

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**DESENVOLVIMENTO, ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO TERMOANALÍTICA DE
COMPRIMIDOS REVESTIDOS CONTENDO CAPTOPRIL**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Farmácia como
requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre em Farmácia.**

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio
Segatto Silva**

GIOVANA CAROLINA BAZZO

**FLORIANÓPOLIS
2003**

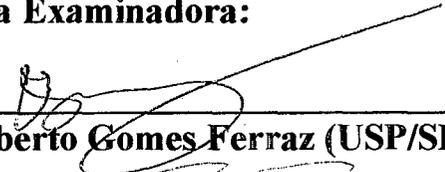
**“DESENVOLVIMENTO, ESTUDO DA ESTABILIDADE E
AVALIAÇÃO TERMOANALÍTICA DE COMPRIMIDOS
REVESTIDOS CONTENDO CAPTOPRIL”**

POR

GIOVANA CAROLINA BAZZO

**Dissertação julgada e aprovada em
sua forma final pelo Orientador e
membros da Banca Examinadora,
composta pelos Professores Doutores:**

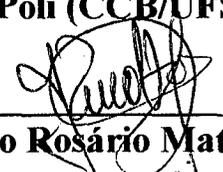
Banca Examinadora:



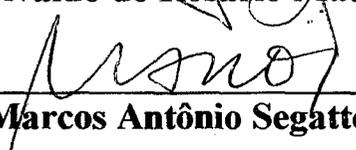
Humberto Gomes Ferraz (USP/SP- Membro Titular)



Anicleto Poli (CCB/UFSC- Membro Titular)



Jivaldo do Rosário Matos (IQUSP/USP – Membro Titular)



Marcos Antônio Segatto Silva (CIF/CCS/UFSC-Orientador)


Prof. Dra. Tânia Silvia Fröde
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 30 de maio de 2003.

Dedico este trabalho à minha família, pelo constante apoio em todos os momentos de minha vida e em especial aos meus pais, Carmen e Osmir, pelo exemplo de vida e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva pela orientação, exemplo profissional, amizade e incentivo para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Anicleto Poli, pelo auxílio com relação às análises cromatográficas, estando sempre disposto a atender prontamente às solicitações.

Ao Prof. Dr. Jivaldo R. Matos e Lucildes P. Mercury, pela oportunidade de utilizar o Laboratório de Análise Térmica Prof. Ivo Giolito, da Universidade de São Paulo; e ao amigo Adriano Antunes pela paciência e auxílio na realização das análises termoanalíticas.

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz, da Universidade de São Paulo, pela sua atenção e também pela execução dos ensaios de dissolução.

Ao Prof. Dr. Maurício Reis, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao farmacêutico Ricardo Valentim e aos funcionários da Blanver Farmoquímica pelo apoio para a realização deste trabalho.

A todos os professores do programa de Pós-Graduação em Farmácia, especialmente pelo incentivo e amizade.

Aos colegas pós-graduandos, especialmente às amigas Bianca e Irene, pelo convívio e amizade, que com certeza permanecerá após a realização deste trabalho.

À funcionária Solange, dos Laboratórios de Química Farmacêutica e Controle de Qualidade, por estar sempre disposta a ajudar no que fosse preciso.

À toda minha família, em especial a meus pais, pelo apoio, amor e dedicação.

À minha tia Vera, por me acolher em sua casa, possibilitando a realização deste trabalho.

À minha avó Dina pelo incentivo, carinho e exemplo de vitalidade.

Ao Júnior, pelo carinho, atenção e auxílio na conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral	3
2.2 Objetivos específicos	3
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
3.1 Hipertensão arterial	4
3.2 Captopril	4
3.2.1 Propriedades farmacodinâmicas	6
3.2.2 Propriedades farmacocinéticas	6
3.3 Revestimento de comprimidos	8
3.3.1 Considerações gerais	8
3.3.2 Revestimento com película ou <i>film coating</i>	9
3.3.3 Formulação de revestimento	9
3.3.3.1 Polímeros formadores de filme	10
3.3.3.1.1 Hidroxipropilmetilcelulose	11
3.3.3.1.2 Opadry®	11
3.3.3.1.3 Polivinil pirrolidona ou povidona	11
3.3.3.1.4 Eudragit®	12
3.3.3.1.5 Goma laca	13
3.3.3.2 Plastificantes	14
3.3.3.3 Corantes e opacificantes	15
3.3.3.4 Solventes	15

3.3.4 Processo de revestimento	16
3.4 Estabilidade de formas farmacêuticas revestidas	18
3.5 Análise térmica	21
3.5.1 Aplicações da análise térmica	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 Materiais	26
4.1.1 Matérias-primas	26
4.1.2 Reagentes	27
4.1.3 Equipamentos	27
4.2 Métodos	29
4.2.1 Caracterização do captopril	29
4.2.1.1 Determinação do teor de substância ativa	29
4.2.1.2 Perda por dessecação	29
4.2.1.3 Determinação da faixa de fusão	29
4.2.1.4 Espectroscopia de absorção na região do IV	30
4.2.2 Desenvolvimento das formulações	30
4.2.2.1 Comprimidos de captopril de liberação imediata	30
4.2.2.2 Comprimidos revestidos	32
4.2.3 Avaliação dos comprimidos	34
4.2.3.1 Determinação da espessura e diâmetro	34
4.2.3.2 Determinação do peso médio	34
4.2.3.3 Determinação da dureza	35
4.2.3.4 Determinação da friabilidade	35
4.2.3.5 Determinação do tempo de desintegração	35
4.2.3.6 Determinação do teor de princípio ativo	35
4.2.3.6.1 Curva de calibração	36
4.2.3.6.2 Preparo da amostra	36
4.2.3.7 Ensaio de dissolução	36
4.2.4 Avaliação da estabilidade das formulações frente à umidade	37
4.2.4.1 Validação de metodologia para os estudos de estabilidade	37
4.2.4.1.1 Preparo das amostras	38
4.2.4.1.2 Parâmetros de validação	38

4.2.4.1.2.1 Avaliação da linearidade do método	38
4.2.4.1.2.2 Avaliação da precisão do método	38
4.2.4.1.2.3 Avaliação da exatidão do método	39
4.2.4.1.2.4 Comparação com o método de cromatografia líquida de alta eficiência	39
4.2.4.2 Avaliação da estabilidade do captopril e das formulações frente a dois níveis de umidade relativa.....	40
4.2.5 Estudos termoanalíticos	41
4.2.5.1 Estudos de interação entre captopril e excipientes através de DSC	41
4.2.5.2 Estudo termoanalítico do captopril, mistura física dos componentes da formulação e dos comprimidos revestidos e não revestidos através de DSC	41
4.2.5.3 Estudo da cinética de degradação das formulações através de termogravimetria	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Caracterização do captopril	43
5.1.1 Determinação do teor de substância ativa	43
5.1.2 Perda por dessecação	43
5.1.3 Determinação da faixa de fusão	43
5.1.4 Identificação	44
5.2 Avaliação dos comprimidos	46
5.2.1 Testes físicos	46
5.2.1.1 Comprimidos não revestidos	46
5.2.1.2 Comprimidos revestidos	48
5.2.2 Teste de desintegração	52
5.2.3 Determinação do teor de princípio ativo	53
5.2.3.1 Curva de calibração do captopril	53
5.2.3.2 Determinação do teor de princípio ativo das formulações	54
5.2.4 Ensaio de dissolução	59
5.3 Avaliação da estabilidade das formulações frente à umidade.....	65
5.3.1 Validação de metodologia para os estudos de estabilidade	65
5.3.2 Avaliação da estabilidade do captopril e das formulações frente a dois níveis de umidade relativa.....	74
5.4 Estudos termoanalíticos	83

5.4.1 Estudos de interação entre captopril e excipientes através de DSC	83
5.4.2 Estudo termoanalítico do captopril, mistura física dos componentes da formulação e dos comprimidos revestidos e não revestidos através de DSC	91
5.4.3 Estudo da cinética de degradação do captopril e das formulações através de termogravimetria	98
6 CONCLUSÕES	105
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

RESUMO

O captopril, pertencente à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, é um medicamento anti-hipertensivo amplamente utilizado. É susceptível de sofrer degradação, especialmente quando em solução aquosa, podendo ser considerado um fármaco com potencial para apresentar problemas com relação à estabilidade. No presente trabalho, foram desenvolvidos comprimidos de captopril revestidos com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), proveniente de dois fabricantes distintos, Opadry[®], polivinilpirrolidona (PVP), Eudragit[®] e goma laca. Todas as formulações atenderam às especificações farmacopéicas para comprimidos de pronta liberação quanto aos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, teor de princípio ativo, desintegração e dissolução. Foi realizado estudo da estabilidade das formulações frente a dois níveis de umidade relativa (65% e 95%), durante período de 62 dias. Nenhuma das formulações apresentou degradação da substância ativa quando submetidas à umidade relativa de 65%. No entanto, todas apresentaram diminuição do teor de captopril quando expostas à umidade de 95% durante o período de estudo, especialmente as revestidas com PVP, Eudragit[®] e goma laca. Este fato pode estar relacionado a interações entre princípio ativo e excipientes, desencadeadas pela presença de água. Também foi desenvolvido estudo termoanalítico do fármaco e das formulações através das técnicas de análise térmica: termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Através da análise das curvas DSC verificou-se que não houve a ocorrência de interação entre o fármaco e os excipientes lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, Aerosil[®] e talco, utilizados na formulação do comprimido. Detectou-se a possibilidade de interação entre captopril e estearato de magnésio, porém necessita-se de técnicas adicionais para confirmação. Também através dos resultados obtidos através de DSC não foram observadas alterações na cristalinidade do fármaco decorrentes dos processos de compressão e revestimento. A termogravimetria foi utilizada para o estudo da cinética de degradação do captopril e dos comprimidos, através do método de Ozawa. Os resultados demonstraram que não houve alteração da estabilidade térmica do captopril na forma de comprimido. As formulações de revestimento desenvolvidas, aplicadas nas condições estabelecidas, não evidenciaram aumento significativo da estabilidade térmica do captopril.

Palavras-chave: captopril, comprimidos revestidos, estabilidade, análise térmica.

ABSTRACT

Development, stability and thermoanalytical evaluation of captopril coated tablets

Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor, widely used in the treatment of hypertension. It is susceptible to degradation, specially in aqueous solution, and it is considered a drug likely to present stability problems. In the present work, captopril coated tablets with hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Opadry[®], polyvinylpyrrolidone (PVP), Eudragit[®] and shellac were produced. The tests for immediate release tablets (weight average, hardness, friability, drug content, disintegration and dissolution) were in agreement with pharmacopeial specifications. A stability study of the formulations, exposed to 65% and 95% relative humidity (RH) during 62 days was carried out. When exposed to 65% RH, all the formulations did not show any degradation of the drug. However, all presented decrease of captopril content when exposed to 95% RH, during the same period of time, specially the tablets coated with PVP, Eudragit[®] and shellac. This may be due to interactions among the drug and excipients, triggered by the presence of water. Thermoanalytical study of the captopril and the formulations was developed by thermal analysis techniques: thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC). The DSC curves did not show interactions between captopril and the excipients lactose, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, Aerosil[®] and talc. Some drug-excipient interaction was observed with magnesium stearate. However, additional techniques to confirm the results obtained are necessary. The DSC curves did not give any evidence of changes in the crystallinity of the drug influenced by mechanical treatment (tableting and coating processes). Thermogravimetry was used to evaluate the degradation kinetic of captopril and tablets, using the Ozawa's method. The drug and tablets presented the same thermal stability. The coating formulations, applied under the specific conditions, did not show any decrease of the thermal stability of captopril.

Keywords: captopril, coated tablets, stability, thermal analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estrutura do captopril	05
FIGURA 2. Estrutura do captopril dissulfeto	06
FIGURA 3. Compressora LAWES 2000 10 PSO	31
FIGURA 4. Equipamento para revestimento RamaCota modelo R&D	32
FIGURA 5. Espectro de absorção na região do IV do captopril, apresentado por CAPLAR et al. (1982)	44
FIGURA 6. Espectro de absorção na região do IV do captopril utilizado na preparação dos comprimidos	45
FIGURA 7. Imagens dos comprimidos produzidos neste trabalho. (1) Núcleo; (2) comprimido revestido com Eudragit®; (3) comprimido revestido com PVP	49
FIGURA 8. Imagens dos comprimidos produzidos neste trabalho. (4) comprimido revestido com goma laca; (5) comprimido revestido com Opadry®; (6) comprimido revestido com HPMC; (7) comprimido revestido com HPMC (Methocel®)	49
FIGURA 9. Curva de calibração do captopril determinada através de CLAE	53
FIGURA 10. Cromatograma obtido para solução de captopril SQR, na concentração de 1,0 mg/mL	55
FIGURA 11. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação não revestida (núcleos)	55
FIGURA 12. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com HPMC	56
FIGURA 13. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com HPMC (Methocel®)	56
FIGURA 14. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com Opadry®	57
FIGURA 15. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com PVP	57
FIGURA 16. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com Eudragit®	58

FIGURA 17. Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com goma laca	58
FIGURA 18. Curva de calibração do captopril, obtida através de espectrofotometria na região do UV, em 212 nm, para os ensaios de dissolução	59
FIGURA 19. Perfis de dissolução das formulações desenvolvidas	61
FIGURA 20. Curva de calibração do captopril obtida através do método titulométrico	67
FIGURA 21. Imagem dos comprimidos não revestidos (1) e revestidos com goma laca (2), antes e após exposição a U.R. de 95% por 62 dias	79
FIGURA 22. Curvas DSC do captopril, lactose e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	85
FIGURA 23. Curvas DSC do captopril, croscarmelose sódica e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	86
FIGURA 24. Curvas DSC do captopril, celulose microcristalina e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	87
FIGURA 25. Curvas DSC do captopril, Aerosil® e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	88
FIGURA 26. Curvas DSC do captopril, talco e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	89
FIGURA 27. Curvas DSC do captopril, estearato de magnésio e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	90
FIGURA 28. Curva DSC do captopril obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	91
FIGURA 29. Curvas DSC da mistura física dos componentes da formulação e dos comprimidos (núcleos) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	92
FIGURA 30. Curvas DSC dos comprimidos revestidos com Opadry, HPMC (Methocel) e HPMC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min	93

- FIGURA 31. Curvas DSC dos comprimidos revestidos com PVP, Eudragit e goma laca, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min 94
- FIGURA 32. Curvas TG obtidas para o captopril. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 99
- FIGURA 33. Curvas TG obtidas para os comprimidos não revestidos. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 99
- FIGURA 34. Curvas TG obtidas para os comprimidos revestidos com HPMC (Methocel®). Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 100
- FIGURA 35. Curvas TG obtidas para os comprimidos revestidos com HPMC. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 100
- FIGURA 36. Curvas TG obtidas para os comprimidos revestidos com Opadry®. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 101
- FIGURA 37. Curvas TG obtidas para a formulação revestida com PVP. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 101
- FIGURA 38. Curvas TG obtidas para a formulação revestida com Eudragit®. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 102
- FIGURA 39. Curvas TG obtidas para a formulação revestida com goma laca. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min)..... 102

