



## ESTUDO DA GASTRO-RESISTÊNCIA INDUZIDA PELO FORMALDEÍDO EM CÁPSULAS DE GELATINA DURA CONTENDO NAPROXENO.

ZAMPIERI, Ana Lúcia Teixeira Carvalho <sup>1</sup>, LIMA, Eliana Martins<sup>2</sup>

**Palavras-chave:** gastro-resistência; cápsulas de gelatina; ligação-cruzada; dissolução.

### 1. INTRODUÇÃO

O revestimento gastro-resistente é uma técnica usada na preparação de formas farmacêuticas para que resistam, sem alteração, à ação do suco gástrico, devendo, porém, desagregar-se rapidamente no suco intestinal (LACHMAN et al, 2001). A cápsula de gelatina dura é uma das formas farmacêuticas mais usadas, apesar de não ser indicada para fármacos irritantes ao estômago. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um método simples e reprodutível, para produzir cápsulas de gelatina dura gastro-resistentes, baseado na reação de ligação cruzada induzida pelo formaldeído. (SCHACHT et al, 1997).

### 2. METODOLOGIA

Foram utilizados os equipamentos Dissolutor (Vankel, modelo VK7000E), Espectrofotômetro UV-Vis (Varian- Cary-50) e HPLC (Varian, modelo Pro-Star 240). O fármaco Naproxeno utilizado como modelo no processo desenvolvido neste trabalho é um agente antiinflamatório não esteróide (AINE), que apresenta baixa tolerância gástrica (Sheba *et al*, 2002). As cápsulas de gelatina dura contendo 250mg de naproxeno foram imersas em solução hidroalcoólica (70-90%) contendo diferentes concentrações de formaldeído (0,2-0,6mMol.L<sup>-1</sup>). As amostras foram submetidas ao teste de dissolução *in vitro* para verificação da gastro-resistência das cápsulas. Esse teste tem sido referência na avaliação da performance de formulações gastro-resistentes (USP 28). Para a quantificação dos resultados obtidos foi elaborada curva padrão de concentração do naproxeno com  $r^2 = 0,997$ . Para os ensaios de dissolução foram padronizadas as seguintes condições: Aparelho dissolutor nº2 (pá como elemento agitador); temperatura  $37 \pm 0,5$  °C; velocidade de agitação igual a 50 rpm,  $\lambda$  de 332nm, meios gástrico e entérico (USP 28) com volume de 1000ml e afundadores de material inerte. Os ensaios foram realizados em duas etapas sendo a primeira etapa em meio gástrico simulado (MGS) por 02 horas e a segunda etapa em meio entérico simulado (MES) por 01 hora. O formaldeído residual foi quantificado em HPLC. Para este teste foram avaliadas cápsulas previamente submetidas a diferentes tratamentos. As amostras

para o ensaio foram coletadas após 24 horas e 30 dias de armazenamento. O teste foi baseado no método proposto por Heyden *et al* (2002).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a gastro-resistência das cápsulas pode ser obtida através de soluções hidroalcoólicas de formaldeído e que diferentes concentrações do aldeído interferem na extensão da resistência (figura 1). Sendo a gastro-resistência das cápsulas consequência da ligação cruzada ocorrida na gelatina após a formação das bases de Schiff, o aumento na concentração de formaldeído promoveu um aumento na ligação cruzada na gelatina e conseqüentemente um aumento na resistência das cápsulas. Contudo, foi observado que o aumento na concentração de etanol causou a diminuição dessa resistência. Embora todas as cápsulas gastro-resistentes produzidas tenham liberado menos que 10% do fármaco em MGS, apenas a solução de tratamento contendo  $0,2\text{mMol.L}^{-1}$  de formaldeído e 90% de etanol promoveu a liberação de não menos que 85% do fármaco no final de 165 minutos, conforme preconiza a tabela de aceitação do teste de dissolução para produtos gastro-resistentes da Farmacopéia dos Estados Unidos (USP 28).

