada, e de modo eficaz, precisa, antes de mais nada, ter uma liberação com velocidade determinada, dissolver-se e ter resistência aos fluidos gastrointestinais, a fim de ser absorvido em velocidade superior aos tempos de metabolização e excreção (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Em geral, as características dos IFAs candidatos à formulação de medicamentos de liberação prolongada são (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Velocidades de absorção e de excreção nem muito lentas nem muito rápidas: os IFAs com velocidades de absorção e excreção lentas são, em geral, de longa ação, logo, não necessitam de uma formulação para a liberação prolongada. Já IFAs com tempo de meia-vida muito curto (menos de 2 horas) não são bons candidatos, pois necessitam de uma grande quantidade de substâncias para a formulação de liberação prolongada.

- Absorção gastrointestinal uniformemente: um bom candidato a formas de liberação prolongada precisa ter boa solubilidade aquosa e tempo de permanência adequado no trato gastrointestinal (TGI). Os IFAs que são pouco absorvidos ou absorvidos em velocidades imprevisíveis e variáveis não são bons candidatos.
- Doses pequenas para obter efeito terapêutico: os IFAs que necessitam de grandes doses para atingir os níveis terapêuticos não são elegíveis para a liberação prolongada, pois, muito provavelmente, o comprimido ou a cápsula são de um tamanho muito grande, o que dificulta a deglutição.
- Ter boa margem de segurança, ou seja, janela terapêutica ou índice terapêutico largo: IFAs muito potentes, que apresentam índices terapêuticos muito estreitos, ou que são administrados em doses muito pequenas apresentam limitações tecnológicas de controle da velocidade de liberação e do risco de overdose. Além disso, o uso incorreto do medicamento, pelo paciente (por exemplo, mastigar ou partir, em vez de engolir inteiro), também pode gerar doses tóxicas.
- Medicamentos para o tratamento de condições crônicas: tratamentos agudos, normalmente, são breves e requerem constante ajuste de dose, o que inviabiliza o uso de medicamentos de liberação prolongada.

4.2 TECNOLOGIAS DE LIBERAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS

A velocidade de liberação é modelada por meio de: modificação da velocidade de dissolução do fármaco pelo controle do acesso dos fluidos biológicos, proporcionada pelo uso de revestimentos; controle da velocidade de difusão do fármaco a partir da forma farmacêutica; e reação química ou interação física entre a substância ativa ou adjuvante e os fluidos biológicos em um sítio específico (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

No uso de esferas, grânulos e microesferas revestidas, o IFA é distribuído dentro desses sistemas ou outros particulados. As esferas de celulose microcristalina (variam de 170 a 600 μm) são mais resistentes durante a produção que aquelas feitas de açúcar (tamanho médio de 425 a 850 μm). Os grânulos também podem ser colocados em cápsulas ou transformados em comprimidos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Se a dose do IFA é grande, os grânulos iniciais do material podem ser constituídos dele mesmo e, se não são revestidos, proporcionam a liberação imediata do fármaco. Por outro lado, podem ser revestidos por várias camadas de um material lipídico, como cera de abelha, cera de carnaúba, monoestearato de glicerila ou álcool cetílico ou, ainda, por um revestimento aquoso, como um material celulósico, a exemplo da etilcelulose, o que elimina a preocupação com solventes orgânicos.

A espessura e o tipo de material usado afetam a velocidade com a qual os fluidos biológicos penetram, através do revestimento, para dissolver o IFA. Quanto mais espesso o revestimento, mais resistente à penetração, e, assim, a liberação e a dissolução do IFA se tornam tardias. Em geral, as esferas revestidas têm cerca de 1 mm de diâmetro. Elas podem ser combinadas, de modo a apresentar três a quatro velocidades de liberação dentre as mais de cem esferas contidas em uma única dose. Isso permite a obtenção de produtos com liberação sustentada ou prolongada. Além disso, o material de revestimento pode ser corado para distinguir essas diferenças de espessura e tempo de liberação (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Pequenos comprimidos esféricos de 3 a 4 mm de diâmetro podem ser preparados para apresentar características diferentes de liberação do fármaco. Eles podem ser colocados em invólucros de gelatina, para proporcionar o perfil de liberação desejado. Cada cápsula está apta a conter de 8 a 10 minicomprimidos. Alguns não são revestidos, para liberação imediata, mas outros sim, para liberação prolongada do fármaco (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A microencapsulação é outra tecnologia utilizada para a produção de formas farmacêuticas orais de liberação prolongada. Pode ser utilizada para sólidos, líquidos e, até mesmo, gases. Uma das vantagens da microencapsulação é que a dose de um fármaco é subdividida em pequenas unidades, distribuídas sobre uma grande área do trato gastrointestinal, o que pode aumentar a absorção pela redução da concentração excessiva em determinado local.

A gelatina é um material usual para a microencapsulação, porém polímeros sintéticos, como álcool polivinílico, etilcelulose, cloreto de polivinila, entre outros, também podem ser usados. A produção clássica da microencapsulação inicia com a dissolução da gelatina em água. O material a ser encapsulado é adicionado e a mistura de duas fases é agitada. Após, uma solução goma arábica (geralmente) é adicionada. Esse material adicional concentra a gelatina em minúsculas gotas de líquido. Essas gotículas (o coacervado) formam um filme ou revestimento ao redor das partículas da substância a ser encapsulada. O material de revestimento consiste em 2 a 20% do peso total das partículas. Velocidades de liberação do fármaco diferentes podem ser obtidas ao alterar a proporção núcleo-parede, além do polímero usado para o revestimento e do método de microencapsulação.

Nos sistemas matriciais, o IFA pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica, dentro de um reservatório ou adsorvido na superfície. Na liberação da substância ativa, estão presentes processos físicos e químicos, como penetração de água na matriz e difusão do fármaco pelos poros da matriz, por degradação do polímero ou por uma combinação dos dois mecanismos. Como vantagens dos sistemas, observam-se: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção fácil, uma vez que utiliza equipamentos e técnicas convencionais. A principal desvantagem desse sistema está em uma liberação repentina do IFA por colapso da matriz, o que leva a níveis séricos tóxicos (LYRA *et al.*, 2007).

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS MATRICIAIS

Tipo	Tipo	Modo de ação
Matrizes minerais	Reservatório	Fármaco retido no reservatório Fármaco adsorvido ao suporte (membrana)
Matrizes hidrofílicas	Monolítico	Intumescimento ilimitado, liberação por difusão, intumescimento limitado, liberação controlada pelo intumescimento
Matrizes inertes	Monolítico	Liberação controlada por difusão
Matrizes lipídicas	Monolítico	Liberação por difusão
Matrizes biodegradáveis não lipídicas	Monolítico	Bioerosão

Lyra *et al.* (2007, p. 787)

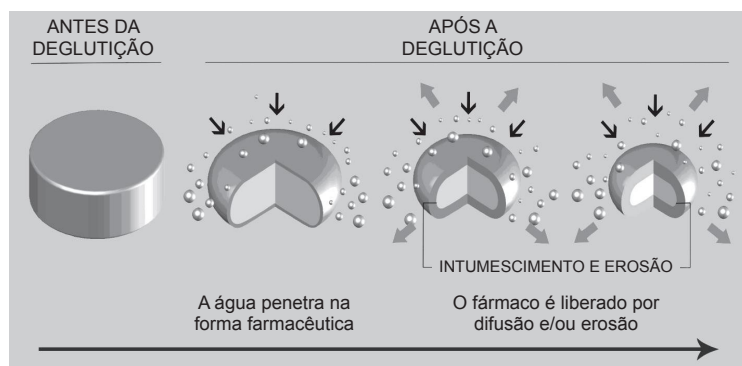


INTERESSANTE

Leia o artigo *Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Prolongada: Sistemas Monolíticos e Multiparticulados*, para conhecer mais a respeito desses sistemas matriciais e sistemas de liberação prolongada. Disponível em: <http://twixar.me/PmMm>.

Os sistemas matriciais hidrofílicos (denominados, também, de matrizes solúveis e intumescíveis) sofrem hidratação e intumescimento (formação de uma camada gelificada) a partir da água presente do trato GI, que penetra na superfície da forma farmacêutica. Se o IFA presente nessa camada é solúvel, deve se dissolver e se difundir a partir da matriz ou, se insolúvel, é liberado a partir de uma erosão. Ao ocorrer a erosão, acontece a exposição de uma “nova” superfície e o processo se repete. Assim, a velocidade de liberação do medicamento é controlada pela difusão e pela erosão da forma farmacêutica (normalmente, um comprimido). Os adjuvantes hidrofílicos, comumente usados, são os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), os polissacarídeos (gomas, ágar, alginato de sódio), os polímeros (como carbopol), além dos derivados do óxido de polietileno. Os grânulos são preparados por granulação, por via úmida ou seca, enquanto o desenvolvimento dos comprimidos é feito por compressão (LYRA *et al.*, 2007; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

FIGURA 6 – MATRIZ HIDROFÍLICA

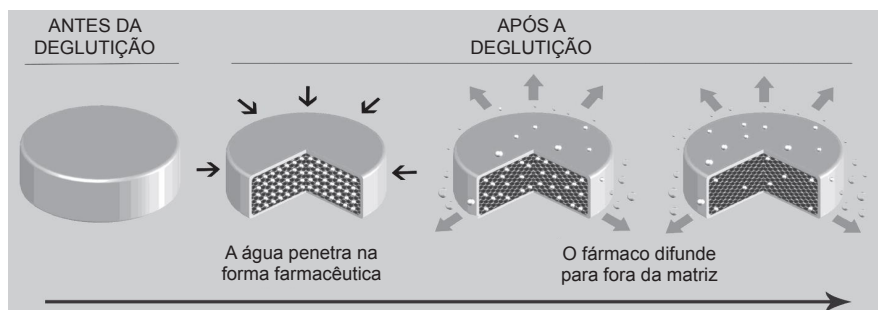


Fonte: Pezzini, Silva e Ferraz (2007, p. 494)

Quando os grânulos contendo um sistema matricial de liberação prolongada são misturados com os grânulos de IFA preparados sem o excipiente (efeito imediato), há uma formulação com diferentes velocidades de liberação. A mistura de grânulos pode ser formulada como comprimidos ou cápsulas para administração oral. Quando formulações de matrizes hidrofílicas são usadas para a preparação de cápsulas de liberação prolongada e a cápsula é ingerida, a água penetra no invólucro da cápsula e entra em contato com o conteúdo, seguindo o mecanismo já visto. Também é possível preparar comprimidos constituídos de duas camadas: uma delas com o IFA, sem a matriz (para a liberação imediata), e outra com matriz (para liberação tardia). Em comprimidos de camada tripla, as duas camadas externas, com fármaco, são de liberação imediata (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Nos sistemas matriciais lipídicos (também chamados de insolúveis), após a administração, a água presente no trato GI penetra na forma farmacêutica e dissolve o IFA. Desse modo, formam-se canais na estrutura da matriz, e o IFA passa a ser gradativamente liberado por difusão. Os principais adjuvantes lipídicos são: cera de carnaúba, álcool cetílico, óleos vegetais hydrogenados, ceras microcristalinas, mono e triglicerídeos, polietilenoglicol (PEG) e monoestearato de PEG. Atualmente, têm sido utilizados triglicerídeos fisiológicos, como o palmitato de glicerol. Essas moléculas são biocompatíveis e biodegradáveis, o que pode evitar algumas desvantagens, como a formação de produtos de degradação ácida que podem causar alterações de pH (LYRA *et al.*, 2007).