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Principais aplicações da análise térmica na área farmacêutica	23
TABELA 2. Formulação dos comprimidos de liberação imediata de captopril de 50 mg	31
TABELA 3. Composição das formulações de revestimento dos comprimidos de captopril ..	33
TABELA 4. Parâmetros do processo de revestimento empregados para as formulações revestidas com HPMC, HPMC (Methocel [®]), Opadry [®] e PVP	33
TABELA 5. Parâmetros do processo de revestimento empregados para as formulações revestidas com Eudragit [®] e goma laca	34
TABELA 6. Resultados dos testes referentes ao peso médio, dureza, friabilidade, espessura e diâmetro dos comprimidos não revestidos	47
TABELA 7. Resultados dos testes referentes ao peso médio, dureza, espessura e diâmetro dos comprimidos revestidos	50
TABELA 8. Resultados obtidos no teste de desintegração dos comprimidos	52
TABELA 9. Resultados obtidos na determinação do teor de princípio ativo dos comprimidos através de CLAE	54
TABELA 10. Percentuais de captopril dissolvido ao longo do tempo no ensaio de dissolução	60
TABELA 11. Valores dos coeficientes de correlação obtidos para os três modelos matemáticos utilizados na linearização das curvas de dissolução.....	63
TABELA 12. Constante de velocidade de dissolução (k), meia-vida de dissolução (t _{50%}) e eficiência de dissolução (ED) obtidos a partir dos dados das curvas de dissolução das formulações.....	63
TABELA 13. Determinação do teor de princípio ativo do captopril matéria-prima, através do método titulométrico	68
TABELA 14. Determinação do teor de princípio ativo de comprimidos não degradados de captopril revestidos com HPMC, através do método titulométrico	68
TABELA 15. Determinação do teor de princípio ativo de comprimidos degradados de captopril revestidos com HPMC, através do método titulométrico	69
TABELA 16. Valores experimentais obtidos no teste de recuperação em comprimidos não degradados, através do método titulométrico	70

TABELA 17. Valores experimentais obtidos no teste de recuperação em comprimidos degradados, através do método titulométrico	70
TABELA 18. Comparação dos resultados do doseamento das formulações pelos métodos CLAE e titulométrico, referente aos comprimidos não degradados	71
TABELA 19. Comparação dos resultados do doseamento das formulações pelos métodos CLAE e titulométrico, referente aos comprimidos degradados, submetidos à U.R. de 95% por 42 dias	72
TABELA 20. Determinação da % de água absorvida pelas formulações submetidas às umidades relativas de 65 % e 95 %	75
TABELA 21. Determinação do teor de captopril em amostras submetidas à umidade relativa de 65 % por 62 dias	76
TABELA 22. Determinação do teor de captopril em amostras submetidas à umidade relativa de 95 % por 62 dias	77
TABELA 23. Entalpias de fusão do captopril (J/g) e temperaturas referentes ao evento (°C)	95
TABELA 24. Valores de energia de ativação obtidos para o captopril e para as formulações	103

LISTA DE ABREVIATURAS

CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
CV%	coeficiente de variação percentual
DRX	difração de raios-X
DSC	calorimetria exploratória diferencial
DTA	análise térmica diferencial
E _a	energia de ativação
ECA	enzima conversora de angiotensina
ED	eficiência de dissolução
HPMC	hidroxipropilmetilcelulose
IV	infravermelho
k	constante de velocidade de dissolução
PVP	polivinilpirrolidona
SQR	substância química de referência
t _{50%}	tempo de meia-vida de dissolução
T _g	temperatura de transição vítrea
TG	termogravimetria
UR	umidade relativa
UV	ultravioleta

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma das doenças que mais afeta a população brasileira. De acordo com dados apresentados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto do Coração (2001), 30% da população acima dos 18 anos, o equivalente a 30 milhões de pessoas, sofrem de hipertensão arterial. Cerca de 95% das pessoas afetadas desenvolvem a doença por razões de natureza genética, combinadas a fatores de risco, tais como sal em excesso, obesidade, sedentarismo e tabagismo. Além disso, a hipertensão arterial está relacionada a 45% dos casos de morte por doenças cardiovasculares no país.

O captopril, pertencente à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), é um dos medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados. É susceptível de sofrer degradação, especialmente quando em solução aquosa ou quando exposto a níveis elevados de umidade, podendo ser considerado um fármaco com potencial para apresentar problemas com relação à estabilidade (CONNORS et al., 1986; TAKETOMO et al., 1990; MARTINDALE, 1993; TRISSEL, 2000). Por este motivo, está disponível no mercado nacional apenas na forma farmacêutica de comprimido.

O revestimento de comprimidos com polímeros formadores de filme ou *film coating*, desenvolvido para suprir as deficiências do processo de revestimento com açúcar, surge atualmente como o processo de escolha para o revestimento de comprimidos. Entre as diversas aplicações do revestimento de formas farmacêuticas sólidas está a proteção do princípio ativo contra agentes externos, principalmente ar, umidade e luz, a fim de aumentar a estabilidade das formulações (BAUER et al., 1998; PORTER, 2000; SEITZ et al., 2001).

O estudo da estabilidade é um dos principais fatores que devem ser avaliados no desenvolvimento de formulações. Estes estudos são realizados rotineiramente pela indústria farmacêutica, porém, requerem longos períodos de armazenamento das amostras, sob condições controladas de temperatura e umidade (ANSEL et al., 2000; RODANTE et al., 2002).

As técnicas termoanalíticas, termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), apresentam inúmeras vantagens no estudo da estabilidade de formas farmacêuticas, especialmente no que se refere à rapidez e precisão dos resultados. Embora não substituam os estudos convencionais, estas técnicas mostram-se extremamente úteis em estudos de pré-formulação, interação entre princípio ativo e excipientes, estudo da cinética de degradação, entre outras aplicações, possibilitando a escolha das formulações mais estáveis (VECCHIO et al., 2001; RODANTE et al., 2002; SOUZA et al., 2002).

No presente trabalho, propôs-se o desenvolvimento de comprimidos de captopril revestidos com polímeros, com o objetivo de avaliar o efeito dos revestimentos sobre as características físico-químicas e estabilidade do fármaco, uma vez que esta forma farmacêutica não é encontrada atualmente no mercado. Foram desenvolvidas cinco formulações de revestimento, utilizando HPMC, Opadry[®], PVP e Eudragit[®] como polímeros formadores de filme. Uma das formulações foi revestida com goma laca, a qual não constitui-se de um polímero, mas de uma resina natural. Foi realizado um estudo preliminar da estabilidade das formulações frente à umidade, uma vez que é um dos principais fatores que afeta a estabilidade do captopril. Também foi desenvolvido estudo termoanalítico do fármaco e das formulações através das técnicas de análise térmica TG e DSC, com o objetivo de avaliar possíveis interações entre princípio ativo e excipientes, influência da compressão e revestimento sobre as propriedades do fármaco, bem como o estudo da cinética de degradação das formulações.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de formulações de comprimidos revestidos de captopril e a avaliação da estabilidade das mesmas com ênfase nas técnicas termoanalíticas.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- Desenvolver uma formulação de comprimidos de captopril de liberação imediata e de formulações de comprimidos revestidos com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), Opadry[®], polivinil pirrolidona (PVP), Eudragit[®] e goma laca.
- Avaliar as características dos comprimidos produzidos.
- Determinar o modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução e os parâmetros cinéticos.
- Validar método titulométrico para determinação do teor de substância ativa das amostras submetidas à avaliação da estabilidade.
- Avaliar a estabilidade das formulações frente à umidade, utilizando dois níveis de umidade relativa (65% e 95%).
- Detectar a ocorrência de interações entre o captopril e os excipientes utilizados na composição dos comprimidos, através de DSC.
- Detectar a ocorrência de alterações na cristalinidade do fármaco decorrentes dos processos mecânicos de compressão e revestimento, através de DSC.
- Estudar a cinética de degradação do captopril e das formulações desenvolvidas, através de termogravimetria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Hipertensão arterial

A hipertensão é definida como qualquer elevação da pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima de 140/90 mmHg. É um importante fator de risco para o aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva e coronariopatias, entre elas o infarto agudo do miocárdio. Aproximadamente 60% dos hipertensos acabam desenvolvendo, como seqüela, alguma afecção cardiovascular. O tratamento anti-hipertensivo, juntamente com os programas de detecção e prevenção da pressão arterial, reduz o risco de ocorrência destas alterações (GERBER & NIES, 1991; MARTINDALE, 1993).

O captopril foi o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) disponível comercialmente e é considerado o protótipo do grupo ou de primeira geração. É indicado no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva (BROGDEN et al., 1988; GARRISON & PEACH, 1991; MARTINDALE, 1993). Também é utilizado em pacientes pediátricos para o controle da hipertensão associada a anormalidades renovasculares e hiper-reninemia (TAKETOMO et al., 1990).

3.2 Captopril

O captopril, 1-[(2S)-3-mercaptopropionil]-L-prolina, é um potente inibidor da ECA por via oral. É considerado o medicamento de escolha na terapia anti-hipertensiva devido à sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade (NUR & ZHANG, 2000). A estrutura do captopril está representada na Figura 1.

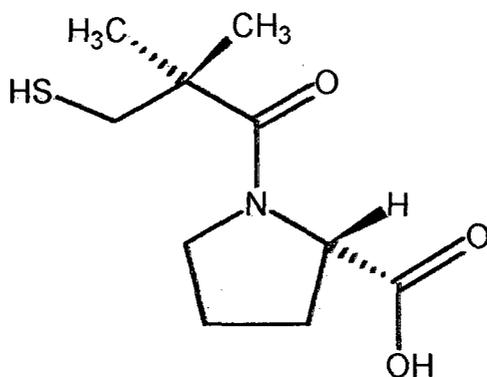


FIGURA 1 – Estrutura do captopril.

Apresenta-se sob a forma de pó cristalino de coloração branca, podendo possuir odor característico de sulfeto. É facilmente solúvel em água, álcool e clorofórmio. Funde a 104-110 °C. É estável em pH 1,2, mas a elevação do pH torna-o instável e induz a ocorrência de reações de degradação. Soluções aquosas são sujeitas à degradação oxidativa, a qual aumenta com o aumento do pH, especialmente acima de 4,0. O principal produto de degradação é o captopril dissulfeto, cuja estrutura está representada na Figura 2 (MARTINDALE, 1993; NUR & ZHANG, 2000; USP 24, 2000). A velocidade da reação de oxidação depende do pH, da concentração de oxigênio e da presença de íons metálicos. Íons como cobre e ferro são os principais catalisadores da reação, os quais podem ser encontrados em aditivos, embalagens e equipamentos (CONNORS et al., 1986; TRISSEL, 2000).

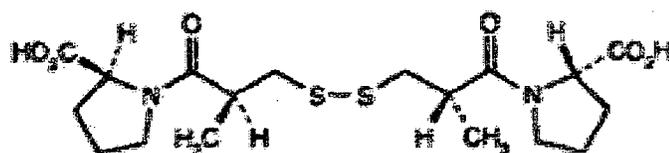


FIGURA 2 – Estrutura do captopril dissulfeto, principal produto de degradação do captopril.

3.2.1 Propriedades farmacodinâmicas

Os efeitos do captopril incluem a inibição da atividade plasmática da ECA, diminuição e aumento das concentrações plasmáticas de angiotensina II e I, respectivamente; aumento da concentração plasmática de renina, bem como de sua atividade, e diminuição da concentração de aldosterona ou de sua excreção urinária. A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona por intervenções farmacológicas produz alterações hemodinâmicas favoráveis, com benefícios aos pacientes com hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva (BROGDEN et al., 1988).

3.2.2 Propriedades farmacocinéticas

Cerca de 60 a 75% do captopril é absorvido do trato gastrointestinal. Os principais locais de absorção são, pelo menos em parte, o estômago e a porção proximal do intestino, através de um processo de transporte ativo via carreador peptídico. A biodisponibilidade sofre redução significativa com a ingestão de alimentos; por esse motivo, o medicamento é geralmente administrado 1 hora antes das refeições. As concentrações máximas no plasma são obtidas dentro de 60 a 90 minutos, e o fármaco é rapidamente depurado, com meia-vida de cerca de 2 horas.

A duração da ação é de aproximadamente 6 a 12 horas, relacionada com a dose. O captopril atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno. Tanto o captopril quanto seus metabólitos são rapidamente distribuídos à maioria dos tecidos, com exceção do sistema nervoso central, sendo que este não atravessa a barreira hematoencefálica. O captopril liga-se fracamente a proteínas plasmáticas, em torno de 25 a 30%, sendo esta ligação reversível (GERBER & NIES, 1990; MARTINDALE, 1993; NUR & ZHANG, 2000).

Uma vez absorvido, o captopril é rapidamente convertido em dissulfetos. A fácil oxidação do grupo sulfidril resulta em uma variedade de dissulfetos "in vivo", incluindo a forma dimérica (captopril dissulfeto) e conjugações com componentes endógenos de baixo peso molecular, como cisteína, glutation e homocisteína. O captopril também forma dissulfetos com proteínas, sendo que, no sangue, a maior fração destes compostos é associada com a albumina (BROGDEN et al., 1988; JANKOWSKI et al., 1995; SYPNIEWSKI & BALD, 1996; WIELING et al., 1996; KOK et al., 1997). Apenas o captopril livre é farmacologicamente ativo. Entretanto, a formação de dissulfetos inativos é reversível. Conseqüentemente, eles podem atuar como um reservatório de captopril livre e contribuem para a duração da ação, mantendo as concentrações sanguíneas do fármaco (JANKOWSKI et al., 1995; WIELING et al., 1996).

Quase todo o fármaco é eliminado na urina, cerca de 40% na forma inalterada e o restante na forma de metabólitos. Os principais metabólitos urinários do captopril são os conjugados captopril-cisteína e N-acetilcisteína captopril dissulfeto, e em menor quantidade encontram-se o captopril dissulfeto e S-metil captopril (BROGDEN et al., 1988; GERBER & NIES, 1990).

3.3 Revestimento de comprimidos

3.3.1 Considerações gerais

Há várias razões para que se proceda ao revestimento de comprimidos: proteger o princípio ativo contra agentes externos, principalmente ar, umidade e luz, a fim de aumentar a estabilidade da formulação; mascarar o sabor ou odor desagradável; facilitar a ingestão da forma farmacêutica pelo paciente; melhorar a aparência do produto; aumentar a integridade mecânica do comprimido, tornando-o mais resistente aos processos de manufatura, embalagem e transporte; proteger os ingredientes ativos de fluidos digestivos, como é o caso dos revestimentos gastro-resistentes; controlar a liberação do fármaco; incorporar outro fármaco ou adjuvante à formulação de revestimento para evitar incompatibilidades (BAUER et al., 1998; ANSEL et al., 2000; PORTER, 2000; SEITZ et al., 2001).

O revestimento de comprimidos é um dos processos farmacêuticos mais antigos. Uma das primeiras referências ao revestimento de formas farmacêuticas foi feita por Rhazes (850-923), que utilizou mucilagem de *Plantago psyllium* para recobrir pílulas que apresentavam sabor desagradável. A partir de então, diversos materiais passaram a ser utilizados (SEITZ et al., 2001).

O revestimento com açúcar foi desenvolvido em meados do século XIX, e vem sendo utilizado até os dias atuais. Porém, nos últimos anos, foram observados avanços significativos no que se refere ao processo tecnológico de revestimento de formas farmacêuticas sólidas. Em 1953, foram comercializados os primeiros comprimidos revestidos com película ou *film coating* (PORTER, 2000; SEITZ et al., 2001).

3.3.2 Revestimento com película ou *film coating*

Film coating é o processo que envolve a deposição de um filme fino e uniforme sobre a superfície dos comprimidos, sendo também aplicável a outras formas farmacêuticas sólidas. Consiste principalmente de polímeros que são aplicados aos núcleos na forma de solução ou dispersão, nos quais outros excipientes são dissolvidos ou suspensos. Após a evaporação dos solventes ou agentes dispersantes, os polímeros e outros excipientes permanecem nos núcleos como um filme uniforme (BAUER et al., 1998; PORTER, 2000; LIPPOLD & PAGÉS, 2001).

