

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

EXPERIMENTAÇÃO EM AULAS DE FARMACOTÉCNICA: ESTABILIDADE DE PELLETS DE OMEPRAZOL EM MEIOS COM DIFERENTES VLORES DE pH

João José de Paula Reis, Isabela Baudson Moreira Raggi, Lívia Santos de
Paula Freitas, Soraya Dias Saleme, Janaina Cecília Oliveira Villanova

Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos (LDPF). Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Avenida Alto Universitário, sem número, Guararema - 29500-000 - Alegre (ES), Brasil. joaojosepr@hotmail.com, isabelaraggi@hotmail.com, liviasantof@hotmail.com, sorayasaleme@hotmail.com, pharmacotecnica@yahoo.com.br

Resumo

Atividades de experimentação se configuram como um importante recurso pedagógico para a aprendizagem de conteúdos de Farmacotécnica. O presente trabalho relata a realização de uma atividade experimental proposta para avaliar a apreensão do conteúdo de estabilidade, a partir da observação de alterações em *pellets* de omeprazol, íntegros e triturados, expostos a meios com diferentes valores de pH. Foi possível verificar a ocorrência de mudança de cor rápida e intensa em *pellets* de omeprazol triturados e mantidos em solução contendo vinagre de álcool. A partir desta observação foi possível compreender a importância do revestimento ácido-resistente dos *pellets* para a manutenção da estabilidade química do omeprazol, bem como da manutenção da integridade do revestimento antes da administração, para que o omeprazol permaneça estável e exerça sua ação farmacológica. A partir da realização do experimento, os discentes conseguiram correlacionar os resultados das observações ao conteúdo teórico de estabilidade ministrado e compreenderam a importância da realização da atividade para a aprendizagem de Farmacotécnica.

Palavras-chave: Experimentação. Farmacotécnica. Estabilidade. Omeprazol.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde; Farmácia.

Introdução

Práticas pedagógicas no ensino superior devem oportunizar aos discentes a realização de atividades que desenvolvam habilidades específicas para cada área de formação, possibilitando a articulação, de forma consistente e coerente, entre conteúdos teóricos e práticos, estimulando o aprender a aprender, o aprender permanente, a busca constante pela formação e a construção de novos saberes (SILVA et al., 2017). Atividades práticas de caráter experimental se constituem como ferramentas pedagógicas poderosas para o desenvolvimento das habilidades críticas e reflexivas requeridas para os egressos de Farmácia, como preconizado nas novas Diretrizes Curriculares Nacionais do curso (DCNs). Segundo o novo perfil profissional exigido na DCN atual, o farmacêutico deverá ter formação generalista e humanista, com habilidades críticas e reflexivas, sendo preparado para atuar em todos os níveis de atenção à saúde da população brasileira (BRASIL, 2017). Para Tescarollo et al. (2018), as novas diretrizes de Farmácia salientam a necessidade da formação de farmacêuticos com pensamentos transformadores, movidos por anseios da sociedade e tomados por perspectivas de mudanças. Ainda no contexto das novas diretrizes, o emprego de metodologias de ensino centradas na aprendizagem do estudante, com critérios coerentes de acompanhamento e de avaliação do processo ensino-aprendizagem, deve ser explorado (BRASIL, 2017).

