



AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DO ENALAPRIL EM COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM HPMC

BORGES-DE-OLIVEIRA, Rodinelli^{1,2}; LIMA, Eliana Martins¹

Palavras-chave: revestimento, comprimido, enalapril, HPMC.

1. INTRODUÇÃO

A ingestão oral tem sido a mais conveniente e comum rota de administração de medicamentos devido a sua facilidade de administração e flexibilidade no plano de formulação. Essas formulações podem ser preparadas para que o fármaco seja liberado imediatamente no sistema gastrointestinal ou para que tenha um retardamento na taxa de liberação. Para se chegar a um comprimido que apresente um perfil de liberação adequado para o fármaco da formulação, vários artifícios podem ser utilizados como revestimento com películas poliméricas e modificação do tipo de matriz (Conte e Maggi, 2000; Abdul e Poddar, 2004). O revestimento da superfície de comprimidos e grânulos pode ou não ter um objetivo de modificar a liberação do fármaco. O objetivo deste procedimento pode ser melhorar a estabilidade do fármaco, protegendo-o da luz e umidade, mascarar sabor e odor, ou apenas para fins estéticos. Esse trabalho se propõe a avaliar a interferência do revestimento de comprimidos e grânulos (que após o revestimento serão comprimidos) com o polímero hidroxipropil metilcelulose (HPMC) no perfil de liberação do maleato de enalapril. O HPMC é um polímero de caráter hidrofílico, biocompatível e biodegradável e, quando junto com um agente plastificante, proporciona a formação de uma película em volta do comprimido ou grânulo. O fármaco de escolha para esse experimento foi o enalapril, usado no tratamento da hipertensão arterial renina-dependente. Enalapril, o éster de enalaprilato, é uma pró-droga e tem baixa atividade farmacológica sendo hidrolisado no fígado para enalaprilato. Em formulações farmacêuticas sólidas, a estabilidade é essencialmente influenciada pela umidade e temperatura ambiente (STANISZ et al., 2003). Em testes de estabilidade de comprimidos expostos a uma alta temperatura e/ou alta umidade, observa-se que o enalapril forma dois produtos de degradação: enalaprilato (produto de degradação por hidrólise) e dicetopiperazina (DKP) (produto de degradação por ciclização) (Al-Omari et al., 2001; QIN et al., 1995).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A preparação dos comprimidos foi baseada na formulação constituída por maleato de enalapril (13,3%), bicarbonato de sódio (5%), estearato de magnésio (0,5%), lactose malha 200 (69,17%), amido de milho (11%) e dióxido de silício coloidal (1%).

Granulação:

Primeiramente, maleato de enalapril, lactose e amido de milho (70% do total de amido) foram pesados e misturados por 15 min em um misturador em V (Misturador de pós e granulados "V", 6lts/10lts, LAWES, São Bernardo do Campo, Brasil). Nessa mistura de pó resultante adicionou-se em três etapas a goma de amido (15%), preparada sob agitação e aquecimento. No intervalo de cada uma das três etapas da adição da goma, o pó foi mantido sob agitação no misturador planetário (Planetária MP-05, STINFER, São Paulo, Brasil) por 5 min a 70rpm. A massa resultante foi levada ao granulador cônico (Moinho granulador rotativo, GS LAB, STINFER, São Paulo, Brasil) e granulada com peneira cônica de furo redondo de 2,5 mm. O granulado foi então levado à estufa (Estufa elétrica para secagem de pós e granulados, 5 bandejas com CLP, LAWES, São Bernardo do Campo, Brasil) onde sofreu um aquecimento até 50°C durante 7min e em seguida foi mantido a esta temperatura por 40min para secagem e resfriado durante 30min até 37°C. O granulado foi novamente levado ao granulador cônico a 100 rpm e calibrado na peneira cônica de furo redondo de 1 mm.