As principais vantagens deste tipo de revestimento, em relação ao revestimento com açúcar, incluem o pequeno aumento de peso dos comprimidos, os quais conservam a sua forma e tamanho originais e a redução significativa do tempo de processo, bem como o aumento de sua eficiência (ANSEL et al., 2000; PORTER, 2000).

3.3.3 Formulação de revestimento

Os componentes que constituem uma formulação de *film coating* são os polímeros formadores de filme, os plastificantes, corantes, opacificantes, solventes e outros adjuvantes como aglutinantes, lubrificantes, entre outros. Todos os componentes da formulação agem simultaneamente, influenciando as propriedades do filme (BAUER et al., 1998; RHODES & PORTER, 1998; PORTER, 2000; ANSEL et al., 2000).

3.3.3.1 Polímeros formadores de filme

Os polímeros são os principais componentes da formulação, capazes de produzir um filme fino e uniforme na superfície dos comprimidos, sob as condições de processo (BAUER et al., 1998; ANSEL et al., 2000).

Um polímero ideal deve possuir algumas propriedades para que possa ser usado em formulações de revestimento. Deve ser solúvel em uma variedade de solventes para permitir uma maior flexibilidade das formulações, deve ser capaz de produzir revestimentos com propriedades mecânicas satisfatórias e de bom aspecto, ser compatível com os componentes da formulação de revestimento e com o núcleo e possuir estabilidade na presença de luz, calor, ar e umidade. Também deve possuir solubilidade apropriada nos fluidos gastrointestinais, de acordo com o uso pretendido, para que a biodisponibilidade do medicamento não seja afetada (PORTER, 2000; SEITZ et al., 2001).

Atualmente um número grande de polímeros vem sendo usado comercialmente para o revestimento de comprimidos, seja para proteção do princípio ativo em formulações de liberação imediata, ou para proporcionar características especiais de liberação dos fármacos. Muitos estão disponíveis em diversos pesos moleculares, fator que deve ser considerado na seleção da formulação, uma vez que pode influenciar as propriedades do filme, como a flexibilidade e resistência mecânica. A seguir serão descritas algumas características dos polímeros que serão utilizados neste trabalho.

3.3.3.1.1 Hidroxipropilmetilcelulose

A HPMC é um derivado celulósico semi-sintético. É um dos principais polímeros formadores de filme empregados no revestimento de formulações (BROSSARD, 1982; RHODES & PORTER, 1998; PORTER, 2000; SEITZ et al., 2001).

Possui solubilidade no fluido gastrointestinal e em sistemas de solventes orgânicos e aquosos; possui flexibilidade, resistência à rachadura e ausência de odor e sabor; é estável na presença de calor, luz, ar ou graus razoáveis de umidade; possui boas qualidades mecânicas e proporciona comprimidos com características elegantes (BROSSARD, 1982; SEITZ et al., 2001).

3.3.3.1.2 Opadry®

Opadry® consiste em uma formulação de *film coating* composta por HPMC e plastificantes, sendo fornecida comercialmente na forma de pó, pronta para o uso.

De acordo com o fabricante (COLORCON), a grande vantagem do Opadry® está na repetitividade lote a lote, facilidade de aplicação, possibilidade de utilização com solventes orgânicos ou aquosos, fácil preparo da solução, redução do tempo de processo e aumento da estabilidade do produto. Pode ser utilizado como revestimento gastrosolúvel, entérico ou como barreira contra a umidade.

3.3.3.1.3 Polivinil pirrolidona ou povidona

É um polímero sintético formado por grupamentos lineares 1-vinil-2-pirrolidinona. O grau de polimerização resulta em materiais de vários pesos moleculares. A povidona usualmente apresenta-se disponível em quatro graus de

viscosidade identificados pelo valor "K", os quais diferem entre si de acordo com o peso molecular. O tipo mais utilizado em preparações farmacêuticas é o K-30, principalmente como aglutinante e em revestimento de comprimidos. A PVP apresenta excelente solubilidade em uma grande variedade de solventes, inclusive em água, e nos fluidos gastrointestinais (SEITZ et al., 2001).

Os filmes resultantes do revestimento com PVP são claros, brilhantes e resistentes. O material é bastante adesivo, mas é possível modificar as propriedades do polímero através do uso apropriado de plastificantes ou de outros polímeros. Também vem sendo utilizada para melhorar a dispersão de corantes em soluções de revestimento para obter uma coloração mais uniforme (SEITZ et al., 2001).

3.3.3.1.4 Eudragit®

As resinas acrílicas utilizadas em processos de revestimento de produtos farmacêuticos são conhecidas pela marca comercial Eudragit®. Possuem propriedades de solubilidade e permeabilidade nos sucos do trato gastrointestinal dependendo da presença de grupamentos ácido, básico ou hidrofílico na estrutura do polímero.

Existem, comercialmente, vários tipos de Eudragit®, os quais diferem entre si pelas suas propriedades, basicamente pelo grau de solubilidade em diferentes meios. Eudragit® L e S (copolímeros do ácido metacrílico) são utilizados em revestimentos gastroresistentes para liberação intestinal. Eudragit® RL e RS (copolímeros do éster metacrilato) são polímeros neutros, insolúveis em pH fisiológico, utilizados em preparações de liberação controlada (LIN et al., 2000).

A introdução de grupos amino-éster nos polimetacrilatos resulta em produtos catiônicos que tornam-se solúveis em água pela formação de sais com ácidos. Eudragit® E (copolímero de amino-ésteres metacrilato) é solúvel em suco gástrico até pH 5. Eudragit® E é um copolímero catiônico baseado no dimetilaminoacetil metacrilato e outros ésteres neutros do ácido metacrílico (SEITZ et al., 2001). O revestimento de comprimidos com Eudragit® E aumenta sua resistência à abrasão, a estabilidade durante a armazenagem e facilita sua identificação, sendo utilizado na produção de comprimidos de liberação imediata, como resultado de sua gastrosolubilidade (LEHMANN, 1982; BROSSARD, 1982).

3.3.3.1.5 Goma laca

É uma resina natural, produzida pelas fêmeas do inseto *Laccifer lacca kerr*. Não constitui uma substância de composição definida e constante. Por isso, a qualidade do material pode apresentar variações significativas, de acordo com a fonte e tempo de armazenagem. O principal componente constitui-se em uma resina. Contém, também, até 10% de ceras e componentes coloridos (VOIGT & BORNCHEIN, 1982; RHODES & PORTER, 1998).

A estrutura dos principais componentes da goma laca condicionam sua solubilidade no meio alcalino intestinal. Porém, com o tempo, a goma laca tende a resinificar-se, havendo a possibilidade da perda da solubilidade das formas farmacêuticas no suco intestinal (VOIGT & BORNCHEIN, 1982).

3.3.3.2 Plastificantes

Os plastificantes possuem como função principal interagir com os polímeros formadores de filme, alterando certas propriedades físicas e mecânicas dos mesmos. Aumentam a flexibilidade do revestimento, facilitando sua distribuição e adesão à superfície do núcleo. Também promovem um aumento da resistência do polímero. Para assegurar que estas características sejam alcançadas, o plastificante precisa possuir certo grau de compatibilidade com o polímero e permanecer retido no filme durante o período de armazenamento e sob diferentes condições (BAUER et al., 1998; THOMA & BECHTOLD, 1999; WU & MCGINITY, 1999; LIN et al., 2000; PORTER, 2000;).

Outra propriedade atribuída aos plastificantes é a redução da temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero. O conhecimento da T_g é de fundamental importância, pois a formação de um filme satisfatório ocorre somente abaixo desta temperatura. Como a T_g da maioria dos polímeros usados em *film coating* encontra-se acima da temperatura de revestimento, é essencial a incorporação de um plastificante à formulação, para que se produza um filme uniforme (BAUER et al., 1998; RHODES & PORTER, 1998; GUO, 1999; LIN et al., 2000).

A eficiência do plastificante está relacionada à sua estrutura química e às interações entre os seus grupos funcionais e os do polímero. Para ser efetivo, um plastificante precisa se interpor entre as cadeias do polímero. Portanto, a seleção correta do tipo e quantidade do plastificante assegura a uniformidade do revestimento. A concentração do plastificante depende de vários fatores como a estrutura do polímero, método de aplicação do revestimento e de outros componentes presentes no sistema. Elevações da temperatura empregada no processo também pode alterar a influência do plastificante sobre a formação do filme (WU & MCGINITY, 1999; SEITZ et al., 2001).

Para ser incorporado em uma formulação de revestimento, o plastificante deve possuir as seguintes características: ausência de cor e odor, não ser volátil, apresentar estabilidade térmica e química, resistência à água, não migrar para o filme e ser fisiologicamente inerte. Como exemplos de plastificantes que vêm sendo usados em formulações de revestimento, citam-se os polietilenoglicóis, propilenoglicol, glicerina, triacetina, trietilcitrato, dietilftalato, entre outros (BAUER et al., 1998; RHODES & PORTER, 1998; LIPPOLD & PAGÉS, 2001).

3.3.3.3 Corantes e opacificantes

Os corantes podem ser utilizados para melhorar a aparência dos comprimidos ou facilitar a sua identificação. Adicionalmente, certas propriedades físicas do revestimento, como a barreira contra luz, podem ser melhoradas. Os opacificantes são substâncias inorgânicas, a exemplo do dióxido de titânio, usadas nas formulações para auxiliar na obtenção das tonalidades dos corantes ou mascarar a cor dos comprimidos (PORTER, 2000; SEITZ et al., 2001).

3.3.3.4 Solventes

Os solventes têm como função atuar como agentes solubilizantes ou dispersantes dos componentes da formulação e depositar o polímero formador de filme na superfície dos comprimidos. Dependendo de sua solubilidade, o polímero pode ser dissolvido em água, solventes orgânicos ou em uma mistura de ambos (BAUER et al., 1998; SEITZ et al., 2001).

A água vem sendo o solvente de escolha para as formulações de revestimento, porém, alguns tipos de polímeros ainda requerem o uso de solventes orgânicos, como etanol, metanol, acetona, clorofórmio, entre outros. Estes últimos apresentam como desvantagens os custos, problemas de liberação de componentes

tóxicos para a atmosfera, alto custo dos sistemas de recuperação de solventes, potencial explosivo e toxicidade. Como alternativa para estes sistemas tem-se os revestimentos aquosos, os quais superam os problemas citados. Porém, apresentam também alguns inconvenientes como evaporação mais lenta, aumentando o tempo e custo do processo; incompatibilidade com fármacos que degradam rapidamente em presença de água, podendo afetar a estabilidade da formulação e aumento da susceptibilidade de contaminação microbiana (BAUER et al., 1998; THOMA & BECHTOLD, 1999; ANSEL et al., 2000).

As características desejáveis em um solvente são: dissolver ou dispersar os componentes da formulação; assegurar o controle da deposição do polímero na superfície do substrato; ser incolor, inodoro, insípido, inerte, atóxico e não inflamável; deve ser evaporado facilmente e, finalmente, deve ser compatível com o polímero e as condições da aplicação dos equipamentos, para garantir uma boa aderência do filme (SEITZ et al., 2001).

3.3.4 Processo de revestimento

Um dos fatores mais importantes que deve ser considerado no revestimento de formas farmacêuticas sólidas é o controle das condições do processo, para assegurar a obtenção de comprimidos revestidos com qualidade satisfatória (ANDERSSON et al., 1999; SEITZ et al., 2001). As condições do processo estão relacionadas principalmente com a adesão do filme à superfície do comprimido. A perda da adesão pode levar ao acúmulo de umidade na interface filme-comprimido, diminuindo a estabilidade da formulação, ou também comprometer o efeito protetor do filme. Neste sentido, uma série de fatores podem influenciar as propriedades de adesão do polímero, como a composição da formulação de revestimento, as propriedades físico-químicas e superfície dos núcleos, os excipientes utilizados na elaboração dos comprimidos e os parâmetros do processo (FELTON & MCGINITY, 1999; KHAN et al., 2001).

De acordo com SEITZ et al. (2001), os elementos do processo que precisam ser definidos e controlados para assegurar a qualidade de comprimidos revestidos são os seguintes:

- O tipo de equipamento, a carga e a velocidade de rotação da drageadeira podem afetar a mistura dos comprimidos, impedindo com que uma mesma quantidade de polímero seja depositada sobre cada comprimido. Além disso, a velocidade de rotação também afeta a velocidade com que os comprimidos passam sob o cone de aspersão. Se esta for muito lenta, pode causar a adesão entre os comprimidos. Ao contrário, se for muito elevada, pode não permitir com que ocorra a secagem antes que os comprimidos voltem a passar pelo cone de aspersão, resultando em um revestimento rugoso.
- As variáveis relacionadas com a aspersão também devem ser controladas. A taxa de aplicação da solução de revestimento vai depender da mistura, da distância do bico de aspersão ao leito dos comprimidos e da eficiência de secagem do sistema, sendo que a quantidade da solução aplicada deve ser uniforme a cada um dos comprimidos. Outro fator a ser considerado é o grau de atomização, relacionado com o tamanho e a distribuição das gotículas obtidas do bico de aspersão. Pressões elevadas conduzem a um maior grau de atomização, fazendo com que algumas gotículas sequem antes de atingir os comprimidos, afetando, conseqüentemente, a formação do filme. Uma atomização insuficiente pode resultar em gotículas grandes que, ao atingirem a superfície dos comprimidos causam um depósito excessivo de solução de revestimento, o que pode levar à adesão entre os núcleos ou destes com as paredes do equipamento.
- A temperatura, volume, qualidade e o equilíbrio entre a entrada e a saída do ar são parâmetros que precisam ser controlados para se obter um efeito de secagem satisfatório. Normalmente temperaturas elevadas conduzem a uma evaporação mais rápida dos solventes, porém, a sensibilidade do polímero, bem como dos núcleos, determinam a temperatura máxima que pode ser empregada no processo.

3.4 Estabilidade de formas farmacêuticas revestidas

Estabilidade é definida como o tempo em que um produto retém, dentro dos limites e prazo de validade especificados, as mesmas propriedades e características físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas que possuía quando foi elaborado (LINTNER, 1995; ANSEL et al., 2000).

A instabilidade das formulações farmacêuticas pode ser detectada por mudanças na sua aparência, por alterações químicas, ou na sua estrutura física, levando à perda total ou parcial da atividade terapêutica (LINTNER, 1995; ANSEL et al., 2000).

Vários fatores podem afetar a estabilidade de um produto farmacêutico, devido a causas externas ou internas. Entre as causas internas citam-se a estabilidade do princípio ativo, interações entre substâncias ativas e excipientes, forma farmacêutica e presença de impurezas. As causas externas incluem fatores como luz, temperatura e umidade, os quais podem iniciar ou acelerar reações químicas; processo de fabricação, recipientes, exposição ao ar, condições ambientais durante o transporte, armazenamento e comercialização e o tempo decorrido entre a produção e o uso (LINTNER, 1995; PRISTA, 1996).

Entre os fatores que podem afetar a estabilidade de formas farmacêuticas sólidas revestidas com polímeros, citam-se as interações entre os componentes da formulação (princípio ativo e excipientes) com os polímeros formadores de filme; a presença de impurezas nas matérias-primas; presença de umidade ou solventes residuais no interior dos comprimidos; formulações inadequadas ou fatores decorrentes do próprio processo de revestimento (ROWE, 1996; BAUER et al., 1998; FELTON & MCGINITY, 1999; PETEREIT & WEISBROD, 1999; SARISUTA et al., 1999; THOMA & BECHTOLD, 1999; LIPPOLD & PAGÉS, 2001).