Entre os conteúdos previstos nas novas DCNs de Farmácia, aqueles relativos à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos são ofertados na unidade curricular Farmacotécnica e são de caráter multidisciplinar e complexos (COSTA-OLIVEIRA et al., 2022). Aulas e atividades práticas que envolvem a realização de experimentos oportunizam aos discentes a verificação e a comprovação de conceitos apresentados nas aulas teóricas, favorecendo a construção do conhecimento e o atendimento às finalidades do ensino. Adicionalmente, a experimentação é um recurso pedagógico motivador, que pode contribuir para despertar nos discentes o interesse pela pesquisa (TRAZZI; GARCIA; SILVA, 2012; COSTA-OLIVEIRA et al., 2022).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Portanto, entre as estratégias de ensino que podem ser exploradas nas aulas de Farmacotécnica, a experimentação merece destaque. Neste cenário, foi proposta a realização de uma atividade experimental por discentes que cursaram a unidade curricular Farmacotécnica I (DFN10178), ofertada para o curso de Farmácia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), campus de Alegre, no primeiro semestre de 2023, com vistas à apreensão do conteúdo 'estabilidade'. Os discentes matriculados regularmente na disciplina se dividiram em grupos e cada grupo elegeu um medicamento comercialmente disponível para observação da existência de alterações indicativas de instabilidades quando expostos a dadas condições. Os experimentos foram conduzidos em seus ambientes domésticos, empregando produtos disponíveis em casa e, ao final, cada grupo apresentou os resultados de suas observações. No presente trabalho foi avaliada a ocorrência ou não de alterações visíveis em *pellets* de omeprazol, íntegros e triturados, expostos a meios com diferentes valores de pH.

Metodologia

As análises foram realizadas em ambiente domiciliar e, para realização do experimento, uma caixa de cápsulas de omeprazol foi adquirida comercialmente. Segundo a descrição presente no rótulo e na bula, cada cápsula continha quantidade de *pellets* revestidos por um copolímero do metacrilato responsivo à modificação do pH, contendo o equivalente a 20 mg de omeprazol. Foram tomadas, aleatoriamente, 6 cápsulas cujos invólucros de gelatina foram removidos. Os *pellets* que foram retirados de cada invólucro foram transferidos para recipientes de vidro, totalizando 6 grupos de análise. O conteúdo de cada recipiente foi avaliado visualmente para análise da cor e integridade dos *pellets*. Em seguida, os recipientes foram divididos em 2 grupos (A e B), com 3 recipientes cada. Os *pellets* dos 3 recipientes nomeados A (A1, A2 e A3) foram mantidos íntegros e do grupo B (B1, B2 e B3), foram triturados empregando utensílios domésticos devidamente higienizados com álcool 70% p/p. Em seguida, foram adicionados nos recipientes A1 e B1, 20 mL de vinagre de álcool (pH entre 2 e 3); em A2 e B2, 20 mL de água filtrada (pH entre 5 e 6); e, em A3 e B3, 0,5 g de soda cáustica dissolvida em 20 mL de água filtrada (pH entre 13 e 14). Os valores do pH foram determinados empregando fita indicadora de pH (Merck). Após adição dos diferentes meios o conteúdo dos recipientes foi avaliado visualmente ao longo de 12 minutos (determinado experimentalmente) para observação da perda do revestimento e da mudança de coloração dos *pellets* e dos meios. Foi tomada a imagem fotográfica no final do experimento.

Resultados

A descrição do conteúdo dos recipientes é dada na Tabela 1. Na Figura 1 pode ser vista a imagem dos recipientes no final da experimentação e, na Figura 2, a comparação entre o início e o fim, em pH ácido.

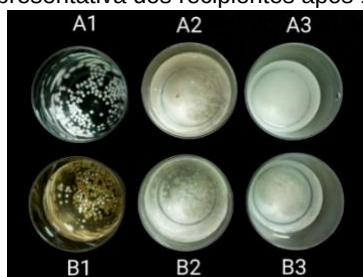
Tabela 1- Resultados obtidos na análise visual do conteúdo dos recipientes

Meio	A1	A2	A3	B1	B2	B3
Integridade do revestimento	Sim	Parcial	Não	Sim	Parcial	Não
Perda do revestimento	Parcial	Parcial	Sim	Parcial	Parcial	Sim
Mudança de coloração	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente

Fonte: os autores, 2023.

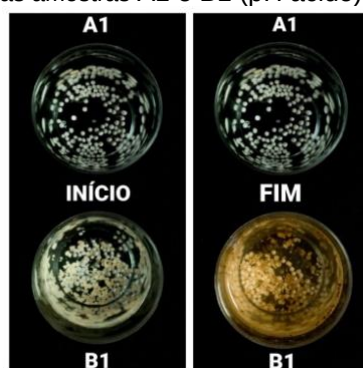
A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Figura 1- Imagem representativa dos recipientes após 12 minutos de análise.