FIGURA 7 – MATRIZ INSOLÚVEL



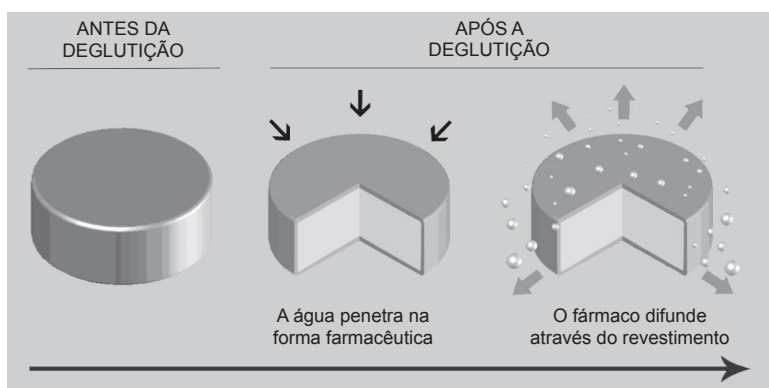
Fonte: Pezzini, Silva e Ferraz (2007, p. 493)

Um sistema matricial inerte utiliza um polímero insolúvel aos fluidos do TGI. A compressão leva à formação de uma matriz plástica, que retém a forma durante a saída do IFA por difusão, na passagem pelo trato GI. A matriz inerte é excretada com as fezes. Os adjuvantes mais usados para a formação desse sistema de matrizes são: fosfatos de cálcio, etilcelulose, copolímeros de metacrilato, poliamida, polietileno e acetato de polivinila. Para a preparação de antibióticos, tem sido explorado o uso dos derivados do fosfato de cálcio. A inclusão dos IFAs, nesse sistema, dá-se nos nanoporos, presentes em grandes quantidades nesses adjuvantes (LYRA *et al.*, 2007; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Com o uso de minerais porosos, também é possível obter matrizes monolíticas. Os adjuvantes para esse tipo matricial são: materiais de sílica xerogel, hidroxiapatita porosa e outras cerâmicas porosas e copolímero etileno acetato de vinila (EVA). A mistura de polivinilacetato e polivinilpirrolidona tem demonstrado ser bem eficiente para a liberação de drogas altamente solúveis em água (LYRA *et al.*, 2007).

No sistema reservatório, há um núcleo revestido de uma matriz polimérica (microporosa ou não) que contém o IFA. Esse núcleo pode ser um comprimido, um grânulo, um pellet ou um minicomprimido. Quando uma membrana não porosa é utilizada, a liberação é conduzida pela difusão do IFA através do polímero e, assim, a difusidade do polímero é determinante para a velocidade da liberação. No caso de membranas microporosas, o que determina a liberação do IFA é a difusão dos fluidos do trato GI, os quais permeiam esses poros. Nesse sistema, também é possível recorrer à alternância entre camadas de ativo e de polímeros hidrossolúveis. O IFA é gradualmente liberado, conforme a dissolução da camada de polímero a qual está condicionada (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

FIGURA 8 – SISTEMA RESERVATÓRIO



Fonte: Pezzini, Silva e Ferraz (2007, p. 494)

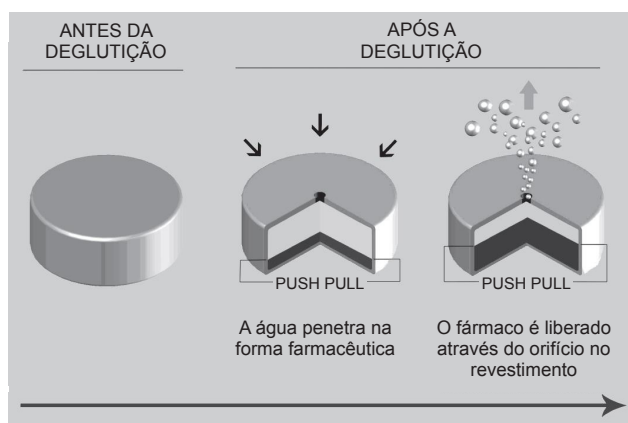
Uma estratégia, também utilizada, é a formação de complexos pouco solúveis nos fluidos corporais e com algum adjuvante, como sais de ácido tânico. Essa baixa solubilidade proporciona uma velocidade de liberação lenta e, conseqüentemente, a liberação prolongada do fármaco.

As resinas de troca iônica são outra estratégia possível para modular a liberação de IFAs. Nas resinas de troca iônica, a solução de um IFA catiônico pode ser passada por uma coluna contendo resina de troca iônica, o que forma um complexo pela substituição de átomos de hidrogênio. O complexo fármaco-resina é lavado e pode ser comprimido, encapsulado ou suspenso em veículo aquoso. A liberação do IFA depende do pH e da concentração eletrolítica no trato GI, sendo maior no meio ácido do estômago que no meio menos ácido do intestino delgado. Esse sistema engloba a tecnologia de obtenção de esfera e revestimento polimérico em adição ao mecanismo de troca iônica. A dose inicial provém de uma porção não revestida e a remanescente, das esferas revestidas. O revestimento não se dissolve e a liberação é prolongada por 12 horas pela troca iônica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Os sistemas de bombas osmóticas utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. Na superfície, revestida de uma membrana semipermeável, há um orifício feito a laser (0,4 mm de diâmetro) e, no núcleo, que pode ser um comprimido, uma cápsula gelatinosa dura ou mole, está contido o gradiente osmótico que pode ser o próprio ativo ou outro adjuvante.

Ao administrar a forma farmacêutica, os fluidos trato GI penetram no núcleo (por atração do agente osmótico), aumentando a pressão interna, o que gera a liberação do IFA dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana. Nesse orifício, só é possível passar IFA em solução. Alguns sistemas osmóticos possuem dois compartimentos: um contém a substância ativa e outro, um polímero hidrofílico (agente osmótico). Quando o solvente penetra, o polímero é hidratado e intumescce, o que aumenta a pressão e bombeia o IFA, com o solvente, para fora, através do orifício. Esses sistemas são chamados de “*push-pull*” (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013). O sistema pioneiro de bomba osmótica, para a liberação de fármacos, é o OROS (do inglês *Oral Release Osmatic System*), desenvolvido pela Alza.

FIGURA 9 – BOMBA OSMÓTICA “PUSH-PULL”



Fonte: Pezzini, Silva e Ferraz (2007, p. 495)

O sistema permite que somente algumas poucas gotas de água penetrem no comprimido a cada hora. A velocidade de influxo da água e o funcionamento da bomba dependem do gradiente osmótico entre os conteúdos da bicamada do núcleo e do fluido do trato GI. A liberação do fármaco é constante, enquanto o gradiente osmótico permanece constante. A velocidade de liberação do fármaco pode ser alterada com a mudança da área superficial, da espessura ou da composição da membrana e/ou do diâmetro do orifício para a liberação do fármaco. A velocidade de liberação não é afetada pelo pH do trato GI, alimentos ou motilidade gastrointestinal. Os componentes, biologicamente inertes do comprimido, permanecem intactos durante o trânsito no TGI e são eliminados nas fezes, como um invólucro insolúvel (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).



DICA

Veja como funciona um sistema de bomba osmótica em: <https://www.youtube.com/watch?v=QOOQ5pOZYWU>.

4.3 EXIGÊNCIAS E RECOMENDAÇÕES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação especial de IFA tem, pelo menos, um desses objetivos: proteger um fármaco da inativação pelo suco gástrico; reduzir o desconforto estomacal, causado por substâncias que costumam irritar o estômago; ou facilitar o trânsito GI de fármacos que são mais bem absorvidos no intestino.

As farmacopeias norte-americana e brasileira contêm capítulos gerais e testes específicos para a determinação da performance de cápsulas e comprimidos de liberações retardada e prolongada. Ainda, é possível pesquisar nas monografias individuais, as quais contêm critérios específicos para determinados produtos. Os comprimidos e cápsulas de liberação modificada devem satisfazer especificações quanto à uniformidade (variação de peso e uniformidade de conteúdo), conforme a farmacopeia vigente.

DICA

Leia, na segunda edição da *Farmacopeia Brasileira*, detalhes dos testes para testar formas farmacêuticas especiais:

- Teste de Dissolução (p. 70).
- Critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação prolongada (p. 71).
- Critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação retardada (p. 72).



4.4 CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS PARA USO DE FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Os pacientes devem ser alertados da dose e da frequência de administração dos medicamentos de liberação modificada e orientados a não fazerem uso concomitante ou trocá-los por formas de liberação imediata do mesmo fármaco. Os pacientes que têm condições estabilizadas com medicamentos de liberação modificada não devem mudá-los para de liberação imediata sem levar em consideração as concentrações plasmáticas do fármaco.

Comprimidos e cápsulas de liberação modificada não devem ser triturados ou mastigados, pois essas ações comprometem as características de liberação, podendo, inclusive, levar a intoxicações por uma liberação imediata de uma dose que poderia, por exemplo, ser para liberação em 24 horas.

Pacientes que estão sob alimentação por nutrição enteral (sonda nasogástrica) devem, preferencialmente, receber medicamento convencional. Com ausência disso, podem utilizar o medicamento de liberação modificada – por exemplo, cápsulas que contêm pellets revestidos podem ser abertas e esses pellets serem misturados com água e colocados na sonda.

Comprimidos e cápsulas de liberação modificada não devem ser utilizados como fonte de IFAs para preparo de outras formas farmacêuticas, como as formulações líquidas orais para uso pediátrico.

As matrizes plásticas não sofrem erosão e comprimidos osmóticos permanecem intactos após a passagem pelo trato GI, ou seja, podem ser visualizados nas fezes. Esse fato não afeta a absorção do IFA.

RESUMO DO TÓPICO 2

Neste tópico, você aprendeu:

- A nanotecnologia pode ser utilizada para melhorar alguns produtos farmacêuticos.
- Os nanossistemas: nanoesferas, nanopartículas e nanocápsulas, micro e nanoemulsões e lipossomas.
- Como os sistemas transdérmicos funcionam, quais suas principais vantagens e desvantagens.
- As características que um insumo farmacêutico ativo precisa ter para ser um bom candidato a ser veiculado em sistemas transdérmicos.
- As características que um insumo farmacêutico ativo precisa ter para ser um bom candidato a ser veiculado em formas farmacêuticas orais de liberação modificada.
- As principais formas farmacêuticas orais de liberação modificada e a velocidade de liberação dos fármacos em cada uma delas.