Como consequência, podem ocorrer alterações na aparência física do revestimento (ruptura do filme, mudança de cor), degradação química da substância ativa, alteração quanto à dissolução e desintegração da forma farmacêutica e deficiência do efeito farmacológico desejado (SARISUTA et al., 1999; CARSTENSEN & RHODES, 2000; SEITZ et al., 2001).

A escolha dos componentes da formulação é de fundamental importância para assegurar a sua estabilidade e evitar a ocorrência de interações entre o fármaco e o polímero, bem como destes com os excipientes utilizados na composição do núcleo ou do revestimento. Estas interações podem ocorrer em comprimidos revestidos em função do contato direto entre os constituintes do filme e o núcleo (BAUER et al., 1998; PETEREIT & WEISBROD, 1999; SARISUTA et al., 1999; LIPPOLD & PAGÉS, 2001).

Neste contexto, destaca-se a importância da escolha correta do plastificante, o qual deve ser compatível com o polímero e os demais componentes da formulação, bem como permanecer no revestimento durante o período de vida útil do produto e sob diferentes condições. A sua evaporação ou migração para o núcleo pode levar a problemas de instabilidade e alterar as propriedades físicas do filme (PETEREIT & WEISBROD, 1999; LIN et al., 2000; LIPPOLD & PAGÉS, 2001).

LIN et al. (2000) estudaram o efeito de diversos plastificantes (triacetina, dietilftalato, dibutilftalato e tributilcitrato) sobre as propriedades de adesão e absorção de água pelos filmes de Eudragit. De acordo com os resultados obtidos, a capacidade de absorção de água pelo revestimento é dependente do tipo de polímero e de plastificante utilizado. Quando utilizou-se Eudragit E e triacetina, houve um aumento significativo da absorção de água pelo filme, uma vez que este plastificante é bastante hidrofílico. Com os demais plastificantes, este efeito não foi observado. Quanto à capacidade de adesão do polímero à superfície do comprimido, Eudragit E apresentou propriedade de adesão superior ao Eudragit RL e RS. A

capacidade de adesão dos três filmes testados foi significativamente melhorada quando utilizou-se concentração de plastificante maior do que 25%.

A dissolução de pequenas quantidades de excipientes ou princípio ativo no *film coating* durante o processo e/ou a migração dos mesmos para o revestimento após decorrido um período da aplicação, também pode afetar aspectos relacionados à estabilidade. Este processo é facilmente favorecido se algum dos componentes do núcleo, seja o princípio ativo ou adjuvantes, é solúvel no solvente utilizado no preparo da formulação de revestimento. Migração pode ocorrer por dissolução do fármaco ou excipientes no solvente residual presente no revestimento ou na umidade que penetra através do filme durante armazenagem sob alta concentração de umidade. A presença indesejável do fármaco ou excipientes no revestimento pode alterar substancialmente as propriedades do filme, como características mecânicas, de adesão, permeabilidade e aparência (SARISUTA et al., 1999).

O controle dos parâmetros relacionados ao processo de revestimento exerce influência no aspecto e estabilidade do filme. O parâmetro mais importante é, sem dúvida, a temperatura. Se esta for muito próxima da mínima temperatura para formação de filme, a formação da película pode permanecer incompleta. Temperaturas elevadas podem causar evaporação da água ou solvente com muita rapidez, interferindo, também, na formação do filme (PETEREIT & WEISBROD, 1999; THOMA & BECHTOLD, 1999).

Água residual presente na forma farmacêutica pode afetar sua estabilidade. Como a água é uma substância altamente reativa, reações podem ocorrer tanto com o princípio ativo quanto com os excipientes. O controle inadequado do processo, especialmente quanto à evaporação do solvente, pode causar sua retenção no interior do comprimido, podendo desencadear reações químicas de decomposição. Se umidade residual for liberada por evaporação durante a armazenagem ou se o filme absorver umidade do núcleo, pode haver alteração no tempo de desintegração dos comprimidos revestidos ou mesmo na liberação. Efeitos similares são produzidos

na manufatura dos comprimidos por granulação úmida. Uniformidade entre os lotes é atingida à medida em que o conteúdo de água torna-se inferior a 2%. Se o conteúdo de umidade residual é alto, as características de liberação poderão apresentar grande variação (PETEREIT & WEISBROD, 1999). A presença de água nos polímeros freqüentemente influencia a força de tensão, propriedades mecânicas, superfície de adesão e favorece a hidrólise (OKHAMAFE & YORK, 1985).

3.5 Análise térmica

Análise térmica compreende um grupo de técnicas nas quais a propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação são medidos em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura. Entre as técnicas mais utilizadas citam-se a termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (WENDLANDT, 1986).

TG consiste em uma técnica em que alterações na massa da amostra (perda ou ganho em massa) é determinada em função da temperatura e/ou tempo. Existem três tipos de análise termogravimétrica: isotérmica, na qual a massa de amostra é registrada em função do tempo a temperatura constante; quase-isotérmica, onde a massa é aquecida até peso constante a cada série de aumento de temperatura; e termogravimetria dinâmica, na qual a amostra é aquecida a temperaturas pré-determinadas, preferencialmente de maneira linear. A curva resultante da alteração de massa *versus* temperatura é denominada curva termogravimétrica ou curva TG e fornece informações a respeito da composição e estabilidade térmica da amostra inicial, dos compostos intermediários e dos produtos resultantes, se estiverem presentes (WENDLANDT, 1986).

DSC é a técnica na qual mede-se a diferença de energia fornecida à uma amostra e a um material referência, em função da temperatura, enquanto os mesmos são submetidos a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO & GIOLITO, 1980). Conseqüentemente, a temperatura e energia associadas a eventos como fusão, reações de oxidação e redução, sublimação, decomposição, cristalização, podem ser avaliadas (ARAÚJO et al., 2003). É uma das técnicas de escolha em função de sua habilidade em fornecer informações detalhadas a respeito das propriedades físicas e energéticas de uma substância, as quais não podem ser obtidas de maneira precisa, rápida e fácil através de outras técnicas (GIRON, 1998a; CLAS et al., 1999).

3.5.1 Aplicações da análise térmica

As principais aplicações da análise térmica na área farmacêutica estão apresentadas na Tabela 1 e serão descritas a seguir.

TABELA 1 – Principais aplicações da análise térmica na área farmacêutica.

Aplicações das técnicas termoanalíticas
Estudos de compatibilidade e interações entre substância ativa e excipientes
Estudos de estabilidade de formas farmacêuticas revestidas, interações entre princípio ativo-excipientes-polímeros e controle de qualidade de materiais poliméricos
Influência de processos mecânicos como granulação, compressão, trituração, secagem e revestimento sobre o estado sólido das substâncias farmacêuticas
Identificação e quantificação de componentes de formulações
Estudos de estabilidade, compatibilidade e possíveis fraudes em formulações de medicamentos genéricos
Determinação do ponto de fusão
Determinação da pureza de substâncias ativas e excipientes
Estudos de polimorfismo
Análise de enantiômeros e racematos
Determinação do tempo de desintegração de formas farmacêuticas
Determinação de diagramas de fase em estudos de pré-formulação
Estudo da decomposição térmica de compostos orgânicos e inorgânicos
Estudos da estabilidade de fármacos e formulações
Estudo da cinética de degradação e determinação dos parâmetros cinéticos
Determinação de umidade ou de solventes residuais em formas farmacêuticas

FONTE: ARAGÃO et al., 2001; MACEDO et al., 2001; THOMPSON, 2000; CLAS et al., 1999 ; GIRON, 1999; MERTINEZ et al., 1999; PERES del COMUNE, 1999; GIRON, 1998a,b; GIRON & GOLDBRONN, 1997; PRINDERRE et al., 1997; RUDNICK et al., 1997; GORACINOVA et al., 1996; MATSUNAGA et al., 1996; PYRAMIDES et al., 1995; WESOŁOWSKI, 1992.

As técnicas termoanalíticas fornecem informações precisas e detalhadas principalmente sobre estudos de pré-formulação, estabilidade e controle de qualidade de matérias-primas e de formas farmacêuticas. DSC e TG fornecem informações qualitativas e quantitativas a respeito da substância ou produto a ser analisado com extrema rapidez, em comparação com os métodos convencionais. A simplicidade, rapidez, eficiência e os baixos custos operacionais justificam sua aplicação (GIRON & GOLDBRONN, 1997; CLAS et al., 1999; MACEDO et al., 2000).

A calorimetria exploratória diferencial vem sendo proposta como um método rápido na avaliação de interações físico-químicas entre componentes da formulação e na seleção de excipientes (WESOLOWSKI, 1992; MURA et al., 1998a; RODANTE et al., 2002). As técnicas de análise térmica fornecem informações rápidas sobre possíveis interações ou incompatibilidades entre os componentes da forma farmacêutica durante os estudos de pré-formulação, o que significa uma grande economia de tempo, especialmente para a indústria (MURA et al., 1995; CLAS et al., 1999; PETEREIT & WEISBROD, 1999). Neste contexto, inúmeros trabalhos têm sido publicados abordando estudos de compatibilidade entre substância ativa e excipientes utilizando técnicas de análise térmica como TG e DSC (WESOLOWSKI, 1992; MURA et al., 1995; PYRAMIDES et al., 1995; ELDER & ROSEN, 1996; JAIN et al., 1998; MURA et al., 1998a; MURA et al., 1998b; FORD, 1999; LERDKANCHANAPORN, 1999; MARTINEZ et al., 1999; PETEREIT & WEISBROD, 1999; RIVERA et al., 2000; MACEDO et al., 2001; RODANTE et al., 2002).

Características dos polímeros como temperatura de transição vítrea (T_g), cristalinidade, interações e incompatibilidades podem ser determinadas através de DSC. A termogravimetria pode ser usada para fornecer informações a respeito de interações com umidade, solventes residuais e estabilidade térmica dos polímeros (OKHAMAFE & YORK, 1985).

A pureza das substâncias pode ser obtida por DSC, baseando-se no fato de que impurezas alteram o ponto de fusão dos compostos. A vantagem deste método é a não necessidade de um padrão de pureza garantida, a utilização de pequenas quantidades de amostra e a rapidez para obtenção dos resultados (GIRON, 1998b; PERES Del COMUNE, 1999).

Os métodos termoanalíticos também possuem um papel importante na investigação da ocorrência de polimorfismo e alterações quanto à cristalinidade de fármacos, especialmente em conjunto com outras técnicas (LIN et al., 1994; ADEYEYE et al., 1995; MURA et al., 1995; MATSUNAGA et al., 1996; GIRON, 1998a; MURA et al. 1998; CLAS et al., 1999; SELZER et al., 1999; MURA et al., 2002; VIPPAGUNTA et al., 2002).

A termogravimetria é um dos métodos mais utilizados para determinação de umidade e outras substâncias voláteis em preparações farmacêuticas (WENDLANDT, 1986). Também é utilizada no estudo da cinética de degradação e estabilidade térmica de fármacos, polímeros, medicamentos e outros compostos (PERES Del COMUNE, 1999; HUANG et al., 2001; VECCHIO et al., 2001).

Com relação ao captopril, poucos trabalhos têm sido desenvolvidos nesta área. Entre os artigos encontrados durante a revisão bibliográfica para este trabalho, citam-se o estudo da estabilidade térmica do captopril, com o objetivo de investigar o processo de degradação térmica do mesmo (HUANG et al., 2001); avaliação da aplicação da análise térmica na caracterização de medicamentos anti-hipertensivos, entre eles o captopril, para determinação da pureza e da cinética de degradação através de DSC (MACEDO et al., 2000) e avaliação da influência da radiação gama em microesferas de captopril, também através de DSC (VOLLAND et al., 1994).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Matérias-primas

- Álcool 96 °GL.
- Captopril (fracionado por Galena Química e Farmacêutica Ltda.).
- Celulose microcristalina (Microcel[®] MC-102, Blanver Farmoquímica).
- Corante FD&C Yellow n° 5.
- Croscarmelose sódica (Explocel[®]A, Blanver Farmoquímica).
- Dióxido de silício coloidal (Aerosil[®], Degussa Inc.).
- Dióxido de titânio.
- Estearato de magnésio (Cinética).
- Eudragit[®] E 100 (Röhm Pharma).
- Goma laca.
- Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®], Blanver Farmoquímica).
- Hidroxipropilmetilcelulose (sem marca comercial).
- Lactose Super – Tab *spray dried* (Blanver Farmoquímica).
- Opadry[®] Clear (Colorcon).
- Polietilenoglicol - PEG 400.
- Polietilenoglicol - PEG 6000.
- Polivinilpirrolidona (PVP K 30).
- Talco.

4.1.2 Reagentes

Todos os reagentes utilizados possuíam grau de pureza *pro analysis* (p.a), com exceção daqueles utilizados na análise por CLAE.

- Ácido clorídrico.
- Ácido fosfórico.
- Ácido sulfúrico.
- Água deionizada.
- Amido.
- Iodato de potássio.
- Iodeto de potássio.
- Metanol (grau cromatográfico).

4.1.3 Equipamentos

- Aparelho de ponto de fusão MICROQUÍMICA IND., modelo MQAPF-301.
- Aparelho medidor de dureza OFF TEC GALILEO.
- Aparelho para determinação do tempo de desintegração ÉTICA.
- Balança analítica BEL MARK (modelo 210 A).
- Balança MARTE.
- Centrífuga SIGMA.
- Célula DSC-50 SHIMADZU.
- Compressora LAWES (modelo 2000 10 PSO), com conjunto de matrizes e punções bicôncavos de 6 mm de diâmetro.
- Coluna cromatográfica SPHERISORB, Phase Sep S5 ODS2/250×4,6 mm.

- Cromatógrafo líquido SHIMADZU FRC-10A constituído de bomba SHIMADZU LC-10AD e detector UV/VIS SHIMADZU SPD-10AV, gerenciado por controlador SCL-10AVP, acoplado a computador Mega Corp e operado pelo programa Class-VP.
- Espectrofotômetro na região do Infravermelho BOMEN HARTAMANN & BRAUN modelo MB-100.
- Espectrofotômetro na região do UV/VIS BECKMAN COULTER, modelo DU 640.
- Estufa a vácuo FANEM (modelo 099 EV).
- Equipamento para dissolução HANSON RESEARCH, modelo SR6.
- Equipamento para revestimento RAMA COTA modelo R&D, capacidade 5-7 kg, com pistola de aplicação através de sistema de *spray* com ar e bomba peristáltica.
- Friabilômetro ÉTICA.
- Paquímetro MITUTOYO.
- Termobalança TGA-50 SHIMADZU.
- Termohigrômetro INCOTERM.
- Termohigrômetro J. PROLAB.

4.2 Métodos

4.2.1 Caracterização do captopril

Submeteu-se o captopril (matéria-prima) aos seguintes testes, com o objetivo de verificar se o mesmo correspondia às especificações farmacopéicas:

4.2.1.1 Determinação do teor de substância ativa

A determinação do teor de substância ativa foi realizada pelo método titulométrico, utilizando iodato de potássio 0,1 N como solução titulante, de acordo com a monografia do fármaco (USP 24, 2000).

4.2.1.2 Perda por dessecação

Pesou-se cerca de 1 g do fármaco e secou-se por um período de 3 horas, a 60°C, em estufa a vácuo, de acordo com a monografia do fármaco (USP 24, 2000). Calculou-se a perda em massa, comparando-se o peso inicial das amostras com aquele determinado após dessecação. Realizou-se o ensaio em triplicata.

4.2.1.3 Determinação da faixa de fusão

A faixa de fusão do captopril foi determinada em equipamento de bloco metálico aquecido, conforme descrito na F. Bras. IV (1988). A amostra foi colocada sobre o bloco metálico entre lamínulas de vidro e, após aquecimento, observou-se a fusão do fármaco com auxílio de uma lupa.