Revestimento do granulado:

O granulado foi separado três lotes (D, E e F) (51 g cada lote) que foram revestidos no leito fluidizado (Mycrolab, Hüttlin) com HPMC (Opadry, Colorcon) nas seguintes condições: ar de pulverização 0,6bar, microclima 0,4bar, pressão de limpeza dos filtros 3bar (pausa de 1 seg e tempo de sopro de 0,2 seg), temperatura do ar de entrada 50°C, temperatura do produto 40°C, pressão de -2 a -7 Kpa, volume do ar de entrada 10m³/h, fluxo da dispersão de revestimento de 0,65g/min. O granulado do primeiro lote foi revestido com 2,5% de ganho de peso, do segundo lote com 5% e do terceiro com 10%. Esse revestimento foi feito em quatro passos, sendo uma etapa de pré-aquecimento, uma de revestimento (formação do filme em volta dos grânulos), secagem e resfriamento.

Compressão:

Aos granulados revestidos e também a 300g do granulado inicial sem revestimento (lote G) foi adicionado 0,5% de estearato de magnésio, 5% de bicarbonato de sódio e 1% de dióxido de silício coloidal. Para esse cálculo não foi considerada a massa do filme de revestimento, de forma que os comprimidos apresentassem a mesma quantidade desses produtos externos ao grânulo. Cada lote foi então levado à compressora (Compressora LAWES 2000, 08-PSC MANU, São Bernardo do Campo, Brasil) adequadamente montada para a obtenção de comprimidos bicôncavos, redondos e de 7mm de diâmetro.

Revestimento dos comprimidos:

Do lote G foram divididos três lotes de 51 g (340 comprimidos de 150mg) (lotes A, B e C) que foram revestidos com a dispersão de HPMC nas quantidades de 2,5, 5 e 10% de ganho de peso respectivamente. nas seguintes condições: ar de pulverização 0,8bar, microclima 0,7bar, pressão de limpeza dos filtros desligada, pressão de -5,5 Kpa, volume do ar de entrada 15m³/h. Os outros parâmetros foram similares ao revestimento do granulado. Testes de dissolução, desintegração, friabilidade e determinação do peso médio foram feitos segundo USP 28. Determinação da dureza foi realizada segundo a FB, 1988.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os lotes de comprimidos passaram pelos testes de dureza, desintegração e dissolução. Observando-se a figura 1 e 2, podemos observar que o aumento da quantidade do filme de revestimento do lote A para o lote C foi acompanhado pela elevação da dureza e do tempo de desintegração dos comprimidos. Os comprimidos dos lotes D, E e F, apesar de terem uma dureza média de 33N, apresentaram tempo de desintegração relativamente proporcional à quantidade de filme de revestimento. Nos lotes A, B e C, pelo contrário, esse tempo de desintegração não sofreu variação tão significativa, provavelmente pela maior facilidade de contato entre filme de revestimento e meio de dissolução. O perfil de dissolução dos lotes de comprimidos na figura 3, mostra que a quantidade de filme de revestimento pode interferir na liberação do fármaco. Essa interferência foi mais acentuada nos lotes D, E e F, onde os comprimidos foram preparados através do granulado revestido. Percebe-se que quanto maior a quantidade de filme de revestimento, mais lento o fármaco vai ser liberado do comprimido. Nos lotes A, B e C também se observa esse comportamento, porém, os perfis de dissolução não estão tão deslocados e rapidamente (6min) todo o fármaco é liberado da formulação.

4. CONCLUSÃO

O revestimento de comprimidos de enalapril com HPMC na proporção de 2,5% de ganho de peso (lote A e D), apesar de proporcionar leve modificação na dureza e tempo de desintegração, não provocou alteração no perfil de dissolução de enalapril como aconteceu com os outros lotes. Apesar das interferências provocadas pela quantidade de filme de revestimento, todos os lotes estariam dentro das normas da USP 28, que estipula, para comprimidos de enalapril, que não menos de 80% do fármaco devem ser liberados em 30min.