AUTOATIVIDADE



- 1 Os nanossistemas podem ser diferenciados em sistemas lipídicos (micelas, nanopartículas metálicas, lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados) e outras nanopartículas que não pertencem ao sistema lipídico (complexos em ciclodextrinas, dendrímeros, fulerenos e nanotubos de carbonos). Sobre os nanossistemas lipídicos, assinale a alternativa CORRETA:
- a) ☐ Os lipossomas são vesículas lipídicas biocompatíveis e biodegradáveis, que poderão ter diferentes tamanhos, podendo variar de menos de 100nm até acima de 1 μ m.
 - b) ☐ As emulsões podem ser constituídas por tamanhos de partículas variáveis, sendo que estes tamanhos determinarão suas características visuais, ou seja, uma nanoemulsão será transparente por conter partículas de tamanho nanométrico.
 - c) ☐ As nanoesferas e as nanocápsulas são classificadas como nanopartículas sólidas coloidais com tamanhos variáveis de 1nm a 10 μ m.
 - d) ☐ As nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) são consideradas uma segunda geração dos carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC), pois criam um arranjo mais ordenado e, portanto, são mais estáveis.
- 2 Os sistemas de liberação de fármacos transdérmicos são estratégias modernas para administração de fármacos para ação sistêmica utilizando a pele como meio de absorção. Com base nas definições dos sistemas de liberação de fármacos transdérmicos, analise as sentenças a seguir:
- I- As TDDSs podem ser de três tipos: sistemas monolíticos, sistemas controlados por membranas e sistemas mucoadesivos.
 - II- São fatores que influenciarão na velocidade de penetração dos IFAs veiculados em TDDSs: sua concentração no veículo, sua solubilidade aquosa e do coeficiente de partição óleo/água (estrato córneo: veículo).
 - III- A vantagem dos sistemas controlados por membrana é que, enquanto a solução do fármaco no reservatório permanecer saturada, a velocidade de liberação do fármaco através da membrana permanecerá constante.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I e II estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ As sentenças II e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 Pacientes que fazem uso de medicamentos que necessitam de multidoses diárias correm um grande risco de esquecer de tomar seus medicamentos, inadaptção ao esquema terapêutico e, conseqüentemente, baixa adesão ao tratamento. Como forma de amenizar essas intercorrências, a indústria farmacêutica busca desenvolver as formas farmacêuticas de liberação modificada. Sobre as formas farmacêuticas de liberação modificada, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () Nas formas de liberação prolongada, a velocidade de liberação do IFA é superior ao das formas farmacêuticas convencionais, logo atinge-se a concentração plasmática mais lentamente.
- () Nas formas de liberação retardada ocorre uma liberação tardia do(s) IFA(s), esse atraso pode ser determinado pelo tempo ou pelas condições do meio.
- () Na forma de liberação repetida, haverá pelo menos duas doses de IFA sendo liberadas, normalmente uma liberação imediata e uma tardia.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () F – V – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

4 Os sistemas de liberação de fármacos transdérmicos (TDDSs) são estratégias que facilitam a passagem dos IFAs através da pele, com o objetivo de atingir a circulação sanguínea, para exercer efeitos sistêmicos. No entanto, para ter sucesso terapêutico, precisam ser planejados seguindo algumas características básicas. Cite os seis aspectos estudados.

5 Existem muitas estratégias tecnológicas de liberação para formas farmacêuticas orais, como os sistemas matriciais, que são os mais estudados e colocados em prática para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. Explique, em poucas palavras, como ocorre a liberação de IFA no sistema matricial hidrofílico.

PRODUTOS ESTÉREIS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

1 INTRODUÇÃO

Acadêmico, neste tópico, abordaremos as preparações parenterais, as quais possuem, como principal característica, a esterilidade, ou seja, são livres de quaisquer microrganismos.

É provável que, quando você pensa em preparações estéreis, logo, vem em mente algum medicamento injetável, como uma penicilina. No entanto, você precisa saber que, aqui, além das soluções de pequeno volume, também enquadram-se as preparações oftálmicas e as soluções de grandes volumes, como os soros glicosados ou fisiológicos.

Outros produtos, que veremos neste tópico, são os produtos biológicos, que, na maioria das vezes, são injetáveis. Assim, eles precisam cumprir as boas práticas de fabricação de produtos estéreis. Entre os produtos biológicos, veremos as vacinas e os soros.

2 PRODUTOS ESTÉREIS

Produtos estéreis são todos aqueles que estão livres de microrganismos contaminantes. Entre os produtos estéreis, podem existir várias formas farmacêuticas, sendo as mais comuns as líquidas, como soluções e suspensões; semissólidas, como géis, cremes e pomadas (normalmente, de uso oftálmico); ou, ainda, sólidas, normalmente para a reconstituição em um líquido, também estéril, como os pós para injetáveis liofilizados. Entre os produtos estéreis, temos: preparações de grandes ou pequenos volumes; líquidos de limpeza de feridas, cortes cirúrgicos e soluções de diálise; e preparações biológicas, como vacinas, soros imunológicos e insulinas.

Vale lembrar que não somente as soluções injetáveis precisam ser estéreis, mas, também, as seringas e as agulhas empregadas. Além disso, o ponto de entrada deve ser desinfetado para reduzir a chance de transporte de bactérias da pele, para o sangue, pela agulha.



ESTUDOS FUTUROS

As preparações biológicas serão tratadas, ainda, neste tópico, no subtópico 3.

2.1 INJETÁVEIS

Os produtos injetáveis são preparações estéreis, livres de pirogênios, isto é, isentos de endotoxina bacteriana, destinados à administração parenteral. Pirogênios ou endotoxinas bacterianas são produtos metabólitos orgânicos originados de bactérias que podem causar febre e hipotensão em pacientes. Já o termo parenteral se refere à administração fora (*para*) do intestino (*enteron*) – administração diferente da oral, referindo-se, assim, à administração de injetáveis (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Normalmente, os produtos injetáveis são administrados por profissionais (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) e em locais específicos, como clínicas, ambulatórios ou hospitais. Entretanto, há alguns produtos que podem ser destinados à administração doméstica, como colírios, insulinas etc.

2.1.1 Tipos oficiais de injetáveis

De acordo com a *Farmacopeia Americana*, os injetáveis são divididos em cinco tipos gerais. Podem conter tampões, conservantes ou outros adjuvantes (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

- Injeção: preparações líquidas constituídas por soluções do fármaco (por exemplo, insulina injetável).
- Pó para injeção: pós que, com a adição de veículos adequados, geram soluções que se encontram em conformidade com as exigências referentes aos injetáveis (por exemplo, cefuroxima para injeção).
- Emulsão injetável: preparação líquida de um fármaco dissolvido ou disperso em um sistema emulsionado adequado (por exemplo, propofol).
- Suspensão injetável: preparação líquida de sólidos suspensos em um líquido adequado (por exemplo, suspensão de acetato de metilprednisolona).
- Pó para suspensão injetável: pós que, com a adição de veículos adequados, geram suspensões que estão em conformidade com as exigências referentes às suspensões injetáveis (por exemplo, imipenem e cilastatina para suspensão injetável).

A forma com que um fabricante prepara determinado medicamento para uso parenteral depende da natureza do fármaco e varia em relação às suas características físicas e químicas, e também de certas considerações terapêuticas. Por exemplo, se o fármaco é sensível à hidrólise, ele poderá ser fabricado em pó para reconstituição ou suspensão ou em um solvente que não aquoso.



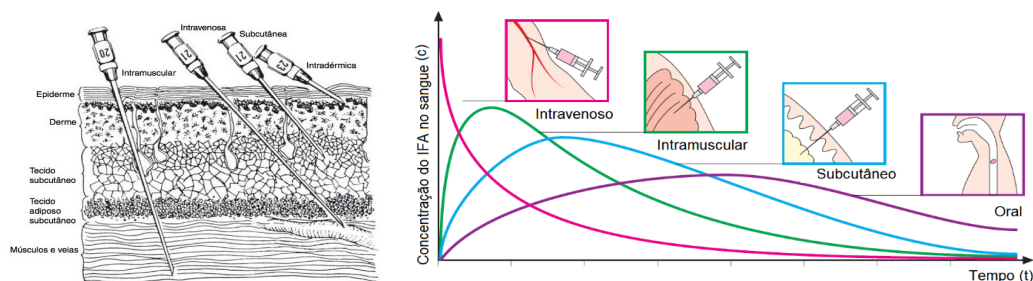
DICA

Consulte o *Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos*, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coloque, na busca, a palavra “injetável”, a qual aparece 11 vezes, e veja todos os tipos de preparações. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>.

2.1.2 Vias de administração de injetáveis

Os medicamentos podem ser injetados em quase todos os órgãos ou áreas do corpo, incluindo as articulações (intra-articular), as zonas que contêm líquidos nas articulações (intrassinovial), a coluna vertebral (intraespinal), fluido espinal (intratecal), as artérias (intra-arterial) e em emergências, até mesmo no coração (intracardiaca). Entretanto, a maioria das injeções é aplicada nas veias (intravenosa, IV), nos músculos (intramuscular – IM), na pele (intradérmica – ID –, intracutânea) ou sob a pele (subcutânea – SC –, sub-Q, SQ, hipodérmica) (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

FIGURA 10 – LOCAIS DE ADMINISTRAÇÃO E EVOLUÇÃO TEMPORAL DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 436); adaptada de Lüllmann *et al.* (2008)

A via intravenosa (IV) proporciona ação rápida em comparação com outras vias de administração, e, como a absorção do fármaco não constitui um problema, concentrações sanguíneas ótimas podem ser alcançadas com exatidão e imediatismo impossíveis de se obter por outras vias. Em emergências, a administração IV de um medicamento pode ser o procedimento responsável pela preservação da vida, devido à colocação diretamente na circulação e à sua ação imediata. No entanto, tal via possui, como aspecto negativo, a possível formação de trombos e êmbolos medicamentosos se mal aplicada e a não recuperação do medicamento após ser administrado por via IV. No caso de reações adversas, não é possível removê-lo facilmente da circulação, como pela indução de vômito após a administração oral do mesmo fármaco. Além disso, a dose IV difere muito da dose oral, principalmente pelos efeitos de primeira passagem. Assim, é necessário muito cuidado para prevenir a superdosagem ou subdosagem.

Soluções de pequenos e grandes volumes, por exemplo, de 1.000 mL, podem ser administradas por via IV. Essas soluções poderão conter substâncias como nutrientes (como nutrição parenteral), expansores do volume plasmático, eletrólitos, aminoácidos e outros agentes terapêuticos.

Os medicamentos administrados pela via IV, em geral, são apresentados na forma de soluções aquosas; devem misturar-se com a circulação sanguínea e não devem precipitar. A ocorrência de precipitado pode provocar a oclusão dos microcapilares pulmonares e o bloqueio do fluxo sanguíneo, levando a eventos como a embolia. Emulsões lipídicas IVs também são aceitas, porém são administradas por uma veia periférica ou por infusão venosa central.

A via intramuscular (IM) proporciona efeitos menos rápidos, porém mais duradouros que aqueles obtidos por administração IV. Soluções aquosas, oleosas ou suspensões podem ser administradas pela via IM. No entanto, dependendo do tipo de preparação, a velocidade de absorção pode variar muito. Fármacos em solução são mais rapidamente absorvidos que os em suspensão, e preparações aquosas são mais rapidamente absorvidas que as em preparações oleosas. O tipo físico da preparação empregada baseia-se nas propriedades do fármaco e nos objetivos terapêuticos desejados.