4.2.1.4 Espectroscopia de absorção na região do IV

Para a identificação do captopril, registrou-se o espectro na região do infravermelho do fármaco e comparou-se com o apresentado na literatura (CAPLAR et al., 1982).

4.2.2 Desenvolvimento das formulações

4.2.2.1 Comprimidos de captopril de liberação imediata

Os comprimidos de captopril foram produzidos na Blanver Farmoquímica Ltda., sob orientação do farmacêutico e responsável técnico Ricardo Valentim. A formulação está descrita na Tabela 2.

O método utilizado foi a compressão direta. Procedeu-se à mistura do captopril com os excipientes e comprimiu-se em compressora LAWES 2000 10 PSO (Figura 3), utilizando conjunto de matrizes e punções bicôncavos de 6 mm. Durante a produção foram avaliados o peso médio e a dureza dos núcleos. Quando necessário, procedeu-se ao ajuste das condições do processo.

TABELA 2 – Formulação dos comprimidos de liberação imediata de captopril de 50 mg.

Matéria-prima	Quantidade %
Captopril	50,0
Lactose	26,5
Celulose microcristalina (Microcel [®] MC 102)	18,0
Croscarmelose sódica (Explocel [®])	0,7
Dióxido de silício coloidal (Aerosil [®])	0,3
Estearato de magnésio	1,5
Talco	3,0



FIGURA 3 – Compressora LAWES 2000 10 PSO.

4.2.2.2 Comprimidos revestidos

O revestimento dos comprimidos foi realizado em equipamento RamaCota modelo R&D, com pistola de aplicação através de sistema de *spray* com ar e bomba peristáltica, disponível na Blanver Farmoquímica (Figura 4). Foram desenvolvidas 6 formulações de revestimento, as quais estão descritas na Tabela 3. Os parâmetros utilizados no processo de revestimento estão descritos nas Tabelas 4 e 5. Hidroxipropilmetilcelulose, Opadry[®], PVP e Eudragit[®] foram utilizados como polímeros formadores de filme para o revestimento dos comprimidos. Foram desenvolvidas duas formulações idênticas contendo HPMC, sendo uma delas fabricada pela Blanver Farmoquímica com a denominação de Methocel[®]. A outra foi adquirida pela própria Blanver, sendo que não possui marca comercial. Goma laca também foi utilizada como revestimento de uma das formulações.

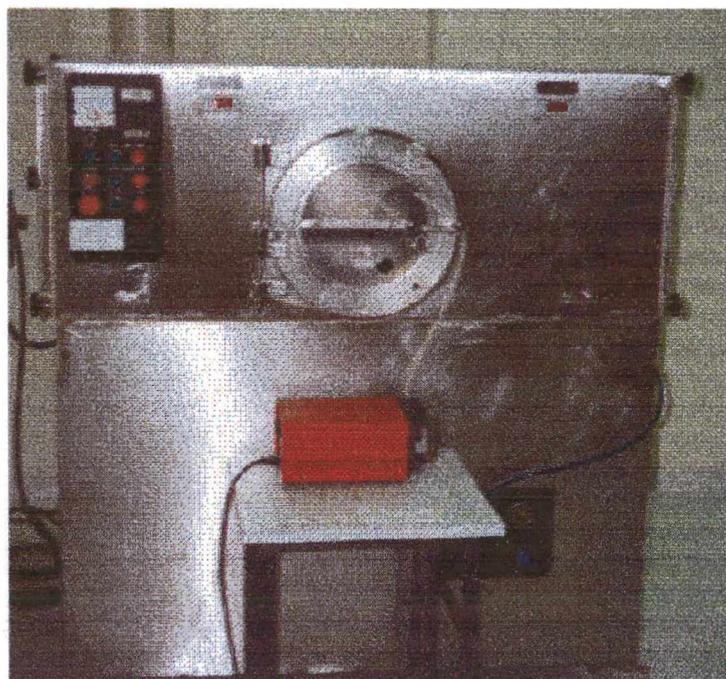


FIGURA 4 – Equipamento para revestimento RamaCota modelo R&D.

TABELA 3 – Composição das formulações de revestimento dos comprimidos de captopril.

	HPMC (Methocel®)	HPMC	Opadry®	PVP	Eudragit®	Goma laca
HPMC	6,8 %	6,8 %				
Opadry®			6,9 %			
PVP K30				6,8 %		0,8 %
Eudragit® E100					10,6 %	
Goma laca						7,5 %
PEG 400	0,7 %	0,7 %		0,7 %		
PEG 6000					1,06 %	0,6 %
TiO ₂	1,9 %	1,9 %	1,7 %	1,9 %	1,6 %	0,7 %
Corante Yellow n° 5	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,04 %	0,08 %
Talco					5,3 %	2,2 %
Estearato de magnésio					2,7 %	1,6 %
Trietilcitrate					4,2 %	
Álcool 96°GL	84,9 %	84,9 %	85,7 %	84,9 %	74,5 %	86,5 %
Água deionizada	5,7 %	5,7 %	5,7 %	5,7 %		

TABELA 4 – Parâmetros do processo de revestimento empregados para as formulações revestidas com HPMC, HPMC (Methocel®), Opadry® e PVP.

Parâmetros de revestimento	
Velocidade da drageadeira	4,5-5,5 rpm
Carga de trabalho	4 kg
Temperatura do núcleo	38-40° C
Vazão da bomba	17-20 g/min

TABELA 5 – Parâmetros do processo de revestimento empregados para as formulações revestidas com Eudragit® e goma laca.

Parâmetros de revestimento	
Velocidade da drageadeira	8,0-8,5 rpm
Carga de trabalho	4 kg
Temperatura do núcleo	37-39° C
Vazão da bomba	15 g/min

4.2.3 Avaliação dos comprimidos

De cada formulação desenvolvida, foram retiradas algumas unidades para execução dos seguintes ensaios:

4.2.3.1 Determinação da espessura e diâmetro

A espessura e diâmetro dos comprimidos foram determinados através de paquímetro, da marca MITUTOYO.

4.2.3.2 Determinação do peso médio

A determinação do peso médio dos comprimidos foi realizada de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988).

4.2.3.3 Determinação da dureza

Determinou-se a dureza dos comprimidos conforme metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988).

4.2.3.4 Determinação da friabilidade

Foi realizada de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988), apenas para os comprimidos não revestidos.

4.2.3.5 Determinação do tempo de desintegração

Na determinação do tempo de desintegração dos comprimidos utilizou-se como líquido de imersão água mantida a $37\pm 1^\circ\text{C}$. Os comprimidos revestidos foram mergulhados em água, a temperatura ambiente, durante 5 minutos, antes de serem submetidos ao teste, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988).

4.2.3.6 Determinação do teor de princípio ativo

O teor de princípio ativo nos comprimidos foi determinado através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), conforme preconizado na monografia do fármaco para esta forma farmacêutica (USP 24, 2000). As condições cromatográficas empregadas foram: coluna SPHERISORB, Phase Sep S5 ODS2/ 250x4,6 mm; fase móvel constituída por metanol, água e ácido fosfórico (550:450:0,5), fluxo de 1 mL/min; detecção na região do ultravioleta a 220 nm e volume de amostra de 20 μL .

4.2.3.6.1 Curva de calibração

Pesou-se o equivalente a 5 mg de captopril SQR, com teor declarado de 99,8% e diluiu-se para 100 mL com a fase móvel, obtendo-se, desta maneira, uma solução com concentração de 5 mg/mL. A partir desta, foram obtidas soluções diluídas com as seguintes concentrações: 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 e 1,4 mg/mL. Determinou-se a área do pico cromatográfico de cada ponto, em triplicata. Calculou-se o coeficiente de correlação e a equação da reta.

4.2.3.6.2 Preparo da amostra

Pesaram-se 20 comprimidos de cada formulação, os quais foram triturados até a obtenção de um pó fino. Pesou-se quantidade equivalente a 25 mg de captopril, adicionou-se 25 mL de fase móvel e submeteu-se ao ultrassom por 15 minutos. Em seguida, a amostra foi centrifugada e o sobrenadante utilizado para injeção no cromatógrafo SHIMADZU FRC-10A, após filtração.

4.2.3.7 Ensaio de dissolução

O ensaio de dissolução foi realizado de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Americana (USP 24, 2000) para comprimidos de captopril. Utilizou-se o aparato I (cesto), ácido clorídrico 0,1N como meio de dissolução, volume de 900 mL, temperatura de $37 \pm 0,5$ °C e velocidade de agitação de 50 rpm.

Foram retiradas alíquotas após 1, 3, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos, para obtenção dos perfis de dissolução. A quantidade de captopril dissolvido foi determinado através da leitura das absorbâncias em espectrofotômetro na região do UV, em 212 nm.

Para a seleção do modelo utilizado para descrever a cinética de dissolução do captopril, foram testados os modelos de Higuchi e as cinéticas de ordem zero e de primeira ordem. Através da análise de regressão linear, tomando-se apenas os pontos que correspondiam à fase ascendente das curvas, determinou-se como modelo mais adequado o que apresentou coeficiente de correlação mais elevado (FERRAZ et al., 1998).

A constante de velocidade de dissolução (k) foi obtida através da inclinação da reta, após a seleção do modelo cinético mais adequado. A meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) foi calculada de acordo com a fórmula $0,693/k$, utilizada para formulações que obedecem ao modelo cinético de primeira ordem. A eficiência de dissolução (ED) foi determinada após o cálculo da área sob a curva de porcentagem dissolvida *versus* tempo e a área total do gráfico. O resultado foi expresso em porcentagem, através da razão entre os dois parâmetros (FERRAZ et al., 1998).

4.2.4 Avaliação da estabilidade das formulações frente à umidade

4.2.4.1 Validação de metodologia para os estudos de estabilidade

Como método alternativo à CLAE, foi validado método titulométrico para determinação do teor de captopril nos comprimidos submetidos ao teste de estabilidade.

A metodologia foi adaptada da monografia do fármaco (USP 24, 2000), que recomenda o método titulométrico para doseamento do captopril matéria-prima.

4.2.4.1.1 Preparo das amostras

Pesou-se 10 comprimidos e triturou-se até a obtenção de um pó fino. Pesou-se quantidade equivalente a 100 mg de captopril, adicionou-se 100 mL de água destilada e submeteu-se à agitação mecânica por 10 minutos. Adicionou-se 10 mL de ácido sulfúrico 3,6 N, 1 g de iodeto de potássio e 2,0 mL de amido SI. Titulou-se com solução de iodato de potássio 0,1 N, até viragem para coloração azul persistente por não menos do que 30 segundos. Realizou-se um ensaio em branco. Calculou-se a quantidade de captopril na amostra.

4.2.4.1.2 Parâmetros de validação

4.2.4.1.2.1 Avaliação da linearidade do método

Com o objetivo de avaliar a linearidade do método, foi feita uma curva de calibração com diferentes concentrações do captopril SQR. Pesou-se quantidades equivalentes a 10; 15; 25; 50; 75; 100; 150; 200 e 300 mg do fármaco e determinou-se o volume de solução titulante gasto. Calculou-se o coeficiente de correlação e a equação da reta. Cada ponto foi determinado em triplicata.

4.2.4.1.2.2 Avaliação da precisão do método

Com o objetivo de avaliar a precisão do método, foram realizadas, inicialmente, 9 determinações do teor de princípio ativo do captopril matéria-prima. Para os comprimidos, escolheu-se aleatoriamente a formulação revestida com HPMC, e realizou-se 9 determinações do teor de princípio ativo. Foram feitas, também, 9 determinações em comprimidos degradados da mesma formulação, os

quais foram submetidos à degradação forçada em ambiente com 95% de umidade relativa por 23 dias. Calculou-se o desvio padrão e o coeficiente de variação (CV%).

4.2.4.1.2.3 Avaliação da exatidão do método

Foram pesadas quantidades equivalentes a 100 mg de captopril, de comprimidos degradados e não degradados da formulação revestida com HPMC. Adicionou-se, a cada porção, 25; 50 e 75 mg de captopril SQR. Os ensaios foram realizados em triplicata. Calculou-se a % de recuperação.

4.2.4.1.2.4 Comparação com o método de cromatografia líquida de alta eficiência

Ainda como parte integrante da validação do método, os comprimidos provenientes de cada formulação desenvolvida foram analisados quanto ao teor de captopril através do método titulométrico e da metodologia oficial para doseamento dos comprimidos (CLAE), conforme preconiza a Farmacopéia Americana (USP 24, 2000). Através de análise estatística avaliou-se a ocorrência de diferença significativa entre os resultados obtidos através dos dois métodos, utilizando o teste *t* de *Student*.

O mesmo procedimento foi realizado com os comprimidos degradados provenientes de cada uma das formulações, os quais foram submetidos à U.R. de 95 % por 42 dias.

O preparo das amostras foi realizado conforme descrito nos itens 4.2.3.6.2 e 4.2.4.1.1.

4.2.4.2 Avaliação da estabilidade do captopril e das formulações frente a dois níveis de umidade relativa

Estudos preliminares da estabilidade do captopril e das formulações frente a dois níveis de umidade foram desenvolvidos, utilizando dessecadores com solução de ácido sulfúrico em diferentes concentrações (RECH, 1993), para obter ambientes com umidades relativas de 65% e 95%. Os dessecadores foram vedados e mantidos à temperatura ambiente. A umidade relativa dentro dos dessecadores foi medida com auxílio de um higrômetro. Antes da adição das amostras, padronizou-se a abertura dos dessecadores, uma vez ao dia durante período de 10 dias, com o objetivo de simular a coleta das amostras. Como não houve variação de umidade maior do que 5% durante o período de padronização, a metodologia foi considerada satisfatória para a realização do ensaio.

Foram pesados 50 comprimidos de cada formulação e 2,5 g de captopril matéria-prima, os quais foram dispostos em vidros de relógio sobre a placa de porcelana de cada um dos dessecadores. Após 7, 15, 27, 42 e 62 dias, foram retirados 10 comprimidos de cada formulação e cerca de 500 mg de captopril. Determinou-se o teor de princípio ativo através do método titulométrico. Também calculou-se a porcentagem de água absorvida pelos comprimidos após os períodos de exposição aos níveis de umidade estabelecidos. Para tal, utilizou-se a fórmula descrita por MACLEOD et al. (1999), a qual baseia-se no ganho de peso dos comprimidos após absorverem umidade do ambiente, em relação ao peso inicial dos mesmos.

4.2.5 Estudos termooanalíticos

4.2.5.1 Estudos de interação entre captopril e excipientes através de DSC

Os excipientes selecionados para o desenvolvimento dos comprimidos, bem como o captopril matéria-prima e misturas 1:1 do fármaco com os adjuvantes, foram submetidos a ensaio termooanalítico de calorimetria exploratória diferencial (DSC), com o objetivo de avaliar possíveis interações entre os componentes da formulação. As misturas físicas foram preparadas na proporção 1:1, de acordo com dados da literatura (WESOLOWSKI, 1992; MURA et al., 1995; MURA et al., 1998a; LERDKANCHANAPORN, 1999; SARISUTA et al., 1999; SELZER et al., 1999).

As curvas DSC foram obtidas através da célula DSC-50 da marca SHIMADZU, sob as seguintes condições experimentais: atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min; razão de aquecimento de 10 °C/min, da temperatura ambiente até 500 °C; cápsula de alumínio parcialmente fechada e massa de amostra em torno de 1,5 mg. O equipamento foi calibrado antes e após a execução dos ensaios com amostra de índio metálico [$T_{\text{fusão}} = 156,4 \text{ °C}$ (temperatura *onset*) e $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,5 \text{ J/g}$] e zinco ($T_{\text{fusão}} = 419,6 \text{ °C}$) ambos com 99,99% de pureza.