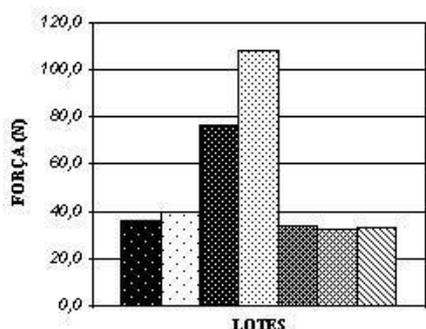


Figura 1. Dureza de comprimidos de enalapril.

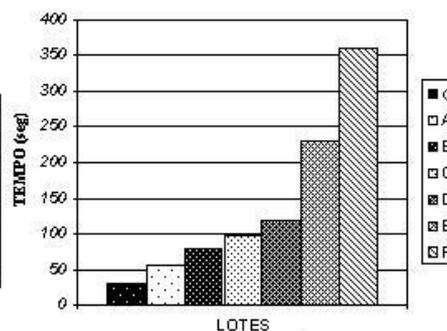


Figura 2. Tempo de desintegração de comprimidos de enalapril.

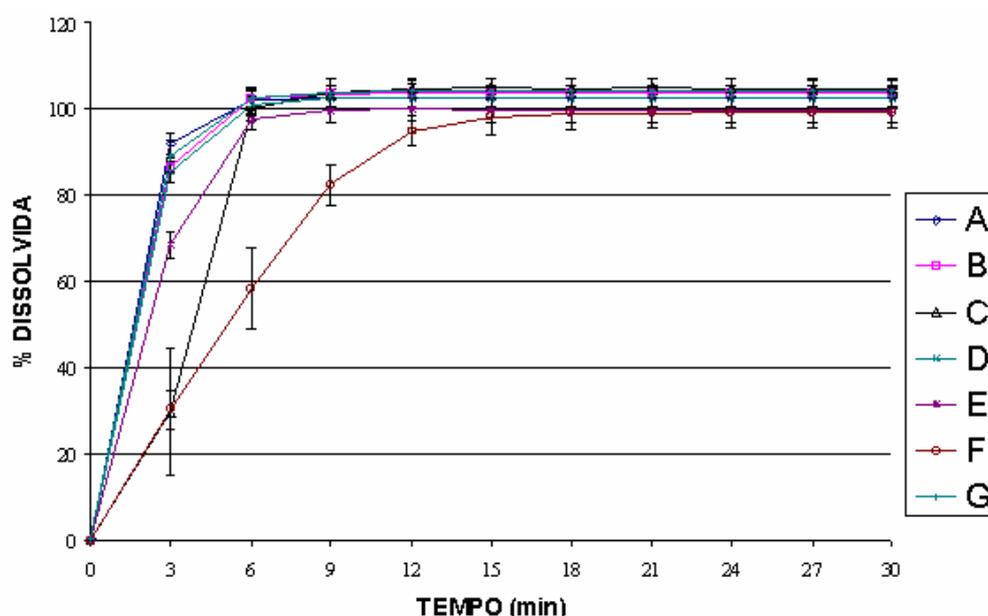


Figura 3. Perfil de dissolução do enalapril.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL, S.; PODDAR, S.S. A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. *Journal of Controlled Release*, v. 97, p. 393– 405, 2004.

AL-OMARI, M. M. et al. Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 25 (5-6), p. 893-902, 2001.

CONTE, U.; MAGGI, L. A flexible technology for the linear, pulsatile and delayed release of drugs, allowing for easy accommodation of difficult in vitro targets, *J. Control. Release*, v. 64, p. 263– 268, 2000.

STANISZ, B. Evaluation of stability of enalapril maleate in solid phase. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 31, p. 375-380, 2003.

FONTE DE FINANCIAMENTO

FINEP, FUNAPE, CAPES e CNPq

¹ Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás – Brasil - e-mail: emlima@farmacia.ufg.br

² Mestrando em Química – UFG, rodinelli.bor@bol.com.br