Para administração IM em bebês e crianças, utilizam-se os músculos mediais da coxa e, quando acima de 2 anos de idade, o músculo deltoide. Já em adultos, recomenda-se a aplicação na região glútea (de, no máximo, 5 mL) e no músculo deltoide do braço (volume de 2 mL). Perceba que esta via tem o inconveniente de limitação do volume de medicamento que pode ser administrado.

A via subcutânea (SC) pode ser utilizada para a injeção de pequenas quantidades de medicamento. O volume máximo recomendado de medicamento administrado por essa via é de 1,3 mL, pois volumes superiores a 2 mL produzem uma pressão dolorosa. A injeção de um medicamento sob a superfície da pele é feita nos tecidos intersticiais frouxos da parte superior do braço, na coxa anterior ou no abdome inferior. O local da injeção é alternado quando as aplicações são frequentes, como no caso das injeções diárias de insulina.

Várias substâncias podem ser injetadas no cório, a camada mais vascularizada da pele, situada logo abaixo da epiderme, a qual é chamada de via intradérmica. Essas substâncias incluem agentes para diagnóstico, dessensibilização ou imunização. O local habitual para injeção intradérmica é a face anterior do antebraço. Em geral, somente 0,1 mL pode ser administrado dessa maneira.

2.2 SOLVENTES E VEÍCULOS ESTÉREIS

A água para injetáveis (API) é, provavelmente, o solvente mais utilizado na produção de produtos farmacêuticos parenterais de pequeno e grande volume, na fabricação de princípios ativos de uso parenteral, de produtos estéreis, demais produtos que requeiram o controle de endotoxinas e não são submetidos à etapa posterior de remoção, bem como na limpeza e preparação de processos, equipamentos e componentes que entram em contato com as formas parenterais na produção de fármacos. Aqui, também está compreendida a água esterilizada para injeção e a água estéril, que são embaladas em frasco hermético e esterilizadas por tratamento de calor.

O sistema de obtenção, distribuição e armazenamento da água deve ser validado e apropriado, de maneira a impedir a contaminação microbiana e a formação de endotoxinas bacterianas. O controle será mais rigoroso quando a aplicação for para injetáveis que não permitem a ocorrência de contaminação microbiana nem de endotoxinas.

A adição de um ou mais agentes antimicrobianos, normalmente o álcool benzílico, à água purificada estéril origina a água bacteriostática estéril, que é empregada como diluente de algumas preparações parenterais, embaladas em doses individuais. Nos Estados Unidos, é obrigatória a rotulagem da declaração: “Não usar em neonatos”, devido à ocorrência de problemas com recém-nascidos e à toxicidade ao agente bacteriostático.

A água para injetáveis deve atender aos ensaios físico-químicos preconizados para a água purificada, além dos testes de contagem total de bactérias < 10 UFC/100 mL, esterilidade, particulados e de endotoxinas bacterianas, cujo valor máximo é de 0,25 UI de endotoxina/mL. Os principais parâmetros de qualidade e sugestões de aplicações são registrados no Quadro 3 (BRASIL, 2010).

QUADRO 3 – ÁGUA PARA INJETÁVEIS E PARÂMETROS DE QUALIDADE

Características	Parâmetros críticos sugeridos	Exemplos de aplicação
Água purificada por destilação ou processo similar.	Atende aos requisitos químicos da água purificada e exige controle de endotoxinas, partículas e esterilidade, contagem microbiológica < 100U FC/100 mL. Endotoxinas < 0,25 UI de endotoxinas/mL. COT < 0,50 mg/mL.	Como veículo ou solvente de injetáveis, fabricação de princípios ativos de uso parenteral, lavagem final de equipamentos, tubulação e recipientes usados em preparações parenterais. Usada como diluente de preparações parenterais.

FONTE: Brasil (2010, p. 394)

A injeção de cloreto de sódio é uma solução isotônica estéril de cloreto de sódio em água para injeção. Não contém agente antimicrobiano, mas possui íons sódio e cloreto na concentração aproximada de 154 mEq de cada por litro. A solução pode ser usada como veículo estéril na preparação de soluções ou suspensões de fármacos para administração parenteral, lavagens de catéteres ou linhas IVs para mantê-los desobstruídos.



DICA

A unidade de medida miliequivalente (mEq) é utilizada para definir o número de equivalentes (Eq) de soluto contido em 1 litro de solução ou o número de miliequivalentes (mEq) contido em 1 mililitro de solução. O livro *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos* ensina como proceder ao cálculo de mEq (p. 447) ou você pode consultar a tabela de correspondência para mEq, disponível em: <http://twixar.me/NmMm>. Ainda no livro supracitado, você pode aprofundar seus conhecimentos sobre os cálculos de osmolalidade e tonicidade (p. 446).

A injeção de cloreto de sódio bacteriostática é uma solução isotônica estéril de cloreto de sódio em água para injeção. Contém um ou mais agentes antimicrobianos adequados que devem ser especificados no rótulo. O cloreto de sódio 0,9% a torna isotônica. Quando utilizada, deve-se tomar cuidado para assegurar a compatibilidade do IFA com o(s) conservante(s), bem como com o cloreto de sódio.

A solução de Ringer é uma solução estéril de cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio em água para injeção. As três substâncias estão presentes em concentrações semelhantes àsquelas dos fluidos fisiológicos. Essa solução é empregada como veículo para outros medicamentos ou isolada como repositora de eletrólitos e expansora do volume plasmático. A solução de Ringer lactato apresenta quantidades diferentes dos três sais da solução de Ringer, contendo, ainda, lactato de sódio. É utilizada na reposição de fluido e eletrólitos e como alcalinizante sistêmico.

A solução injetável de glicose, também chamada de soro glicosado, na concentração de 5%, é indicada como fonte de água, calorias, diurese osmótica, em casos de desidratação, nas hipoglicemias e como veículo para diluição de medicamentos compatíveis. Não é recomendada para pacientes diabéticos.

2.3 PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS

Preparações oftálmicas são preparações farmacêuticas aplicadas topicamente nos olhos para tratar condições superficiais ou intraoculares, incluindo infecções bacterianas, fúngicas e virais dos olhos ou pálpebras; conjuntivites alérgicas ou infecciosas; inflamações; pressão intraocular elevada ou glaucoma; e síndrome do olho seco decorrente da produção inadequada de fluidos oculares. Devido à capacidade limitada do olho em reter preparações líquidas e semissólidas, as aplicações tópicas oculares devem ser administradas em diminutas quantidades, na forma de soluções (gotas) e semissólidos (pomadas e géis com aplicação de uma fina camada na margem da pálpebra). Volumes maiores de preparações líquidas serão usados para enxaguar ou lavar o olho (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Uma única gota de uma solução ou suspensão oftálmica terá 50 μL (tendo como base 20 gotas/mL) e, considerando o volume normal de fluido lacrimal contido no saco conjuntival do olho de 7 a 8 μL , pode-se afirmar que a maioria do líquido administrado é perdida. Além da ínfima quantidade que fica atuando no olho, há que considerar o diminuto tempo de permanência desse produto agindo na região ocular, o que requer a instilação repetida da dose. Para diminuir a frequência da dose, aumentar o tempo de retenção e aumentar a biodisponibilidade, recorre-se a formulações que sejam capazes de aumentar o contato corneal, como géis, pomadas, suspensões lipossomadas e carreadores poliméricos de IFAs (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

2.3.1 Exigências farmacêuticas

As preparações farmacêuticas de uso oftálmico requerem condições especiais de esterilidade, conservação, isotonicidade, tamponamento, viscosidade, biodisponibilidade e acondicionamento (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

- Esterilidade e conservação

Produtos oftálmicos devem ser esterilizados para uso seguro. Embora seja preferível esterilizar preparações oftálmicas em sua embalagem final em autoclave a 121 °C por 15 minutos, esse método, algumas vezes, é inviável devido à instabilidade térmica da formulação. Como alternativa, filtros bacterianos podem ser usados. Apesar de esses filtros funcionarem com alto grau de eficiência, eles não se mostram tão confiáveis como a autoclave. Um fato importante é que o filtro irá remover, além dos microrganismos, outros tipos de partículas, como poeiras e fibras. No entanto, qualquer que seja o método escolhido, faz-se necessária sua validação.

FIGURA 11 - EXEMPLOS DE FILTROS ESTERILIZANTES



Fonte: Allen, Popovich e Ansel (2013, p. 539)



NOTA

Validação de um método ou processo é um mecanismo utilizado para assegurar que um processo implementado seja capaz de atender a determinadas especificações.

Com exceção dos colírios utilizados durante uma cirurgia ou no tratamento de traumatismos oculares, são adicionados conservantes aos colírios para que, após abertos, mantenham sua esterilidade. Os conservantes precisam ser estáveis e compatíveis com os demais componentes da formulação e embalagem. Entre os conservantes antimicrobianos usados em soluções e suspensões oftálmicas (e suas concentrações efetivas), encontram-se: o cloreto de benzalcônio (0,004 a 0,01%); o cloreto de benzetônio (0,01%); o clorobutanol (0,5% – não pode ser autoclavado); o acetato de fenilmercúrio (0,004%); o nitrato de fenilmercúrio (0,004%); e o tiomersal (0,005 a 0,01%). Por vezes, é necessário utilizar associações de conservantes para diminuir a concentração de cada um e aumentar a eficiência conservante, principalmente contra a maioria das cepas de *Pseudomonas*.

- Isotonicidade

Os fluídos corporais, incluindo o sangue e a lágrima, apresentam pressão osmótica correspondente à da solução de cloreto de sódio 0,9%. Assim, uma solução de cloreto de sódio 0,9% é dita isosmótica ou isotônica, ou com uma pressão osmótica igual aos fluidos fisiológicos.

INTERESSANTE

As soluções que apresentam pressão osmótica menor que os fluídos corporais ou que uma solução de cloreto de sódio 0,9% são, frequentemente, chamadas de hipotônicas, enquanto aquelas exibindo maior pressão osmótica são chamadas de hipertônicas. Teoricamente, uma solução hipertônica adicionada a um sistema biológico tende a retirar a água dos tecidos corporais, na tentativa de diluir e estabelecer uma concentração de equilíbrio. Na corrente sanguínea, uma injeção hipertônica pode causar murchamento (contração) das células sanguíneas; no olho, a solução pode retirar a água em direção ao local da aplicação. Contrariamente, uma solução hipotônica pode induzir à hemólise dos eritrócitos ou à passagem de água do sítio de uma aplicação oftálmica através dos tecidos do olho.



Os limites aceitáveis de tonicidade de uma solução oftálmica, em termos de cloreto de sódio ou seu equivalente osmótico, variam de 0,6 a 2% sem desconforto acentuado ao olho. O cloreto de sódio não precisa ser usado para o restabelecimento da pressão osmótica da solução. O ácido bórico, na concentração de 1,9%, produz a mesma pressão osmótica que o cloreto de sódio 0,9%. Todos os solutos de uma solução oftálmica, incluindo as substâncias ativas e adjuvantes, contribuem para a pressão osmótica da solução. A pressão osmótica depende do número de partículas dissolvidas, substâncias que se dissociam e exercem um efeito que aumenta com o grau de dissociação; quanto maior a dissociação, menor a quantidade necessária para produzir determinada pressão osmótica. Portanto, para produzir uma preparação oftálmica, faz-se necessário calcular considerando todos os componentes, a isotonicidade.