4.2.5.2 Estudo termooanalítico do captopril, da mistura física dos componentes da formulação e dos comprimidos revestidos e não revestidos através de DSC

A fim de complementar as informações referentes aos estudos termooanalíticos, especialmente no que se refere a alterações das características do fármaco após os processos de compressão e revestimento, foram obtidas as curvas DSC do captopril matéria-prima, da mistura física dos componentes da formulação antes de submetê-los à compressão, bem como dos comprimidos não revestidos e revestidos.

As condições empregadas foram anteriormente descritas no item 4.2.5.1. Os comprimidos foram triturados a um pó fino antes de serem submetidos ao ensaio.

4.2.5.3 Estudo da cinética de degradação das formulações através de termogravimetria

As curvas TG do captopril, dos comprimidos não revestidos e das formulações revestidas foram obtidas através da termobalança TGA-50 da marca SHIMADZU.

As condições experimentais empregadas foram as seguintes: razões de aquecimento de 2,5; 5, 10, 20 e 40 °C/min, da temperatura ambiente até 650 °C; atmosfera oxidativa (ar comprimido) na vazão de 50 mL/min; cadinho de platina e massa de amostra em torno de 4,0 mg.

Para a determinação dos parâmetros cinéticos, utilizou-se a metodologia de Ozawa (OZAWA, 1965), através do software TASY (SHIMADZU).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização do captopril

5.1.1 Determinação do teor de substância ativa

O teor de substância ativa do captopril matéria-prima, determinado através do método titulométrico, foi de 99,16% ($\pm 0,18$, CV=0,18%, n=6), estando de acordo com as especificações contidas na monografia do fármaco, que preconiza valores entre 97,5 e 102,0 % de teor de princípio ativo.

5.1.2 Perda por dessecação

Este ensaio tem por finalidade determinar a quantidade de material volátil de qualquer natureza que é despreendida da amostra, sob condições pré-estabelecidas (F. Bras. IV, 1988). Obteve-se 0,72% ($\pm 0,21$, n=3) de perda por dessecação para o captopril, estando este valor de acordo com a monografia do fármaco, que aceita até 1,0% de perda de peso após dessecação em estufa a vácuo, a 60°C, durante 3 horas.

5.1.3 Determinação da faixa de fusão

Faixa de fusão é aquela compreendida entre a temperatura corrigida na qual a substância começa a fluidificar e a temperatura corrigida na qual a fase sólida desaparece completamente (F. Bras. IV, 1988).

A faixa de fusão determinada para o captopril foi de 107,5 a 109 °C, estando de acordo com a Farmacopéia Americana (USP 24, 2000), que estabelece valores de 104 a 110 °C.

5.1.4 Identificação

A espectroscopia de absorção na região do IV é o método preconizado pela Farmacopéia Americana (USP 24, 2000) para identificação do captopril. De acordo com CAPLAR et al. (1982) e HUANG et al. (2001), o espectro de absorção na região do IV do captopril caracteriza-se por apresentar três bandas na região de 2980 a 2870 cm^{-1} , correspondentes aos grupos $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$; uma banda a 2560 cm^{-1} correspondente ao grupo $-\text{SH}$, uma em 1750 cm^{-1} correspondente ao grupo $-\text{COOH}$ e uma a 1585 cm^{-1} , relacionada ao grupo amida, conforme apresentado na Figura 5. A Figura 6 representa o espectro IV obtido para o captopril. Pode-se observar que o espectro mostrou-se semelhante ao apresentado na literatura (CAPLAR et al., 1982) e que as principais bandas de absorção estiveram presentes, confirmando a autenticidade do fármaco.

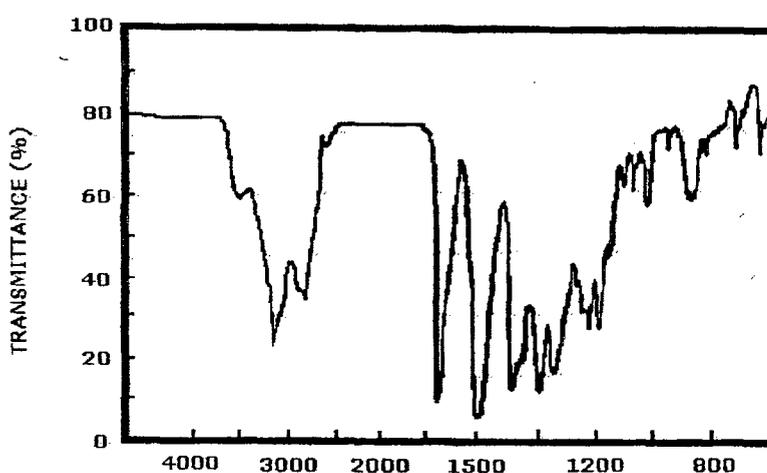


FIGURA 5 – Espectro de absorção na região do IV do captopril, apresentado por CAPLAR et al. (1982).

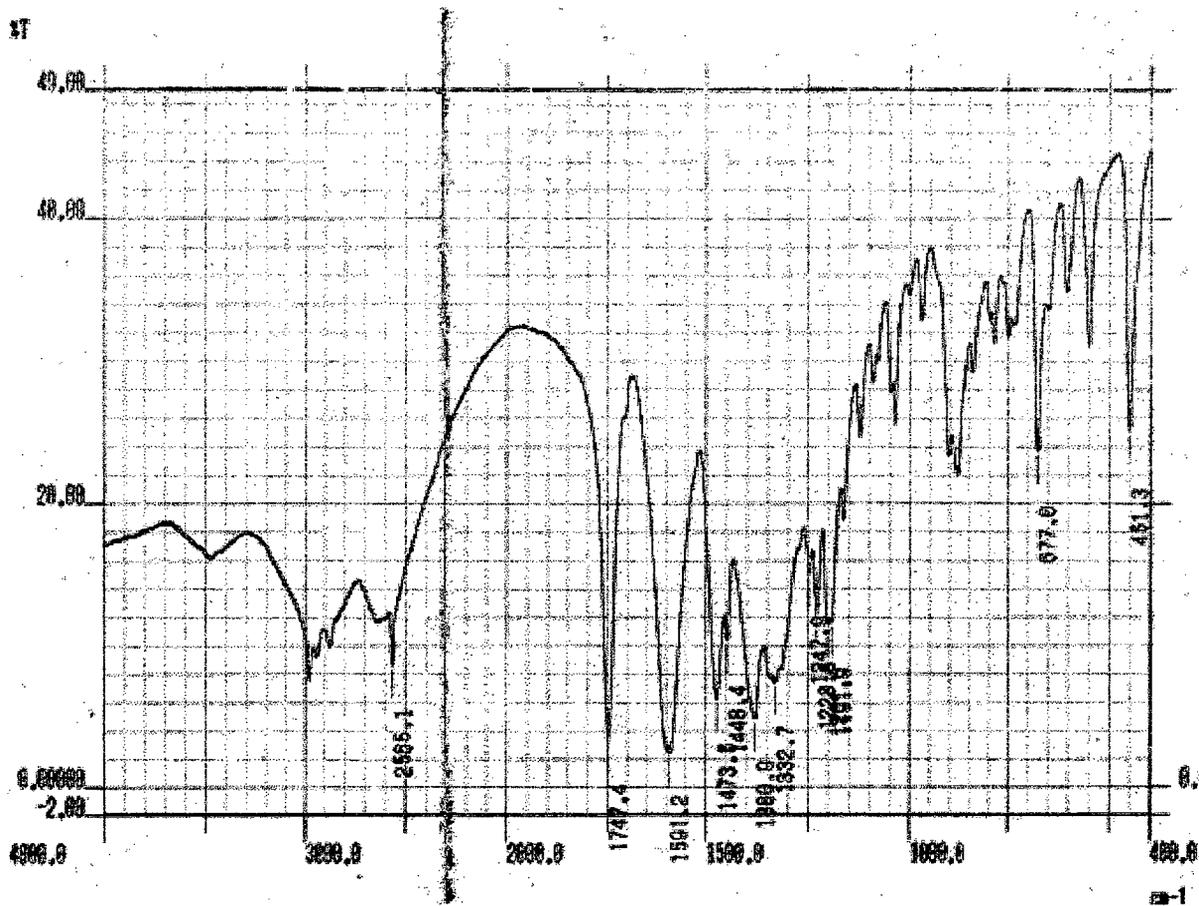


FIGURA 6 - Espectro de absorção na região do IV do captopril utilizado na preparação dos comprimidos.

5.2 Avaliação dos comprimidos

5.2.1 Testes físicos

5.2.1.1 Comprimidos não revestidos

A qualidade do revestimento depende das características dos núcleos. Os comprimidos que serão submetidos ao processo de revestimento devem possuir características físicas satisfatórias para resistirem intactos ao atrito com as paredes do equipamento. A forma e tamanho dos núcleos são importantes para prevenir a agregação. Outro fator a ser considerado é a sua superfície, que deve ser lisa para garantir a formação de um filme uniforme. Os revestimentos peliculares aderem a todas as superfícies expostas e, conseqüentemente, qualquer imperfeição da superfície do comprimido que não seja eliminada é também revestida (BAUER et al., 1998; SEITZ et al., 2001). Desta forma, antes de serem submetidos ao processo de revestimento, os núcleos foram analisados quanto à dureza, friabilidade, peso médio, espessura e diâmetro. Os resultados estão descritos na Tabela 6.

TABELA 6 – Resultados dos testes referentes ao peso médio, dureza, friabilidade, espessura e diâmetro dos comprimidos não revestidos.

Parâmetro	Resultado
Peso médio	104,3 mg (2,22) ^a (2,13) ^b
Dureza	4,5 kgf (0,59) ^a (13,11) ^b
Friabilidade	0,06 %
Espessura (mm)	3,35 (0,037) ^a (1,10) ^b
Diâmetro (mm)	6,04 (0,014) ^a (0,23) ^b

a = desvio padrão

b = CV%

Conforme exposto anteriormente, as técnicas de revestimento requerem núcleos de dureza adequada para resistirem ao rolamento e fricção. Por isso, a sua integridade mecânica é fundamental, para não haver quebra e erosão significativa dos comprimidos durante o processo (BAUER et al., 1998). De acordo com a Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988) dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo a dureza mínima aceitável de 3,0 Kgf, quando se utiliza equipamento de mola espiral. Outro meio para verificar a dureza dos comprimidos é a determinação da friabilidade, definida como a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (F. Bras. IV, 1988; ANSEL et al., 2000). Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda de peso inferior a 1,5%. Os comprimidos desenvolvidos no presente trabalho apresentaram dureza de 4,5 Kgf e perda de 0,06% de peso no teste de friabilidade, apresentando, portanto, resistência adequada para serem submetidos ao processo de revestimento.

O diâmetro e forma dos comprimidos são determinados pelas matrizes e punções usadas em sua compressão. Da mesma forma, a espessura depende do volume de enchimento colocado na matriz, do diâmetro da mesma e da pressão aplicada ao enchimento pelas punções (ANSEL et al., 2000). Os comprimidos não revestidos produzidos neste estudo apresentaram diâmetro de aproximadamente 6 mm, cujo valor já era esperado uma vez que equivale ao diâmetro interno das matrizes utilizadas na sua compressão. A espessura determinada foi de 3,35 mm.

Outro parâmetro que deve ser avaliado é o peso médio dos comprimidos, o qual é determinado pela quantidade de enchimento colocado na matriz, durante o processo de compressão (KING, 1995; ANSEL et al., 2000). Os núcleos deveriam possuir, teoricamente, 103 mg de peso. O peso médio determinado nos ensaios foi de $104,3 \pm 2,22$ mg, estando de acordo com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988), que permite uma variação de $\pm 7,5\%$. Nenhum dos comprimidos submetidos ao teste ficou fora das especificações.

5.2.1.2 Comprimidos revestidos

Os comprimidos desenvolvidos no presente trabalho estão apresentados nas Figuras 7 e 8.

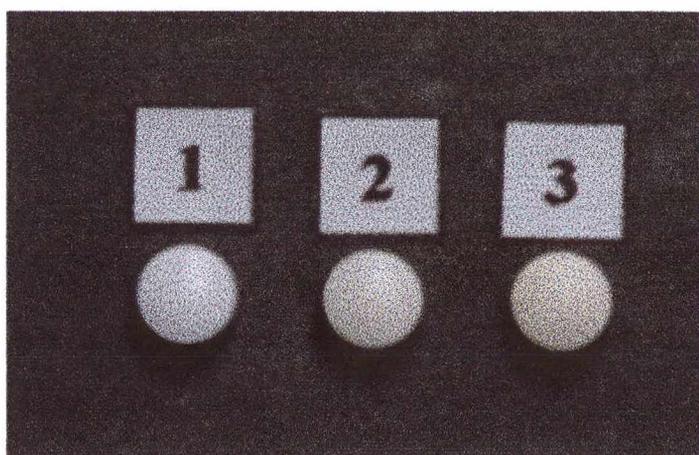


FIGURA 7 – Imagens dos comprimidos produzidos neste trabalho. (1) Núcleo; (2) comprimido revestido com Eudragit®; (3) comprimido revestido com PVP.

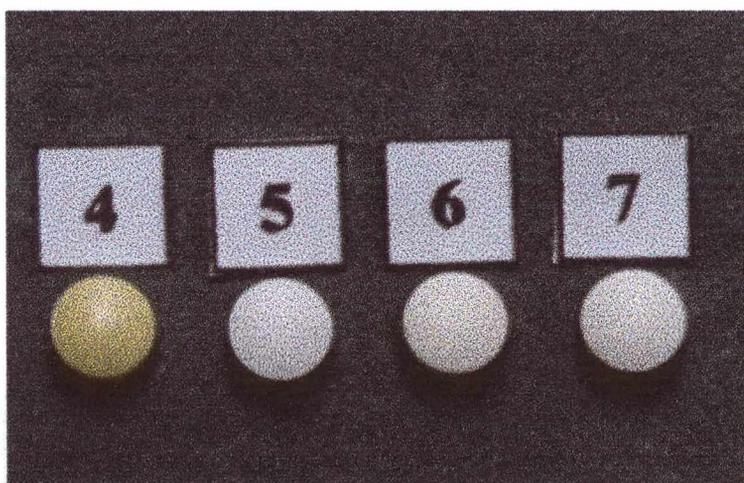


FIGURA 8 – Imagens dos comprimidos produzidos neste trabalho. (4) comprimido revestido com goma laca; (5) comprimido revestido com Opadry®; (6) comprimido revestido com HPMC; (7) comprimido revestido com HPMC (Methocel®).

As características físicas dos comprimidos revestidos também foram avaliadas e estão apresentadas na Tabela 7.

TABELA 7 – Resultados dos testes referentes ao peso médio, dureza, espessura e diâmetro dos comprimidos revestidos.