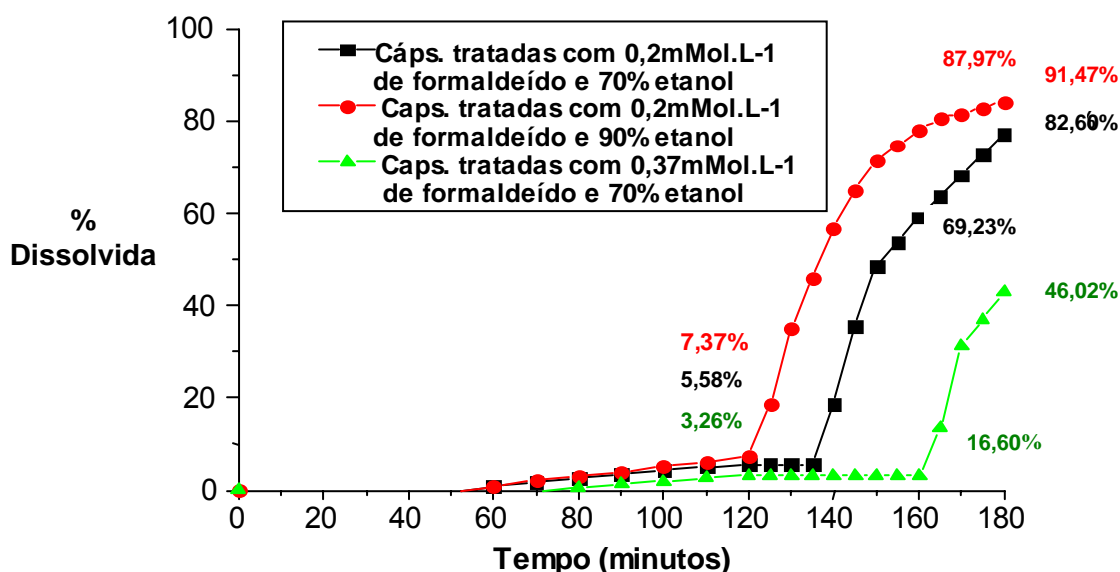


Figura 1 – Ensaio de dissolução em MGS (por 120 minutos) e MES por (60 minutos) de cápsulas de naproxeno tratadas com diferentes soluções de tratamento. Os resultados obtidos na verificação do formaldeído residual estão apresentados na tabela 1 e demonstraram que, para as cápsulas analisadas após o procedimento de secagem e exposição à temperatura ambiente por 24 horas, quanto maior a concentração de formaldeído presente na solução de tratamento, maior a concentração residual. De maneira inversa, quanto maior a concentração de etanol na solução de tratamento menor o resíduo de formaldeído quantificado. Após 30 dias de armazenamento das cápsulas tratadas com  $0,2\text{ mMol.L}^{-1}$  de formaldeído e 90% de etanol, não foi detectada a presença de

formaldeído residual demonstrando que o formaldeído residual diminui com tempo de armazenamento. Os cromatogramas referentes à tabela 1 estão apresentados na figura 2. De acordo com International Programme on Chemical Safety (1989), a concentração de formaldeído normalmente ingerida por um adulto através dos alimentos pode variar de 1,5 a 14mg/dia, portanto todas as cápsulas analisadas após 24 horas do tratamento apresentaram concentração residual dentro de limites aceitáveis.

Tabela 1 – Quantificação do Formaldeído residual após o procedimento de secagem e exposição à temperatura ambiente por 24 horas

Soluções de tratamento	Formaldeído residual mg/cápsula
0,37 mMol.L <sup>-1</sup> de formaldeído / 70% de etanol	0,536 mg/cápsula
0,2 mMol.L <sup>-1</sup> de formaldeído / 70% de etanol	0,360 mg/cápsula
0,2 mMol.L <sup>-1</sup> de formaldeído / 80% de etanol	0,041 mg/cápsula
0,2 mMol.L <sup>-1</sup> de formaldeído / 90% de etanol	0,022 mg/cápsula