- Tamponamento

O pH da lágrima, normalmente, é cerca de 7,4, mas varia, sendo mais ácido em usuários de lentes de contato. A lágrima, por si só, tem alguma capacidade tamponante. A introdução de uma solução medicamentosa nos olhos estimula o fluxo de lágrimas, na tentativa de neutralizar qualquer excesso básico ou ácido administrado. A maioria dos fármacos de uso oftálmico é fracamente ácida e tem capacidade tamponante fraca. Normalmente, a ação tamponante das lágrimas neutraliza a solução oftálmica, evitando desconforto acentuado. O olho parece tolerar maiores desvios do pH fisiológico para valores de maior alcalinidade (e menos desconforto) do que em direção à faixa de pH ácido. Para o conforto máximo, uma solução oftálmica deve ter o mesmo pH que a lágrima, porém isso nem sempre é possível, pois o pH de uma preparação oftálmica será ajustado e tamponado por uma ou mais das seguintes razões: maior conforto para o olho, aumentar a estabilidade da preparação, aumentar a solubilidade aquosa do fármaco, melhorar a biodisponibilidade (por exemplo: favorecendo espécies moleculares não ionizadas) e elevar, ao máximo, a eficácia do conservante.

- Viscosidade e agentes espessantes

A viscosidade é uma propriedade presente em sistemas fluidos; trata-se da resistência desse fluido ao escoamento. A viscosidade de um fluido poderá ser dada em relação à viscosidade da água a 20 °C (material de referência), então, é chamada de viscosidade relativa, caso não seja comparada com a viscosidade da água, teremos a viscosidade absoluta, ambas utilizarão a unidade de medida poise ou centipoise (P ou cP). Ainda, é possível determinar a viscosidade cinemática, que é dada na unidade de medida stokes e centistokes (1 stoke igual a 100 centistokes).

$$\text{Viscosidade cinemática} = \frac{\text{Viscosidade absoluta}}{\text{Densidade}}$$

É fundamental verificar a temperatura do fluido no qual deseja fazer a medição de viscosidade, uma vez que pode ser influenciada por aumento ou redução da temperatura.

DICA

Leia, na Farmacopeia Brasileira (2010, p. 87), detalhes sobre como determinar a viscosidade dos diversos fluidos.



A metilcelulose ou outros agentes espessantes, como hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico, são, frequentemente, usados para aumentar a viscosidade das soluções oftálmicas e, conseqüentemente, o tempo de contato do medicamento com os tecidos e a eficácia terapêutica. A viscosidade ótima de soluções oftálmicas encontra-se na faixa de 15 a 25 cP.

- Biodisponibilidade ocular

Fatores fisiológicos que afetam a biodisponibilidade ocular de um fármaco incluem ligação às proteínas, metabolismo do fármaco e drenagem lacrimal. A córnea atua como uma barreira, contendo camadas lipofílica e hidrofílica, e é mais permeável a substâncias ativas com características lipofílicas e hidrofílicas.

Suspensões oftálmicas, géis e pomadas misturam-se com menor facilidade ao fluido lacrimal que soluções de baixa viscosidade, permanecendo, assim, por um período maior no saco conjuntival e intensificando a atividade do fármaco.

- Acondicionamento

A maioria das preparações oftálmicas é acondicionada em embalagens plásticas moles com conta-gotas fixo. Esse tipo de embalagem é preferido para facilitar a administração e proteger o produto de contaminação externa. Soluções e suspensões oftálmicas são acondicionadas em embalagens contendo 2, 2,5, 5, 10, 15 e 30 mL de produto.

3 PRODUTOS BIOLÓGICOS

De acordo com o *Code of Federal Regulations*, um produto biológico é qualquer vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina ou produto análogo empregado na prevenção, no tratamento ou na cura de doenças em seres humanos. O *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACTP) chama os agentes imunizantes de imunobiológicos. De maneira abrangente, um produto biológico é uma substância produzida a partir de uma fonte viva; produtos biológicos incluem antibióticos, hormônios e vitaminas, entre outros.

3.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Os medicamentos biológicos são produtos farmacêuticos, cujos princípios ativos são produzidos por organismos vivos. Em contraste com a maior parte dos medicamentos sintéticos, os biológicos possuem moléculas mais complexas, muitas vezes difíceis de serem completamente caracterizadas pelos métodos analíticos convencionais. Em sua maioria, são macromoléculas proteicas, com estruturas tridimensionais enoveladas (NETO, 2020).

Na produção de medicamentos biológicos, há uma grande preocupação devido à heterogeneidade própria, sendo necessários cerca de 250 testes de qualidade no seu processo de fabricação em comparação com cerca de 50 testes para medicamentos sintéticos. Isso ocorre porque existe uma grande possibilidade de variações estruturais entre os medicamentos biológicos, que também podem ser observadas entre diferentes lotes de um mesmo produto manufaturado por um mesmo fabricante, o que representa impacto para segurança, regulação e comercialização.

Devido à complexidade inerente aos medicamentos biológicos, o conceito de medicamento genérico não se aplica a eles (após quebra da patente). As moléculas não são idênticas e a equivalência terapêutica dos produtos não pode ser comprovada somente por estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, como é feito com os medicamentos genéricos.

Mundialmente, vêm surgindo diversos termos para nomear as cópias dos medicamentos biológicos, incluindo “biofarmacêuticos similares”, “biogênicos”, entre outros, porém esses termos geraram problemas de terminologia no contexto global. Atualmente, o termo mais utilizado, porém não adotado pela Anvisa, é “biossimilares”,

que são definidos por consenso mundial como: produtos biológicos, aprovados por uma via regulatória abreviada, na qual é requerida a demonstração de alta similaridade com o produto biológico inovador, mediante o exercício de comparabilidade. Por serem produzidos por organismos vivos, podem apresentar algumas pequenas diferenças dos medicamentos de referência, porém essas diferenças não podem ser clinicamente significativas. Em suma, deverá demonstrar alta similaridade com o medicamento biológico de referência em termos de estrutura química, atividade biológica e perfil de eficácia, segurança e imunogenicidade, baseado em estudos abrangentes de comparabilidade (NETO, 2020).

Outro ponto a ser observado são as variações de exigências (alguns mais rígidos, outros nem tanto) entre as agências regulatórias de medicamentos do mundo todo, em relação ao nível de semelhança que deve ser alcançado entre as cópias e seus respectivos medicamentos comparadores, para que o produto seja aprovado. Em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes, a fim de fornecer normas e padrões aceitos globalmente, para a avaliação e a garantia da qualidade, segurança e eficácia desses produtos.

No Brasil, a primeira resolução, emitida pela Anvisa, que tratou dos requisitos para registro de produtos biológicos foi a Resolução RDC nº 80, de 18 de março de 2002, seguida pela RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005, e depois pela RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, em vigor atualmente. Em 2011, a Anvisa publicou a RDC nº 49, de 20 de setembro, a qual dispõe sobre os requisitos para a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos.

Há uma ampla gama de medicamentos biológicos, tais como: insulina e hormônio do crescimento (hormônios); anticorpos monoclonais; hemoderivados; interferon beta (imunomoduladores); enzimas; vacinas e soros (imunobiológicos).

3.2 BIOTECNOLÓGICOS

O termo biotecnologia abrange qualquer técnica que utilize organismos vivos na produção ou modificação de produtos. A biotecnologia atual compreende o uso de cultura de tecidos, células vivas ou enzimas celulares para a obtenção de um produto específico. As tecnologias de DNAr e de anticorpos monoclonais (AcM) oferecem excelentes oportunidades para o desenvolvimento de novos medicamentos e de estratégias para o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de doenças. A revolução na biotecnologia é o resultado de pesquisas avançadas nas áreas de química intracelular, biologia molecular, tecnologia do DNAr, farmacogenômica e imunofarmacologia.



A farmacogenômica consiste na aplicação da tecnologia genômica para identificar os genes responsáveis pela variabilidade genética em respostas individuais aos medicamentos. É uma disciplina emergente da farmacogenética, que procura descrever a base genética envolvida nas diferenças interindividuais quanto à eficiência e toxicidade de fármacos, usando abordagens genômicas para identificar genes que comandam uma resposta individual a medicamentos específicos.

Os primeiros fármacos biotecnológicos eram de natureza proteica, porém, atualmente, têm sido desenvolvidos fármacos biotecnológicos a partir de moléculas menores, que permitem determinar como as proteínas atuam. Os fármacos biotecnológicos são marcados por serem peptídeos fisiológicos ou não fisiológicos ou, ainda, novos produtos biotecnológicos. Os fisiológicos podem, conforme seu uso, ser classificados em: terapia de substituição, que incluem os fatores de coagulação, insulina, hormônio do crescimento e eritropoetina; ou para fins terapêuticos, em concentrações não fisiológicas que juntam interferons, citocinas, ativadores de plasminogênio tecidual e uroquinase. Entre os peptídeos não fisiológicos, existem as mutações dos peptídeos fisiológicos, tais como vacinas, agentes trombolíticos e antitrombóticos.

Alguns fármacos biotecnológicos que estão incluídos em classes principais são:

- Anticoagulantes: a lepirudina (Refludan) (DNAr) é indicada para a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) e doenças tromboembólicas correlacionadas, para prevenir complicações tromboembólicas posteriores. Trata-se de uma hirudina recombinante derivada de leveduras. A hirudina natural é produzida em pequenas quantidades pela sanguessuga *Hirudo medicinalis*. A lepirudina biossintética é idêntica à natural, exceto pela substituição de uma molécula de leucina por isoleucina no grupo N-terminal e pela ausência de um grupo sulfato na posição 63 da molécula de tirosina.
- Fármacos antissenso: o fomivirsén sódico (Vitravene) injetável é utilizado para o tratamento local do citomegalovírus (CMV) em pacientes com síndrome da imunodeficiência humana (aids) que são intolerantes ou têm contraindicação a outros tratamentos da retinite por CMV. O efavirenz (Sustiva) é um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo e o primeiro fármaco antivírus da imunodeficiência humana (HIV) a ser aprovado pela FDA em dose única diária, em combinação com outros medicamentos anti-HIV. Testes clínicos demonstraram que o efavirenz reduz o RNA viral no plasma para níveis inferiores aos quantificáveis na maioria dos indivíduos infectados pelo HIV-1 que nunca receberam um antiviral e foram tratados com associações de dois, três ou quatro fármacos.