Fonte: os autores, 2023.

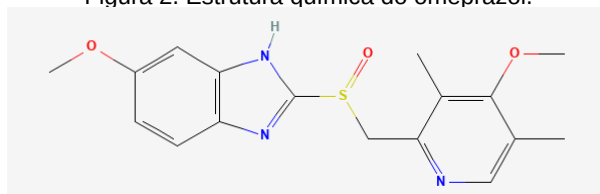
Figura 1- Imagem representativa para as amostras A1 e B1 (pH ácido) no início e final da experimentação.



Discussão

O omeprazol é um derivado químico dos benzoimidazóis, inibidor da bomba de prótons (IBP) (Figura 2) que atua como antissecretor, inibindo de forma seletiva e irreversível, a produção de H^+ , K^+ e ATPase pelas células parietais do estômago, reduzindo a secreção de ácido gástrico. É usado no tratamento da úlcera péptica, do refluxo gastroesofágico, da síndrome de Zollinger-Ellison e em infecções causadas por *Helicobacter pylori*, principalmente (RANG et al., 2020).

Figura 2. Estrutura química do omeprazol.



Fonte: PUBCHEM (2023).

O omeprazol é um insumo farmacêutico ativo (IFA) que se apresenta como pó branco a quase branco, muito pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool etílico e em álcool metílico e, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, o IFA deve ser armazenado em recipientes herméticos, protegidos da luz e da umidade, entre 2 °C e 8 °C (BRASIL, 2019). O omeprazol é sensível ao calor, umidade, presença de solventes orgânicos e luz. A estabilidade é pH-dependente: o IFA sofre degradação rápida em pH ácido à neutro (7,4) e se mantém estável em condições de pH alcalino (cerca de 9,4) (RIEDEL; LEOPOLD, 2005). Portanto, quando incorporado em formas farmacêuticas líquidas e sólidas, em condições desfavoráveis, o omeprazol se degrada e o produto sofre mudança de cor imediata ou não, o que se reflete na biodisponibilidade e perda da eficácia terapêutica (TÜRKÖGLÜ; VAROL; ÇELIKOK, 2004; TULEU et al., 2007).

O revestimento do omeprazol o torna resistente ao meio ácido e assegura sua estabilidade química e física, com o intuito de garantir sua passagem pelo estômago na forma íntegra, permitindo

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

sua liberação e absorção na mucosa intestinal (MURAKAMI *et al.*, 2009a). Por esta razão, o IFA é disponibilizado pelos fabricantes para as farmácias magistrais e laboratórios farmacêuticos na forma de *pellets* ou de microgrânulos revestidos por polímeros gastorresistentes, também conhecidos como polímeros para revestimento entérico. O revestimento consiste na aplicação de polímeros que formam uma fina camada que recobre toda a superfície das partículas, se mantendo aderidos à ela. O filme formado deve ser homogêneo e oferecer resistência mecânica adequada, permitindo o controle da liberação do fármaco conforme o pH (FILHO, 2011). O revestimento do IFA ou dos produtos acabados contribui para a manutenção da estabilidade química, física e microbiológica dentro dos parâmetros estabelecidos até o prazo de validade (LEITE, 2005). Os *pellets* e os microgrânulos revestidos por sua vez, são empregados na manipulação ou fabricação em grande escala de cápsulas e de comprimidos, respectivamente (BOSCOLO *et al.*, 2020). *Pellets* se apresentam como partículas que possuem alto grau de esfericidade e que contém quantidade uniforme de um fármaco, devendo ser incorporados em invólucros duros de gelatina, dando origem à forma farmacêutica cápsula, a ser administrada (GOMES, 2014). A resistência à desintegração em pH ácido do revestimento se deve à capacidade dos polímeros empregados alterarem sua solubilidade em resposta às mudanças de pH do trato gastrointestinal, o que permite que as películas de revestimento sejam eficazes em proteger o fármaco no estômago e liberá-lo de maneira controlada na região proximal do intestino. Isso é crucial para garantir que o IFA alcance seu destino e exerça o efeito terapêutico desejado (FELTON *et al.*, 1996; BAUER *et al.*, 1998.)