Parâmetro	HPMC	HPMC (Methocel)	Opadry®	PVP	Eudragit®	Goma laca
Peso médio	106,9 mg (2,16) ^a (2,02) ^b	104,9 mg (2,55) ^a (2,43) ^b	106,4 mg (1,83) ^a (1,72) ^b	105,8 mg (2,19) ^a (2,07) ^b	104,4 mg (1,72) ^a (1,65) ^b	106,7 mg (2,17) ^a (2,03) ^b
Dureza	6,6 kgf (0,77) ^a (11,67) ^b	6,75 kgf (0,66) ^a (9,78) ^b	6,5 kgf (0,67) ^a (10,31) ^b	5,1 kgf (0,54) ^a (10,59) ^b	4,8 kgf (0,70) ^a (14,58) ^b	4,5 kgf (0,71) ^a (15,77) ^b
Espessura (mm)	3,40 (0,058) ^a (1,70) ^b	3,38 (0,035) ^a (1,03) ^b	3,41 (0,046) ^a (1,35) ^b	3,40 (0,027) ^a (0,79) ^b	3,38 (0,034) ^a (1,00) ^b	3,39 (0,029) ^a (0,85) ^b
Diâmetro (mm)	6,10 (0,009) ^a (0,15) ^b	6,10 (0,008) ^a (0,13) ^b	6,10 (0,008) ^a (0,13) ^b	6,10 (0,009) ^a (0,15) ^b	6,09 (0,010) ^a (0,16) ^b	6,09 (0,009) ^a (0,15) ^b
Aumento na espessura (mm)^c	0,05	0,03	0,06	0,05	0,03	0,04
Aumento no diâmetro (mm)^c	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05

a = desvio padrão

b = CV%

c = em relação aos comprimidos não revestidos

A quantidade de revestimento aplicada ao comprimido, bem como a espessura do filme são variáveis importantes que devem ser avaliadas, pois influenciam a aparência do produto, o grau de proteção contra a luz e umidade e as características de dissolução da forma farmacêutica. Existem diversos métodos para avaliar a espessura de revestimentos, os quais variam desde a microscopia e espectrometria de refletância no IV próximo, até métodos mais simples, como a

comparação entre a espessura e aumento de peso dos comprimidos revestidos em relação aos núcleos (ROWE, 1996; ANDERSSON et al., 1999).

Sabe-se que as formulações revestidas com *film coating* apresentam um pequeno aumento de peso, pelo fato do revestimento constituir-se de uma película fina. Também não há alteração significativa da forma e tamanho dos comprimidos (BAUER et al., 1998; ANSEL et al., 2000). Os comprimidos revestidos deveriam apresentar um aumento de peso de 3% em relação aos não revestidos, resultante da película de revestimento, ou seja, um peso médio teórico de 106 mg. Deve-se salientar para o fato de que as formulações revestidas com HPMC (Methocel®) e Eudragit® apresentaram um ganho de peso inferior (104,9 mg e 104,4 mg, respectivamente), em comparação com as outras formulações, as quais apresentaram peso médio em torno de 106 mg. Fatores relacionados ao processo de revestimento, como pequenas alterações na velocidade da drageadeira, vazão da bomba ou mesmo na distância do bico de aspersão ao leito dos comprimidos podem influenciar a deposição do revestimento nos núcleos (SEITZ et al., 2001).

No entanto, todas as formulações encontram-se dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988), que permite uma variação de $\pm 10\%$ com relação ao peso médio de comprimidos revestidos.

Através da análise da espessura e diâmetro dos comprimidos, verificou-se que os revestidos com HPMC (Methocel®) apresentaram aumento de 0,03 mm na espessura e 0,06 mm no diâmetro, em relação aos núcleos. Os comprimidos revestidos com Eudragit® também apresentaram aumento de 0,03 mm na espessura e 0,05 mm no diâmetro, indicando a formação de um filme satisfatório, porém, um pouco mais fino quando comparado aos outros revestimentos, o que poderia ter contribuído para que apresentassem peso médio inferior às demais formulações revestidas, as quais apresentaram um aumento de aproximadamente 0,05 mm na espessura e 0,06 mm no diâmetro.

O teste de dureza permite avaliar o aumento relativo da resistência mecânica conferida pelo filme ao revestimento (SEITZ et al., 2001). Os comprimidos revestidos apresentaram um pequeno aumento de dureza em relação aos núcleos, com exceção dos revestidos com goma laca, conforme pode-se observar na Tabela 6. Os comprimidos revestidos com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC, Methocel® e Opadry®) foram os que apresentaram maior aumento com relação à dureza.

5.2.2 Teste de desintegração

Os resultados obtidos para o teste de desintegração das formulações estão descritos na Tabela 8.

TABELA 8 – Resultados obtidos no teste de desintegração dos comprimidos.

	Núcleos	HPMC	HPMC (Methocel®)	Opadry®	PVP	Eudragit®	Goma laca
Todos os comprimidos desintegraram após	4 min	8 min	8 min	6 min	6 min	5 min	5 min

Para que o princípio ativo possa ser absorvido no trato gastrointestinal, o comprimido deve desintegrar-se e liberar o fármaco para que seja submetido à dissolução (ANSEL et al., 2000). Para fins de teste, a desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo do comprimido, salvo fragmentos de revestimento, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. O limite de tempo estabelecido para comprimidos de liberação convencional é de 30 minutos (F. Bras. IV, 1988). Os núcleos ficaram totalmente desintegrados após 4 minutos de exposição ao teste. Os comprimidos revestidos apresentaram um pequeno aumento no tempo de desintegração, sendo de 8 minutos para HPMC e Methocel®, 6 minutos para

Opadry® e PVP e 5 minutos para Eudragit® e goma laca. Pode-se verificar que todos os comprimidos analisados desintegraram antes do tempo especificado, o que já era esperado para formulações de liberação imediata.

5.2.3 Determinação do teor de princípio ativo

5.2.3.1 Curva de calibração do captopril

A Figura 9 representa a curva de calibração do captopril, determinada através de CLAE.

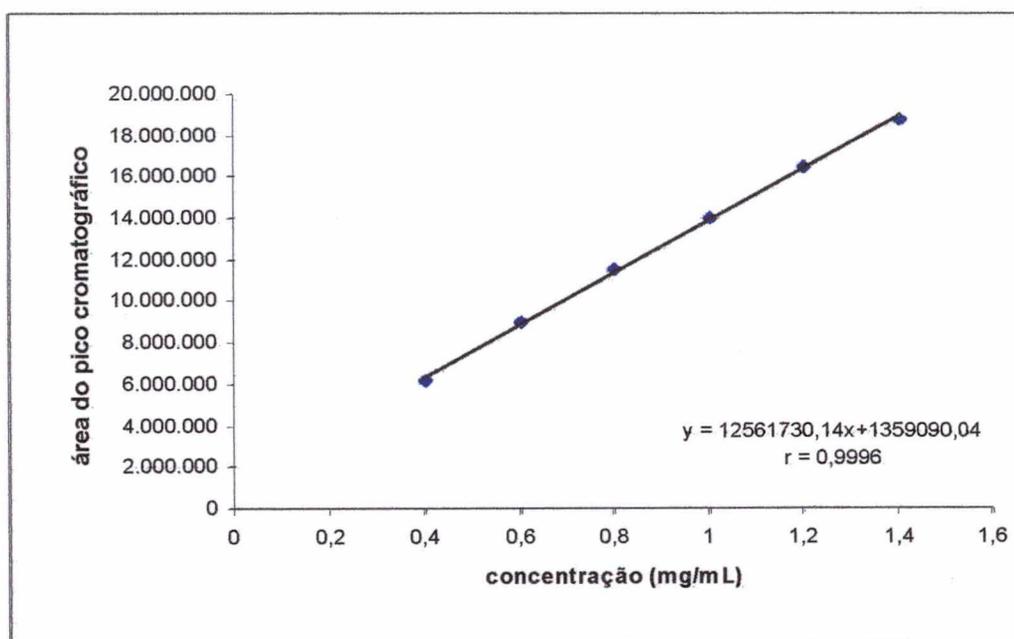


FIGURA 9 – Curva de calibração do captopril determinada através de CLAE.

O método mostrou-se linear na faixa de 0,4 a 1,4 mg/mL, apresentando coeficiente de correlação igual a 0,9996.

5.2.3.2 Determinação do teor de princípio ativo das formulações

Os valores do teor de captopril nas formulações, determinados através de CLAE, estão descritos na Tabela 9. Nas Figuras 10 a 17 estão representados os cromatogramas obtidos para o captopril SQR, na concentração de 1,0 mg/mL e para as formulações. De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 24, 2000), comprimidos de captopril devem conter no mínimo 90% e no máximo 110% de princípio ativo. Todas as formulações apresentaram comprimidos com teor de fármaco dentro das especificações.

TABELA 9 – Resultados obtidos na determinação do teor de princípio ativo dos comprimidos, através de CLAE.

Formulação	Teor de captopril %
Núcleos	102,05 (0,93) ^a
HPMC - Methocel [®]	100,03 (0,69) ^a
HPMC	98,65 (1,00) ^a
Opadry [®]	99,98 (2,78) ^a
PVP	101,58 (2,53) ^a
Eudragit [®]	100,58 (3,33) ^a
Goma laca	101,06 (0,83) ^a

a = CV%

Os ensaios representam a média de, pelo menos, três determinações.

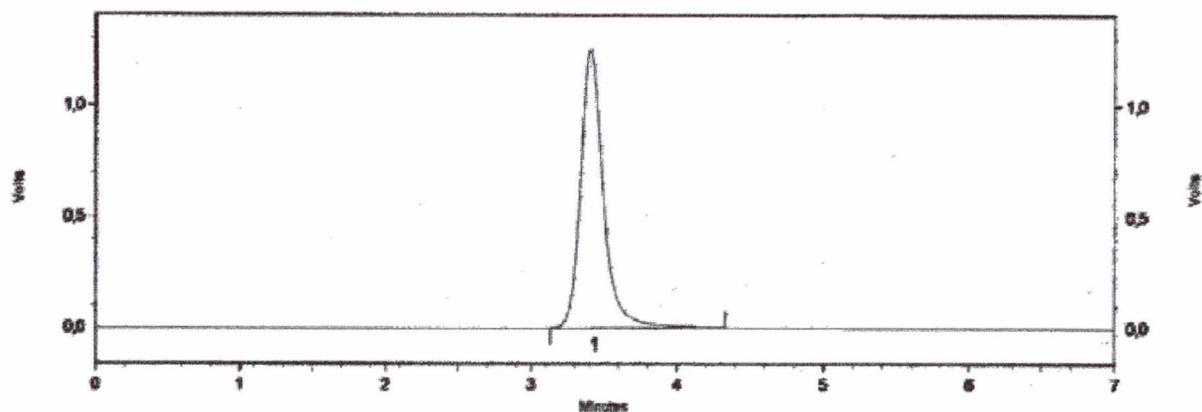


FIGURA 10 – Cromatograma obtido para solução de captopril SQR, na concentração de 1,0 mg/mL.

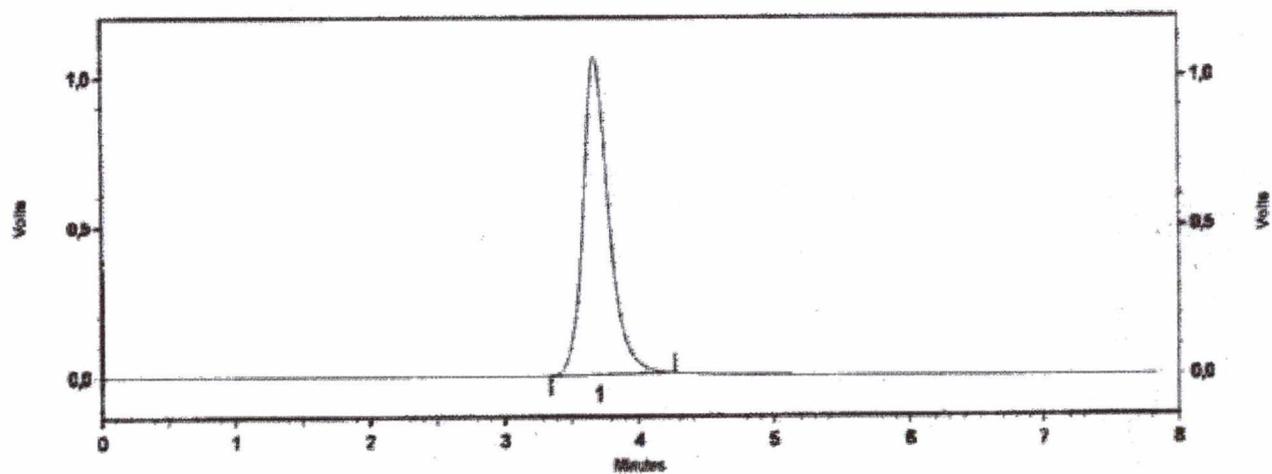


FIGURA 11 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação não revestida (núcleos).

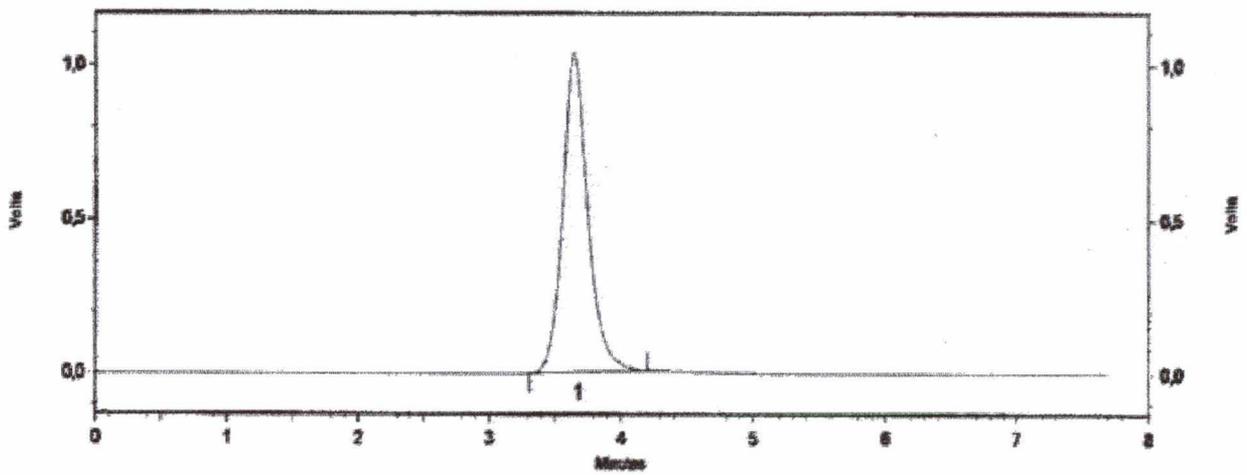


FIGURA 12 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com HPMC.

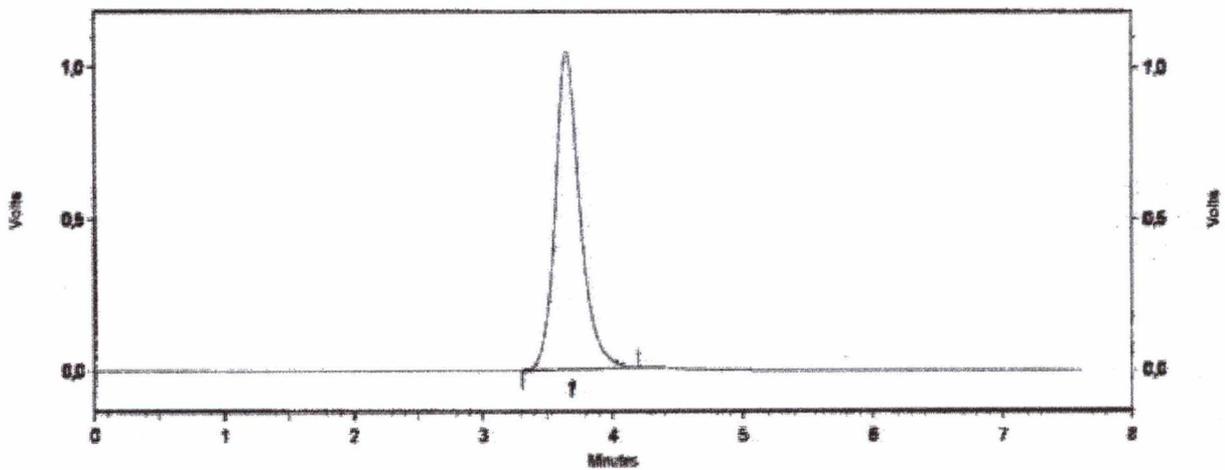


FIGURA 13 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com HPMC (Methocel®).