- Fatores de coagulação: o fator anti-hemofílico recombinante (FAHr) (Kogenate, Recombinate) é indicado para o tratamento da hemofilia A clássica, na qual existe deficiência comprovada da atividade do fator de coagulação plasmático (fator VIII). O FAHr humano consiste em um concentrado estéril, livre de pirogênios, apresentando atividade biológica e farmacocinética comparável àquela do fator anti-hemofílico (FAH) derivado do plasma. O FAHr contém albumina como estabilizante, assim como traços de proteínas bovina, de camundongo e de hamster. Esses novos produtos são obtidos modificando células de hamsters de modo que elas produzam uma versão altamente purificada do fator FAH VIII. Fator recombinante VIII (ReFacto) é indicado para controle e prevenção de episódios hemorrágicos e na profilaxia cirúrgica, para reduzir a frequência de hemorragias espontâneas. Esse produto é o único contendo fator VIII indicado para a profilaxia de rotina de curta duração.
- Fatores estimuladores de colônias (do inglês, *colony-stimulating factors* – CSFs): são quatro glicoproteínas reguladoras que se ligam a receptores de superfície específicos e controlam a proliferação e a diferenciação das células da medula em macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, plaquetas ou eritrócitos. Esses CSFs recombinantes humanos têm amplo potencial de utilização na oncologia (por exemplo, leucopenia induzida por quimioterapia), em doenças hereditárias (por exemplo, neutropenia congênita) e condições infecciosas (por exemplo, aids). Pacientes com quantidades baixas de CSFs endógenos são propensos a desenvolver infecções secundárias, devido à diminuição da resistência associada a algumas formas de câncer ou, mais comumente, à supressão da função da medula após quimioterapia mielotóxica.
- Existe também o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) (Filgrastim), produzido pela tecnologia do DNAr, medicamento que estimula a produção de neutrófilos na medula óssea. Foi aprovado para neutropenia decorrente de quimioterapia, sendo indicado (com o objetivo de diminuir a incidência de infecções manifestadas pela neutropenia febril) para pacientes com doença maligna não mielóide que recebem medicamentos antitumoral mielossupressores e apresentam neutropenia grave com febre. Esse medicamento também é usado como adjuvante da quimioterapia mielossupressora, para ajudar na recuperação dos neutrófilos após o tratamento e reduzir o risco de infecção grave. O filgrastim foi revestido com uma molécula de monometoxipoli(etileno)glicol (PEG) 20 kD em seu resíduo N-terminal da metionina, resultando no Pegfilgrastim (Neulasta). A peguilação do filgrastim prolonga significativamente o tempo de meia-vida do fármaco (de 5 a 20 vezes). Ele foi aprovado como fármacos antitumorais mielossupressores para diminuir a incidência de infecção e febre neutropênica em pacientes com doença maligna não mielóide. O Sargramostim é um CSF de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) recombinante humano produzido pela tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*). O GM-CSF é um fator de crescimento que estimula a proliferação e a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas (precursoras) em neutrófilos e monócitos. É uma glicoproteína composta por 127 aminoácidos. A sequência do GM-CSFr difere do GM-CSF humano natural na posição 23, onde a leucina é substituída.

- Eritropoietinas: é uma glicoproteína que contém ácido siálico e aumenta a eritropoiese, estimulando a formação de pró-eritroblastos e a liberação de reticulócitos da medula óssea. É secretada pelos rins, em resposta à hipoxia, e é transportada para a medula óssea no plasma. Assemelha-se mais a um hormônio endócrino que a qualquer citocina. Entre as eritropoietinas, temos: a epoetina alfa, darbepoetina alfa e drotrecogina alfa (ativada). A epoetina alfa (Epogen, Procrit), que é uma glicoproteína produzida pela tecnologia do DNAr que contém 165 aminoácidos em uma sequência idêntica àquela da eritropoietina humana endógena, também afetará a liberação de reticulócitos da medula óssea para a corrente sanguínea, onde amadurecem e se transformam em eritrócitos. A epoetina alfa foi aprovada para anemia decorrente de quimioterapia para o câncer, diálise crônica e terapia com zidovudina (AZT). A darbepoetina alfa (Aranesp), uma proteína recombinante eritropoiética, foi aprovada, primeiramente, para o tratamento da anemia associada com doença renal crônica ou insuficiência renal crônica (IRC). Hoje, ela é aprovada para o tratamento da anemia causada pela quimioterapia em pacientes com doenças malignas não mieloides. A drotrecogina alfa (ativada) (Xigris) é uma proteína C ativada (PCA) humana recombinante. Produzida naturalmente no fígado, a proteína é convertida em PCA por meio da interação com o complexo trombina-trombomodulina. A PCA apresenta atividade antitrombótica por meio da inibição dos fatores Va e VIIIa.
- Inibidores de fusão: a Enfuvirtida (Fuzeon) (conhecida como T-20) é indicada apenas para pacientes com mais de 6 anos que tenham usado outras terapias anti-HIV e que apresentem evidências de replicação viral, apesar do uso da terapia antirretroviral.
- Fatores de crescimento: atuam aumentando a proliferação das células que, se forem oriundas de plaquetas endógenas, repararão as lesões e formarão tecido de granulação. A Becaplermina é um fator de crescimento humano recombinante derivado de plaquetas (PDGF), usado no tratamento adjuvante tópico da úlcera diabética.
- Hormônio do crescimento humano: o Somatrem (Protropina) é um polipeptídeo biossintético de cadeia simples com 192 aminoácidos, tem um aminoácido (metionina) a mais que o hormônio de crescimento (GH) humano natural, é produzido pela tecnologia do DNAr em *Escherichia coli*. A somatropina recombinante (1-lumatrope) é produzida biossinteticamente por outro processo de DNAr e tem uma sequência de aminoácidos idêntica à do GH humano (191 aminoácidos).
- Interferons: a palavra é originária de "interferir na transmissão da infecção", não por atuar no hospedeiro (vírus), mas por tornar o hospedeiro resistente à transmissão (viral nos primeiros estudos). Os interferons são parte de uma grande rede reguladora da imunidade no organismo, que inclui linfocinas, monocinas, fatores de crescimento e hormônios peptídicos. São classificados em dois tipos: tipo I (alfa e beta), no qual o mesmo receptor molecular é compartilhado, e tipo II (gama ou imune), que tem um receptor diferente.
- Interleucinas: são substâncias reguladoras-chave do sistema imune, promovendo uma reação em cadeia que intensifica a resposta imunológica. Há a interleucina-1 (IL-1), substância secretada principalmente pelo monócito-macrófago que ativa as células T e B, e a interleucina-2 (IL-2), secretada pelas células T que auxilia no crescimento e na diferenciação das células T e B. Existe um total de 14 interleucinas conhecidas.

- Anticorpos Monoclonais (AcMs): inicialmente utilizados para fins de diagnóstico, hoje, são elementos purificados, produzidos por uma única fonte ou por um clone de células, que são modificados por meio da engenharia genética para reconhecer e se ligar a um único antígeno específico. Assim, quando administrados, os AcMs visam à célula ou à proteína, em particular, que tenha uma característica antigênica específica correspondente. Podem ser ligados a um fármaco, um isótopo radiativo ou uma toxina, o que “levará” estes itens a atingir os tecidos ou células-alvo com grande precisão.

3.3 IMUNOBiolÓGICOS

A provisão de imunidade, por meio do uso de produtos biológicos, é chamada de imunização. Vacinação é o termo mais frequentemente utilizado e se refere ao uso de um produto biológico (a vacina) para desenvolver imunidade ativa em um indivíduo. Existem duas principais categorias de imunidade: a natural (inata ou nativa) e a adquirida (ativa ou passiva). A seguir, falaremos, rapidamente, da segunda.

A imunidade adquirida ativa é uma resposta do organismo a substâncias antigênicas. Isso pode ocorrer de modo natural, como por infecção (imunidade ativa adquirida naturalmente), ou pode desenvolver-se em resposta à administração de uma vacina específica ou toxoide (imunidade ativa adquirida artificialmente). Em ambas, o organismo constrói suas próprias defesas em resposta ao antígeno.

As vacinas são administradas por sua ação profilática para desenvolver imunidade ativa adquirida. Elas podem conter microrganismos atenuados vivos (enfraquecidos), mortos ou frações deles, já os toxoides são toxinas bacterianas modificadas e detoxificadas (passam a ser atóxicas) com aquecimento moderado e tratamento químico, porém permanecem com a propriedade de provocar a produção de anticorpos.

Uma vacina composta de bactérias ou vírus inteiros mortos ou subestruturas deles são conhecidas como vacinas inativadas. Vacinas que contêm microrganismos vivos, mas bastante enfraquecidos, são vacinas atenuadas (não recomendada a administração em indivíduos imunocomprometidos).

A imunidade adquirida passiva ocorre por introdução de imunoglobulinas produzidas em outro indivíduo (humano ou animal) no hospedeiro, que não está envolvido na produção delas. Vários produtos biológicos contendo imunoglobulinas fornecem imunidade passiva. De forma similar à imunidade adquirida ativa, a imunidade adquirida passiva pode ser classificada como natural ou artificial.

A imunidade passiva adquirida naturalmente ocorre por transmissão através da placenta de imunoglobulinas gama (IgG) da mãe para o feto, enquanto, na artificial, estão os soros imunológicos homólogo e heterólogo (oriundo de humano e animais, respectivamente) para o tratamento de picada de cobra e aranhas. A imunidade passiva adquirida fornecida por imunoglobulinas não é muito durável (aproximadamente 1 a 2 semanas), e sua função é ligar-se ao patógeno, quando necessário; posteriormente, quando não é mais requerida para fins imunológicos, é metabolizada no organismo. Sua característica importante é oferecer proteção ao paciente suscetível durante um período crítico de exposição.



DICA

Para saber mais sobre Programa Nacional de Imunizações no Ministério da Saúde, acesse: <http://twixar.me/MmMm>.

LEITURA COMPLEMENTAR



BD, XR, SR, ER

QUAL O SIGNIFICADO DAS SIGLAS NOS NOMES DOS MEDICAMENTOS?

Karin Juliana Bitencourt Zaros

A informação sobre medicamentos envolve várias características técnicas, como é o caso das formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens. A falta de padronização de nomenclaturas e conceitos relacionados a essas características dificulta a classificação correta dos medicamentos e o entendimento comum.

Siglas e também outras nomenclaturas, como BD, LA, XL, XR, Patch, Elipta®, podem estar presentes ao lado dos nomes comerciais de alguns medicamentos. O principal objetivo da presença das siglas ou nomenclaturas é a diferenciação entre os produtos que apresentam o mesmo nome comercial. Devido à grande variedade de nomes, muitas dúvidas podem surgir na hora da dispensação dos produtos, o que torna importante o conhecimento sobre esse assunto.

Para entender o significado de algumas das siglas ou nomenclaturas, é necessário saber mais sobre sistemas de liberação de fármacos e outros conceitos que serão apresentados nos tópicos a seguir.

Este material foi elaborado com a finalidade de melhorar a qualidade durante a dispensação de medicamentos. Entretanto, por conta da grande variedade de produtos disponíveis no mercado, não foi possível a apresentação de todos eles.

FORMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Em contraste com as formas convencionais de liberação imediata de fármacos, produtos de liberação modificada provêm tanto liberação retardada como liberação prolongada do fármaco.