Para a realização da presente experimentação, foram utilizadas cápsulas contendo *pellets* de omeprazol revestidas por um copolímero do metacrilato responsivo à modificação do pH. A fim de avaliar a influência do revestimento e da manutenção da sua integridade na estabilidade dos *pellets* expostos a meios com diferentes valores de pH, 3 amostras de *pellets* foram trituradas antes da exposição aos diferentes meios. Para as amostras denominadas A3 e B3, ambas expostas ao meio com pH alcalino, observou-se a ocorrência de perda rápida do revestimento, sendo notada a presença de material na forma particulada nos recipientes. Contudo, não foi notada alteração da cor do material ou do meio. Observações semelhantes foram feitas para as amostras A2 e B2 (mantidas em pH entre 5 e 6) porém, com desintegração mais lenta do revestimento e liberação das partículas. Por outro lado, para as amostras denominadas B1 (pH ácido), observou-se a presença de *pellets* rompidos e de material particulado no recipiente, com coloração marrom escuro, indicativo da degradação do omeprazol em meio ácido. Ao contrário, nas amostras nomeadas A1, observou-se que os *pellets* se mantiveram intactos, sem qualquer alteração perceptível da cor, evidenciando a capacidade do revestimento em resistir ao pH ácido.

Entre as avaliações realizadas nos insumos farmacêuticos ativos e inativos e nos produtos acabados, a descrição (ou aspecto) é a primeira a ser realizada. A cor é um parâmetro indicativo da estabilidade do produto analisado e sua alteração sugere a existência de instabilidades de diferentes tipos, inclusive, de reações químicas com possibilidade de formação de compostos de degradação (MURAKAMI, 2009b; BOSCOLO *et al.*, 2020). A descrição da cor, juntamente com outras características organolépticas, se destina à avaliação preliminar da integridade e da ausência de alterações e adulterações (BRASIL, 2019). Para os produtos acabados, a cor é um atributo importante pois é o primeiro a ser percebido pelo consumidor, influenciando na aceitação ou não do produto (MURAKAMI, 2009b; BOSCOLO *et al.*, 2020). Em um estudo realizado por Sinly *et al.* (2022) que preparam suspensões de omeprazol a partir de *pellets* triturados dispersos em veículo com pH igual a 11, foi observada alteração da cor da formulação que passou de marrom para violeta após sete dias, em todas as condições de armazenamento, indicando a presença do composto de degradação do omeprazol derivado da sulfona. Após 90 dias de estudo, o teor de omeprazol foi reduzido em cerca de 30% em amostras mantidas sob refrigeração e em cerca de 76% para amostras mantidas em condições ambiente. Boscolo *et al.* (2020) observaram que a degradação do omeprazol em suspensões preparadas a partir do IFA e de *pellets* triturados suspensos em veículos com pH de 9,5, ocorreu em diferentes tempos, conforme a forma do omeprazol utilizada e as condições de armazenagem. Em todas as amostras mantidas em temperatura ambiente, houve a formação de cor marrom que passou à violeta após 14 dias.

A partir das observações feitas com a realização do experimento foi possível entender a importância do revestimento do omeprazol com polímeros que resistem ao meio ácido bem como a importância em manter a integridade deste revestimento para que não haja degradação do IFA. Ainda, é possível inferir que o omeprazol deve ser administrado na forma de *pellets* íntegros para os

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

pacientes, para assegurar que o efeito farmacológico pretendido seja alcançado. Para Silva (2016), o processo de aprendizagem de conteúdos conceituais e procedimentais é enriquecido pela realização de atividades de experimentação, de caráter investigativo. Segundo o autor, tais atividades, independente do ambiente nos quais são realizadas, são diferentes daqueles que envolvem demonstração somente, favorecendo o papel ativo dos discentes em seus contextos formativos.