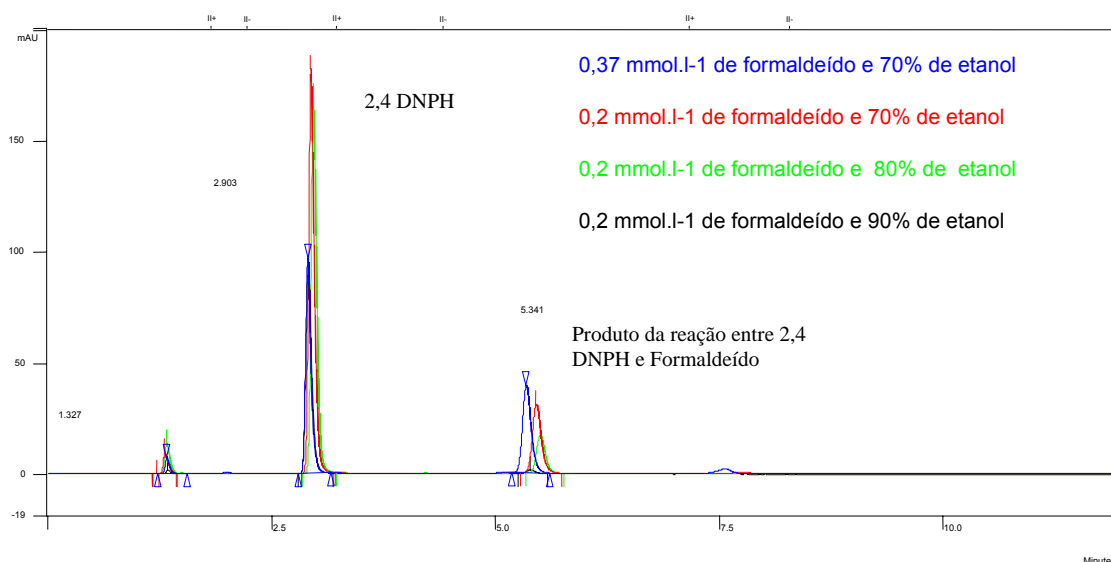


Figura 2 –Cromatogramas de amostras de formaldeído residual de cápsulas tratadas com diferentes soluções e analisadas após 24 horas de secagem: análise por HPLC em coluna C18, 250x4mm, e detecção em ultravioleta no comprimento de onda, 345nm.

#### 4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que o tratamento gastro-resistente desenvolvido em cápsulas de gelatina dura contendo naproxeno a partir de soluções hidroalcoólicas de formaldeído constitui uma alternativa válida para o qual foi proposto. É importante ressaltar que, a rigorosa padronização das condições para o tratamento gastro-resistente foi imprescindível para a obtenção de resultados reprodutíveis.

## 5. REFERÊNCIAS

HEYDEN Y. V.; NGUYEN A. M. N.; DETAEVERNIER M. R., MASSART D. L., PLAIZIER-VERCAMMEN J. Simultaneous determination of ketoconazole and formaldehyde in a shampoo: liquid chromatography method development and validation. *Journal of Chromatography*, v. 958, p. 191-201, 2002.

LACHMAN L.; LIEBERMAN A H.; KANING L. J. Formas de liberação modificada. *In: LACHMAN L.; LIEBERMAN A H.; KANING L. J. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, 2001, p. 636-639, 653.

SCHACHT E.; BOGDANOV B. B. V. D.; ROOZE N. Hydrogels prepared by crosslinking of elatin with dextran dialdehyde. *Reactive & Functional Polymers*, v. 33, p. 109-116, 1997.

SHEBA M.; KHEDR A.; ELSHERIEF H. Biological and metabolic study of naproxen-propyphenazone mutual prodrug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Amsterdam, v. 17, p. 121-130, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVIII. US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2005.

### **Fonte de Financiamento:**

FINNEP; FUNAPE; CNPq.

<sup>(1)</sup> Pós-graduação, Inst. Química – FARMATEC- Lab. Tecnologia Farmacêutica, [analtc@farmacia.ufg.br](mailto:analtc@farmacia.ufg.br)

<sup>(2)</sup> Orientadora/Inst. Química/ Faculdade de Farmácia /UFG, [emlima@farmacia.ufg.br](mailto:emlima@farmacia.ufg.br)