A maioria dos produtos com liberação modificada são comprimidos ou cápsulas administradas oralmente, porém outras formas de liberação modificada e outros sistemas de liberação de fármacos podem ser descritos, incluindo produtos oculares, parenterais, intradérmicos e vaginais. Adesivos transdérmicos também fornecem taxas controladas de liberação dos fármacos. Alguns exemplos de siglas/nomenclaturas de medicamentos que apresentam liberação modificada são apresentados na Tabela 1.

LIBERAÇÃO PROLONGADA

Produtos com liberação prolongada são projetados para liberar a medicação de uma maneira controlada, numa taxa, duração e local de alcance predeterminados, além de manter os níveis sanguíneos terapêuticos do fármaco. Isso permite uma redução na frequência de dose, quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação imediata. Dessa forma, o paciente tende a concordar com o tratamento, pois há maior conveniência na administração.

O controle da taxa de liberação elimina as flutuações séricas do fármaco, reduzindo o risco de reações adversas causadas por níveis sanguíneos fora da faixa terapêutica. Algumas desvantagens são perda da flexibilidade em ajustar a dosagem do fármaco e/ou regime, e risco de liberação repentina e total do fármaco, devido à falha da tecnologia.

LIBERAÇÃO RETARDADA

É um tipo de liberação modificada que apresenta uma liberação retardada do princípio ativo. Produtos de liberação retardada possuem um revestimento entérico, fazendo com que, durante a passagem pelo estômago, o fármaco permaneça inalterado, liberando a medicação somente no trato intestinal. Revestimentos entéricos são utilizados para proteger a substância da destruição pelos fluidos gástricos, reduzir a irritação estomacal causada por certos fármacos ou para facilitar o trânsito gastrointestinal de fármacos que são mais bem absorvidos no intestino.

O revestimento entérico pode ser: pH-dependente, quando o medicamento é deteriorado em um ambiente menos ácido do intestino; tempo-dependente, sendo deteriorado pela umidade ao longo do tempo durante o trânsito gastrointestinal; ou enzima-dependente, deteriorado como resultado da ação de hidrólise de enzimas intestinais.

AÇÃO REPETIDA (DUPLA)

Formas de ação repetida, usualmente, contêm duas doses de fármaco: uma para liberação imediata e a segunda para liberação retardada.

LIBERAÇÃO DIRECIONADA

Liberação direta do fármaco, a fim de isolar ou concentrar o medicamento em uma região corporal ou tecido específicos para absorção e ação do fármaco.

TABELA 1. SIGLAS/NOMENCLATURAS DE MEDICAMENTOS QUE APRESENTAM LIBERAÇÃO MODIFICADA

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	SIGNIFICADO
Tegretol® CR (Novartis)	Carbamazepina	C ontrolled R elease (Liberação Controlada) ⁽³⁾
Glifage® XR (Merck)	Cloridrato de metformina	E xtended R elease (Liberação Prolongada) ⁽³⁾
Ritalina® LA (Novartis)	Cloridrato de metilfenidato	L iberação A longada ⁽⁴⁾
Cardizem® SR (Boehringer)	Cloridrato de diltiazem	S low R elease (Liberação Lenta) ⁽⁵⁾
Cardizem® CD (Boehringer)	Cloridrato de diltiazem	C ontrol D ifusion (Liberação Controlada) ⁽⁵⁾
Depakote® ER (Abbott)	Divalproato de sódio	E xtended R elease (Liberação Prolongada) ⁽³⁾
Tramal® Retard (Grünenthal)	Cloridrato de tramadol	Liberação Prolongada ⁽³⁾
Adalat® Oros (Bayer)	Nifedipino	O ral R elease O smotic S ystem (Sistema Oral de Liberação Osmótica) ⁽⁶⁾
Prolopa® DR (Roche)	Levodopa + cloridrato de benserazida	D ual R elease (propicia liberação dupla - imediata e prolongada - das substâncias ativas) ⁽⁷⁾
Prolopa® HBS (Roche)	Levodopa + cloridrato de benserazida	H ydrodynamically B alanced S ystem (apresentação especial que propicia uma liberação prolongada das substâncias ativas no estômago) ⁽⁷⁾
Bi -Profenid® (Sanofi)	Cetoprofeno	Comprimido de liberação prolongada de 2 camadas, cada uma contendo 75 mg de cetoprofeno ⁽³⁾

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Esses sistemas também são chamados de *transdermal patches* (adesivos transdérmicos), e são projetados para facilitar a passagem do fármaco da superfície da pele através de suas várias camadas até a circulação sistêmica.

Têm algumas vantagens, como evitar dificuldades de absorção do fármaco no trato gastrointestinal (devido ao pH, atividades enzimáticas, interações com alimentos, bebidas e fármacos administrados via oral) e evitar o efeito de primeira passagem. Além disso, por não ser uma terapia invasiva, evita o inconveniente do uso de medicamentos injetáveis e promove um tratamento prolongado através de uma única aplicação.

Por outro lado, somente fármacos relativamente potentes são adequados para esse sistema, por conta da impermeabilidade da pele. Outra desvantagem é que alguns pacientes desenvolvem dermatite de contato no local da aplicação, sendo necessária a interrupção do tratamento.

TABELA 2. EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS COM SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	SIGNIFICADO
Exelon® Patch (Novartis)	Rivastigmina	Adesivo Transdérmico ⁽³⁾
Salonpas® Pain Relief Patch (Hisamitsu)	Salicilato de metila / levomentol	Adesivo Transdérmico para alívio da dor ⁽³⁾

SIGLAS OU NOMENCLATURAS NÃO RELACIONADAS A SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

Outros exemplos de siglas e nomenclaturas são mostrados na Tabela 3; estes não estão relacionados com liberações modificadas de fármacos, apresentam a sigla ou nomenclatura apenas para diferenciação dos produtos.

TABELA 3. SIGLAS E NOMENCLATURAS NÃO RELACIONADAS COM LIBERAÇÕES MODIFICADAS DE FÁRMACOS

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	SIGNIFICADO
Clenil® HFA (Chiesi)	Dipropionato de beclometasona	Hidrofluoroalcano* [propelente utilizado nos dispositivos inaladores pressurizados (IPs)] ⁽⁸⁾
Seretide® Diskus® (GlaxoSmithKline)	Xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona	Dispositivo utilizado em Inaladores de pó (IPo) ⁽⁸⁾
Symbicort® Turbuhaler® (AstraZeneca)	Fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida	Dispositivo utilizado em Inaladores de pó (IPo) ⁽⁸⁾
Relvar® Ellipta® (GlaxoSmithKline)	Furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol	Dispositivo utilizado em Inaladores de pó (IPo) ⁽⁸⁾
Zomig® OD (AstraZeneca)	Zolmitriptana	Comprimidos Orodispersíveis (Possui rápida dissolução quando colocado na língua) ⁽³⁾
Patz SL (EMS Sigma Pharma)	Hemitartarato de zolpidem	Comprimido Sublingual ⁽³⁾
Razapina® ODT (Sandoz do Brasil)	Mirtazapina	Orally Desintegrating Tablets (Comprimidos de desintegração oral - orodispersíveis) ⁽³⁾
Lumigan® RC (Allergan)	Bimatoprost	Reduced Concentration (Concentração Reduzida) ⁽⁹⁾

Pred Fort [®] (Allergan)	Acetato de prednisolona	Diferencia concentração (10 mg/mL) ⁽³⁾
Pred Mild [®] (Allergan)	Acetato de prednisolona	Diferencia concentração (1,2 mg/mL) ⁽³⁾
Atacand [®] HCT (AstraZeneca)	Candesartana cilexetila + hidroclorotiazida	Contém Hidroclorotiazida ⁽³⁾
Benicar [®] Anlo [®] (Daiichi Sankyo)	Olmesartana medoxomila + anlodipino	Contém Anlodipino ⁽³⁾
Cataflam [®] D (Novartis)	Diclofenaco potássico	Comprimidos Dispersíveis ⁽³⁾
Dexa-Citoneurin [®] NFF (Merck)	Fosfato dissódico de dexametasona, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	Nova Formulação Fosfato de dexametasona (anteriormente dexa-citoneurin apresentava dexametasona na forma de acetato) ⁽¹⁰⁾
Dramin [®] B6 (Takeda)	Dimenidrinato + cloridrato de piridoxina	Contém cloridrato de piridoxina (vitamina B6) ⁽³⁾
Tylenol [®] DC (Johnson & Johnson)	Paracetamol + cafeína	Dor de Cabeça (embora possua outras indicações: redução da febre e alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores associadas a artrites e cólicas menstruais) ⁽¹¹⁾
Bactrim [®] F (Roche)	Sulfametoxazol + trimetoprima	Forte (devido à concentração da apresentação que é o dobro da do Bactrim [®] convencional) ⁽⁷⁾
Prolopa [®] BD (Roche)	Levodopa + cloridrato de benserazida	Bis in die (Expressão em latim que significa duas vezes por dia) ⁽⁷⁾
Elani 28 (Libbs)	Drospirenona + etinilestradiol	Seu uso é contínuo por 28 dias, ou seja, não é realizada a pausa de 7 dias ⁽³⁾
Elani Ciclo (Libbs)	Drospirenona + etinilestradiol	Deve ser realizada a pausa de 7 dias após serem administrados os comprimidos por 21 dias consecutivos ⁽³⁾
Clavulin [®] BD (GlaxoSmithKline)	Amoxicilina + clavulanato de potássio	Bis in die (Expressão em latim que significa duas vezes por dia) ⁽¹²⁾

*O propelente HFA é um gás inerte, atóxico, que não se acumula na estratosfera, tem rápida absorção e eliminação pulmonar, e é eficaz e seguro para uso em aerossóis medicinais. Os IPs que utilizavam clorofluoralceno (CFC) foram substituídos pelos seus congêneres com HFA.⁽⁸⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário que o farmacêutico preste a orientação farmacêutica, a fim de esclarecer ao paciente dúvidas a respeito da utilização dos fármacos inerentes à terapia, bem como a importância do seu correto manuseio, evitando, assim, uma possível perda do efeito farmacológico dos medicamentos.

Os pacientes devem ser alertados e instruídos a não utilizarem as formas de liberação modificada no lugar ou concomitantemente a formas de liberação imediata do mesmo fármaco. Também, devem ser alertados que comprimidos ou cápsulas de liberação modificada, em geral, não devem ser esmagados ou mastigados, pois essas ações podem comprometer a liberação dos fármacos.

É importante orientar pacientes e seus cuidadores que materiais utilizados no processo de fabricação de produtos de liberação modificada permanecem intactos ao longo do trânsito gastrointestinal; portanto, alguns dos revestimentos podem ser vistos intactos nas fezes. O paciente deve ter o conhecimento da normalidade desse evento, e que o fármaco foi absorvido normalmente.

A absorção de medicamentos que possuem sistemas transdérmicos de liberação de fármacos pode variar conforme o local de aplicação e, por isso, o paciente deve seguir as recomendações de cada fabricante. O paciente deve ser alertado da importância de utilizar o local recomendado, além de variar os locais utilizados dentro do sítio anatômico recomendado. A diversificação dos locais é importante para permitir a recuperação da permeabilidade normal da pele e também para evitar irritação. Geralmente, o mesmo local de aplicação pode ser reutilizado após uma semana de intervalo.