Conclusão

A realização da experimentação favoreceu a apreensão do conhecimento acerca da importância do revestimento gastrorresistente em *pellets* de omeprazol, bem como da manutenção da integridade do IFA em meio ácido. Foi possível concluir também que, no contexto das estratégias pedagógicas propostas para o processo ensino-aprendizagem, a experimentação é um recurso que permite uma maior compreensão dos conteúdos abordados nas aulas teóricas, sendo considerada essencial para a oferta da unidade curricular de Farmacotécnica e para a formação do farmacêutico com perfil requerido pelas diretrizes curriculares.

Referências

- BAUER, K. H., *et al.* **Coated pharmaceutical dosage forms**. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1998, 280p.
- BOSCOLO, O., *et al.* Formulation and stability study of omeprazole oral liquid suspension for pediatric patients. **Hospital Pharmacy**, v. 55, n. 5, p. 314-322, 2019.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 6 edição**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília, v. 1, 2019.
- BRASIL. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. **Resolução CNE/CES nº 6**, de 19 de outubro de 2017. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 2017.
- CHIV, S., *et al.* Stability consideration in extemporaneous omeprazole suspension. **Asia Pacific Journal of Science and Technology**, v. 28, n. 01, p. 1-5, 2023.
- FELTON, L.A., *et al.* Physical-mechanical properties of film-coated soft gelatin capsules. **Int. J. Pharm.**, v. 127, p. 203-211, 1996.
- FILHO, V. J. T. **Desenvolvimento de minicomprimidos gastroresistentes contendo Omeprazol**. 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado em Insumos, Medicamentos e Correlatos) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.
- GOMES, R. **Desenvolvimento de comprimidos contendo pellets revestidos para liberação cólon específica de cetoprofeno**. 2014. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.
- LEITE, E. G. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. 2005. 199 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
- LEITE, S. Q. M. Práticas experimentais investigativas em ensino de ciências: Caderno de experimentos de física, química e biologia. Espaços de educação não formal: reflexões sobre o ensino de Ciências. Vitória: IFES, 2012. Disponível em: <https://educimat.ifes.edu.br/images/stories/Publica%C3%A7%C3%B5es/Livros/Ifes_Livro-Praticas-Experimentais-_2012.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2023.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

MURAKAMI, F. S., *et al.* Estudo de estabilidade de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.28, n.5, p. 645-652, 2009a.

MURAKAMI, F. S. **Omeprazol sódico: caracterização das propriedades físico-químicas e desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes**. 2009. 139f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009b.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale - Farmacologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2020.

RIEDEL, A.; LEOPOLD, C. S. Quantification of omeprazole degradation by entericcoating polymers: an UV-VIS spectroscopy study. **Die Pharmazie**, v. 60, n. 2, p.126-130, 2005.

SILVA, J. A.; CHAVES, N. A. S. **Entraves e inovações da prática pedagógica na educação superior**. In: II Encontro de Pós-graduação da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará (UNIFESSPA), Marabá, PA, 2017.

SILVA, V. G. **A importância da experimentação no ensino de química e ciências**. 2016. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual Paulista.

TESCAROLLO, I. L.; SILVA, L. F. ; ARAUJO, C. E. P. ; POLLI M. C. . Sequência de ensino-aprendizagem em farmácia: metodologia ativa com o tema perfume. **Ensaios Pioneiros**, v. 2, p. 47-60, 2018.

TULEU, C. *et al.* 'Poppy seeds' in stomach aspirates: is oral omeprazole extemporaneous dispersion bioavailable? **European Journal of Pediatrics**, v.167, n.7, p.823-825, 2007.

TÜRKÖGLÜ, M.; VAROL, H.; ÇELİKÖK, M. **Tableting and stability evaluation of enteric-coated omeprazole pellets**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.57, p.279–286, 2004.