O sistema transdérmico de liberação de fármacos não deve ser fisicamente alterado através de cortes (na intenção de reduzir a dose), pois a integridade do sistema será destruída. Os adesivos não precisam ser retirados durante o banho ou piscina. Caso o adesivo seja removido, pode ser feita a tentativa de recolocá-lo no lugar ou utilizar um novo adesivo, conforme orientação do fabricante.

Por conta da variedade de produtos que apresentam o mesmo nome comercial, com diferentes siglas ou nomenclaturas junto dele, é imprescindível que a prescrição seja analisada atenciosa e criteriosamente, com a finalidade de evitar erros na hora da dispensação, pois, embora as mesmas siglas ou nomenclaturas sejam utilizadas em medicamentos diferentes, os produtos podem variar em forma e desempenho, devendo ser examinados individualmente para verificar suas respectivas características.

FONTE: adaptada de ZAROS, K. J. B. BD, XR, SR, ER qual o significado das siglas nos nomes dos medicamentos? **CIMFORMANDO**. 01, XVI, 2019. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/36139/LoaWrP5r1wBcigYykiUhrbPNQNQtKyD.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2022.

RESUMO DO TÓPICO 3

Neste tópico, você aprendeu:

- A importância da esterilidade, ou seja, a ausência de microrganismos, para os produtos de uso injetáveis e de uso oftálmico.
- Os produtos injetáveis poderão estar em diferentes formas farmacêuticas e diferentes quantidades, variando conforme seu uso e aplicação.
- Existem diversos tipos de veículos que podem ser utilizados para produção/diluição de injetáveis, necessitando conhecer cada qual para não levar a incompatibilidade entre o veículo e os IFAs ou, até mesmo, reações adversas ao paciente que está em tratamento.
- As preparações oftálmicas precisam ser estéreis, isotônicas, com pH, viscosidade e biodisponibilidade compatíveis com a mucosa ocular e acondicionadas adequadamente.
- Os produtos biológicos são produtos complexos, normalmente, por se tratar de proteínas de alta complexidade.
- Existem diferentes produtos biológicos, alguns bastante conhecidos por toda a população, como as vacinas, os soros imunológicos e as insulinas, porém outros que são poucos conhecidos, como os que utilizam a tecnologia de anticorpos monoclonais, tecnologia de DNAr, entre outros.

AUTOATIVIDADE



1 Entre os medicamentos parenterais, encontram-se os medicamentos injetáveis, que podem conter alguns adjuvantes, como tampões, conservantes, entre outros. Desse modo, a *Farmacopeia Americana* os subdividem em cinco tipos. Sobre os medicamentos injetáveis, assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As emulsões injetáveis são sistemas bifásicos instáveis em que o fármaco se encontra dissolvido ou disperso em veículos oleosos.
- b) ☐ Os pós utilizados para injeção, após adição de excipiente líquido adequado, irão originar, obrigatoriamente, suspensões adequadas para administração parenteral.
- c) ☐ As injeções serão preparações líquidas ou semissólidas constituídas por soluções do fármaco.
- d) ☐ Pó para a suspensão injetável são pós que, com a adição de veículos adequados, geram um sistema líquido com pós suspensos em conformidade com as exigências referentes às suspensões injetáveis.

2 Produtos estéreis são, por definição e obrigatoriedade, produtos livres de microrganismos contaminantes. Entre os produtos estéreis, encontram-se preparações de grandes ou pequenos volumes, líquidos de limpeza de feridas, cortes cirúrgicos e soluções de diálise, preparações biológicas, como vacinas, soros imunológicos e insulinas. Tomando, por base, os produtos estéreis, analise as sentenças a seguir:

- I- Os medicamentos injetáveis podem ser administrados: intra-articular, intrassinovial, intraespinal, intratecal, intra-arterial, intracardíaca, intravenosa, intramuscular, intradérmica ou subcutânea.
- II- O sistema de obtenção, distribuição e armazenamento da água deve ser validado e apropriado, de forma a impedir a contaminação microbiana e a formação de endotoxinas bacterianas.
- III- A água bacteriostática estéril utiliza ácido benzílico como agente antimicrobiano e, portanto, é contraindicado o seu uso em neonatos.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) ☐ As sentenças I, II e III estão corretas.
- b) ☐ Somente a sentença II está correta.
- c) ☐ As sentenças II e III estão corretas.
- d) ☐ Somente a sentença III está correta.

3 Um produto biológico é qualquer vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina ou produto análogo empregado na prevenção, no tratamento ou na cura de doenças em seres humanos. Sobre os produtos biológicos, classifique V para as sentenças verdadeiras e F para as falsas:

- () O conceito de medicamento genérico se aplica aos medicamentos biológicos igualmente aos demais medicamentos, assim, serão chamados de biogênicos.
- () Os produtos biológicos podem ser classificados como medicamentos biológicos, biotecnológicos ou imunológicos, porém uma classificação não o exclui de outra, mas o complementa.
- () Vacinas e soros imunológicos são produtos biológicos que atuam, de forma igual, no sistema imune, por meio da ativação da imunidade passiva adquirida naturalmente.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) () V – F – F.
- b) () F – V – V.
- c) () F – V – F.
- d) () F – F – V.

4 As preparações farmacêuticas de uso parenteral, como os produtos de uso oftálmico, requerem condições específicas, como esterilidade, conservação, isotonicidade, tamponamento, viscosidade, biodisponibilidade e acondicionamento. Discorra, brevemente, sobre esterilidade, isotonicidade e tamponamento.

5 Os produtos biotecnológicos nada mais são que produtos biológicos, que utilizam organismos vivos somados a tecnologias inovadoras na sua produção. A revolução, na biotecnologia é resultado de pesquisas avançadas nas áreas de química intracelular, biologia molecular, tecnologia do DNA, farmacogenômica e imunofarmacologia. Descreva o que são os anticorpos monoclonais (AcMs).

REFERÊNCIAS

ABDEL-MOTTALEB, M. M. A.; NEUMANN, D.; LAMPRECHT, A. In vitro drug release mechanism from lipid nanocapsules (LNC). **International Journal of Pharmaceutics**, 390, 208-13, 2010.

ALLEN Jr. L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BARBOSA E FONSECA, M. S. **Sistemas multiparticulados sólidos para a administração oral de fármacos**. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, Dissertação de mestrado. 2015.

BELEZA VERDE. 2022. Disponível em: <http://twixar.me/6mMm>. Acesso em: 8 ago. 2022.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p.

CABRAL, P. R. **Excipientes potencialmente nocivos**: uma análise dos medicamentos de uso pediátrico registrados no Brasil. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica. Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2022.

DAREZZO, A. **Química da beleza**. O que são cosméticos verdes? 2018. Disponível em: <http://twixar.me/QmMm>. Acesso em: 24 ago. 2022.

ESTETIKA DIGITAL, 2022. Disponível em: <http://twixar.me/xmMm>. Acesso em: 14 set. 2022.

FORMARIZ *et al.* Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 03, p. 301-313. 2005.

GABRIEL, J. **The green beauty guide**: your essential resource to organic and natural skin care, hair care, makeup, and fragrances. 2008.

GABRIEL, J. **Green Beauty Recipes**. Easy Homemade Recipes to Make Your Own Organic and Natural Skincare, Hair Care and Body Care Products. Petite Marie Ltd., 2010.

GUPTA A.; ERAL, H. B.; HATTON, T. A.; DOYLE, P. S. Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v. 12, n. 11, p. 2826-41, 2016.

GUTIÉRREZ, J. M.; GONZÁLEZ, C.; MAESTRO, A.; SOLÉ, I.; PEY, C. M.; NOLLA, J. Nano-emulsions: new applications and optimization of the preparation. **Curr. Opin. Colloid Interface Sci**, 13, 245, 2008.

HOHMANN, S. Cosméticos sustentáveis: 12 exemplos de como a biotecnologia impacta a beleza. **Blog Profissão Biotec**, v. 8, 2021. Disponível em: profissaobiotec.com.br/. Acesso em: 12 jul. 2022.

LOPES, C. M. **Libertação de ibuprofeno em sistemas matriciais sólidos contendo ibuprofeno**. Porto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2006.

LÜLLMANN, H. *et al.*, **Farmacologia**: texto e atlas. 5. ed. Artmed, 2008.

LYRA, M. A. M. de; SOARES-SOBRINHO, J.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F. de L.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. de S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy** 26(5): 784-93, 2007. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf. Acesso em: 4 ago. 2022.

MAHATO, R. I.; NARANG, A. S., **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery**. 3. ed. Taylor & Francis Group, 2018.

MUCHOW, M.; MAINCENT, P.; MULLER, R. H. Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN, NLC, LDC) for oral drug delivery. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 34, 394, 2008.

MÜLLER, R. H.; RADTKE, M.; WISSING, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 54, 131-55, 2002.

NETO, P. T. P. F. **Medicamentos biológicos**: o que você precisa saber. Belo Horizonte, 2020.

PACHIONE Cosméticos: cuidados capilares, **química e derivados**, 365, p.10-19. 2022. Disponível em: <https://quimica.com.br/revistas/qd635/index.html#p=10>. Acesso em: 12 jul. 2022.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 43(12), 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237686594_Formas_farmacêuticas_solidas_orais_de_liberacao_prolongada_sistemas_monoliticos_e_multiparticulados. Acesso em: 4 ago. 2022.

PORTO, A. S.; ALMEIDA, I. V. de; VICENTINI, V. E. Nanoemulsões formuladas para uso tópico: estudo de síntese e toxicidade. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 14(4):513-527. 2020.

ROCHA, R. de O. **Toxicologia forense**. Rio de Janeiro: Edição Independente, 2021. v. 1. E-book.

SOUTO, E. B.; ALMEIDA, A. J.; MULLER, R. H.; Lipid Nanoparticles (SLN®, NLC®) for Cutaneous Drug Delivery: Structure, Protection and Skin Effects. **J. Biomed. Nanotechnol.** 3, 317-31, 2007.

SOUTO, E. B.; MÜLLER, R. H. Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN, NLC). **Int. J. Cosmet. Sci.** 30, 157, 2008.

SWAAYA, D. V; MELLO, A. de. Microfluidic methods for forming liposomes. **Lab on a Chip**, 13(5), 752-767, 2013.

THASSU, PATHAK, DELEERS, Nanoparticulate Drug-Delivery Systems: An Overview. *In*: THASSU, PATHAK, DELEERS, **Nanoparticulate drug delivery systems**. Drugs and the pharmaceutical sciences, 166. Informa Healthcare USA, Inc. 382, p. 2007.

ZAROS, K. J. B. BD, XR, SR, ER. Qual o significado das siglas nos nomes dos medicamentos? **CIMFORMANDO**. 01, XVI, 2019. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpglclefndmkaj/https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/36139/LoaWrP5r1wBcigYykkiUhrbPNQNQtKyD.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2022.

ZORZI, G. K.; SCHUH, R. S.; CAMPOS, A. M. de; CARVALHO, E. L. S.; ROTT, M. B.; TEIXEIRA, H. F. Biomateriais para formulações de base nanotecnológica visando terapia genética ocular. **Quim. Nova**, 40(1),74-84, 2017.