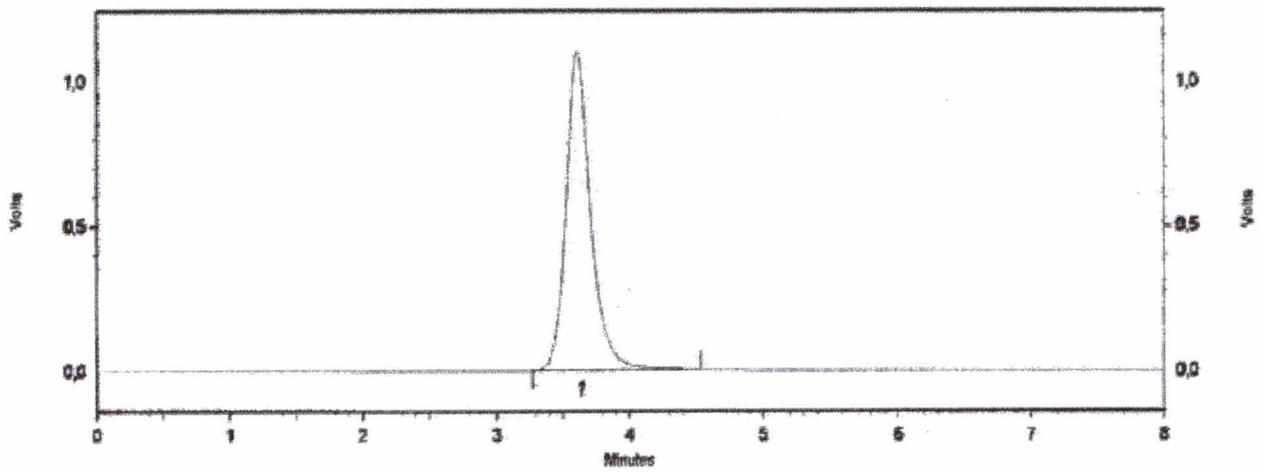


FIGURA 14 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com Opadry®.

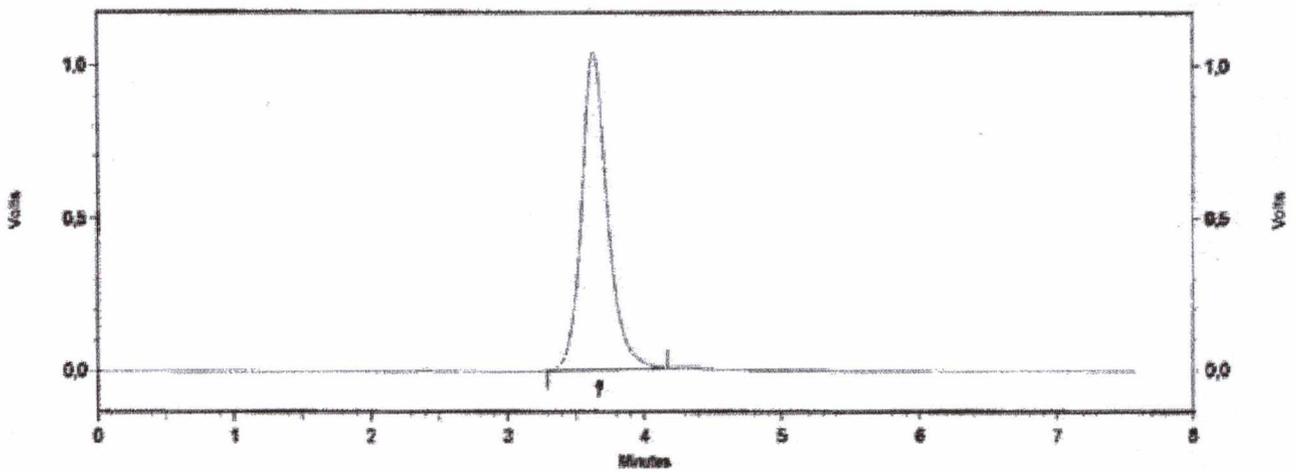


FIGURA 15 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com PVP.

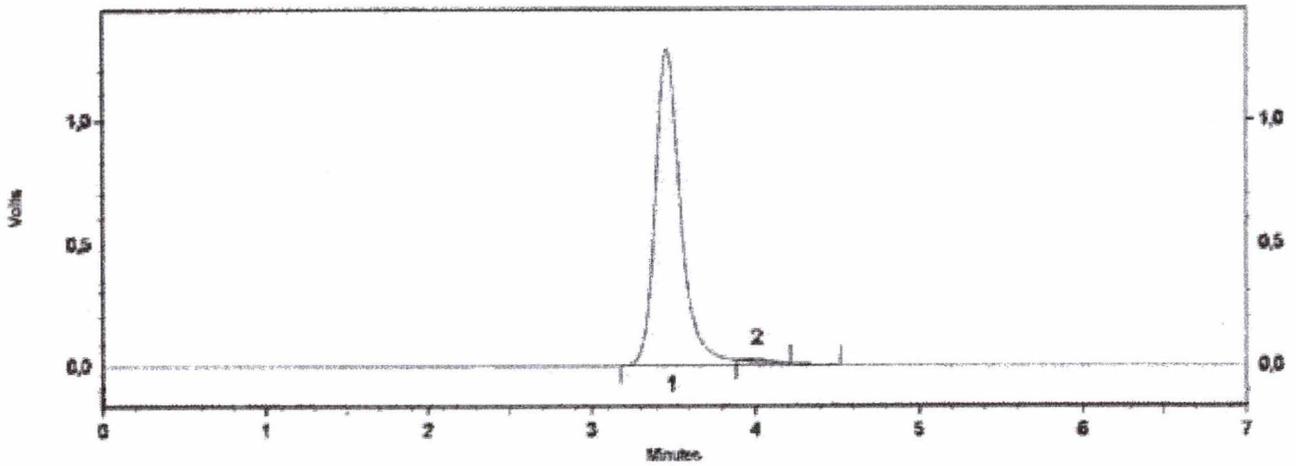


FIGURA 16 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com Eudragit®.

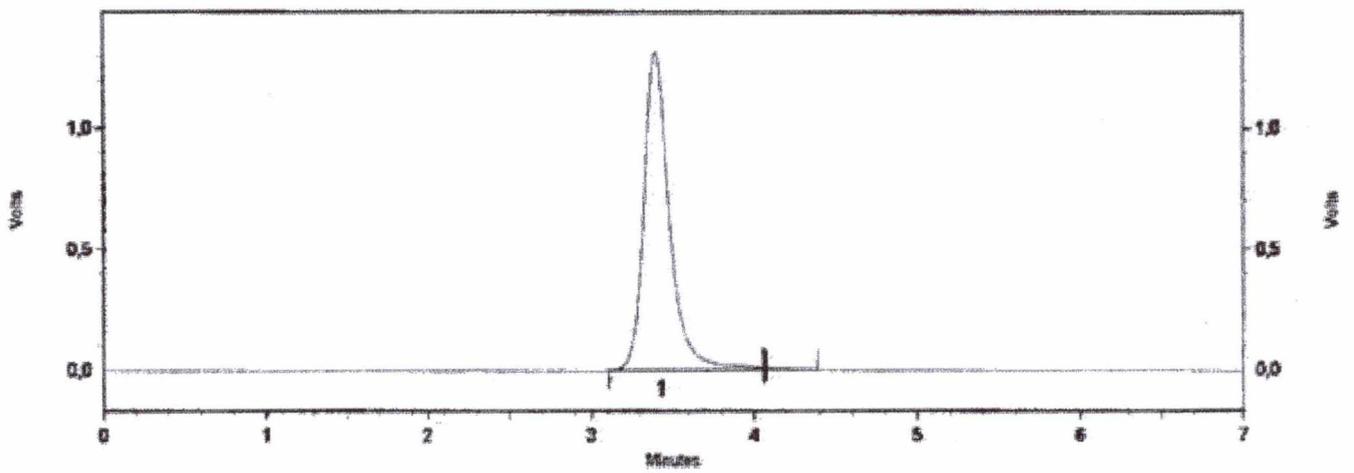


FIGURA 17 – Cromatograma obtido para solução teste relativa à formulação revestida com goma laca.

5.2.4 Ensaio de dissolução

O teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo liberado no meio de dissolução, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas (F. Bras. IV, 1988). É requerido para todas as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, uma vez que o princípio ativo necessita estar no estado dissolvido para que possa ocorrer o processo de absorção e o efeito terapêutico desejado (ANSEL et al., 2000; USP 24, 2000).

A curva de calibração do captopril SQR, determinada através de espectrofotometria de absorção na região do UV, para os ensaios de dissolução, está representada na Figura 18. O método mostrou-se linear na faixa de 1,0 a 38,0 $\mu\text{g/mL}$, apresentando coeficiente de correlação de 0,9996.

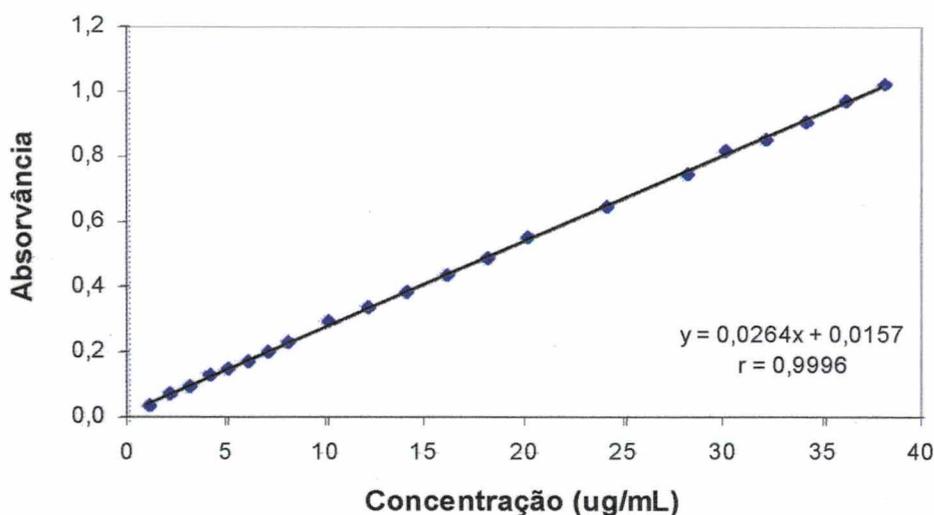


FIGURA 18 – Curva de calibração do captopril, obtida através de espectrofotometria na região do UV, em 212 nm, para os ensaios de dissolução.

Na Tabela 10, encontram-se os valores da porcentagem de captopril dissolvido a partir dos comprimidos, durante o ensaio de dissolução. Os perfis de dissolução das formulações estão representados na Figura 19.

TABELA 10 – Percentuais de captopril dissolvido ao longo do tempo no ensaio de dissolução.

Tempo (min)	Núcleos	HPMC (Methocel®)	HPMC	Opadry®	PVP	Eudragit®	Goma laca
0	0	0	0	0	0	0	0
1	17,24	0,82	1,69	3,18	2,07	6,09	12,57
3	47,97	17,91	23,51	30,36	17,85	41,04	79,60
5	64,63	39,98	58,19	66,08	48,19	77,92	92,64
10	92,70	74,71	88,24	88,60	93,38	98,07	100,48
15	97,18	94,55	94,99	97,59	96,67	99,29	99,62
20	97,81	98,33	96,45	101,36	97,50	99,73	98,24
30	97,93	99,48	97,70	101,38	97,67	100,29	99,86

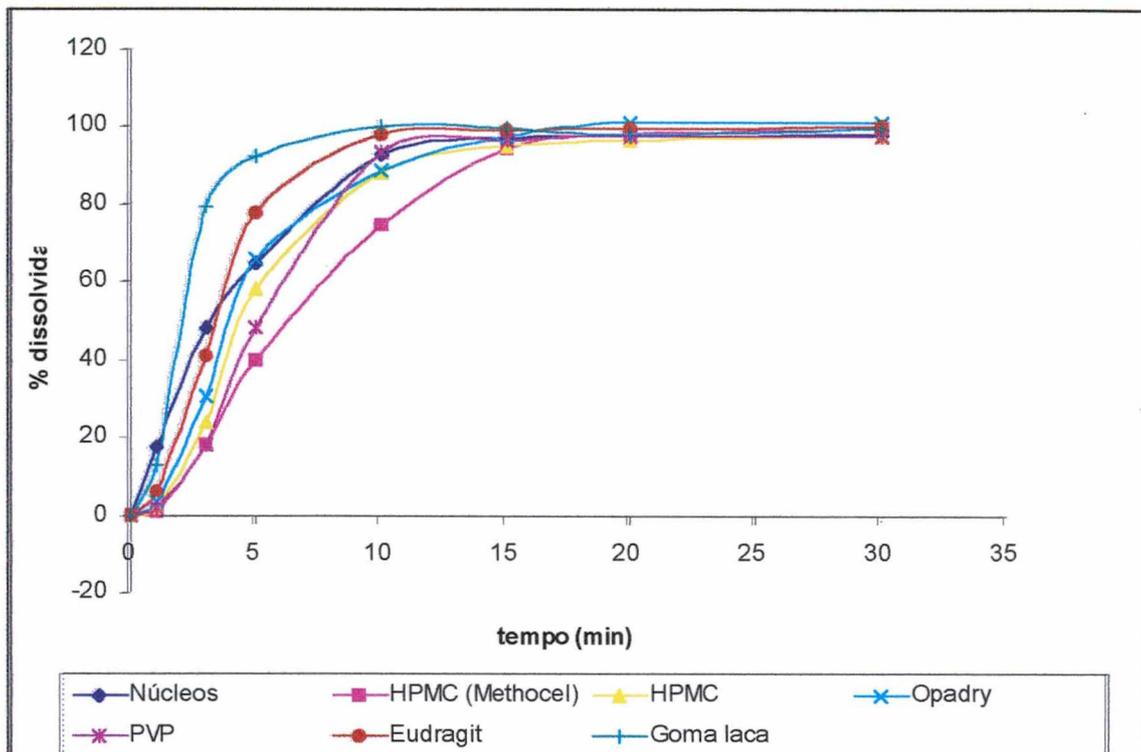


FIGURA 19 – Perfis de dissolução das formulações desenvolvidas.

De acordo com a monografia de comprimidos de captopril (USP 24, 2000), a quantidade de fármaco dissolvido em 20 minutos não deve ser inferior a 80% da dose declarada. Embora estas especificações refiram-se a comprimidos não revestidos, foram adotadas como referência neste trabalho, uma vez que os comprimidos revestidos desenvolvidos são de liberação imediata.

Conforme pode-se observar na tabela 10, após 15 minutos de experimentação todas as formulações já haviam liberado mais do que 90% do princípio ativo, estando de acordo com as especificações farmacopéicas para formas farmacêuticas de pronta liberação.

A obtenção do perfil de dissolução (curva da porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo) permite a obtenção de parâmetros relacionados à cinética do processo (FERRAZ et al., 1998). Existem descritos na literatura diversos modelos matemáticos para determinação do processo cinético de dissolução. COSTA & LOBO (2001) apresentam uma revisão dos principais modelos utilizados atualmente.

Para a seleção do modelo utilizado para descrever a cinética de dissolução do captopril, foram testados os modelos de Higuchi e as cinéticas de ordem zero e de primeira ordem. O tratamento matemático das curvas de dissolução demonstrou que todas as formulações seguiram processo cinético de primeira ordem, que é o modelo mais adequado para formas farmacêuticas de pronta liberação. Por outro lado, os modelos de zero ordem e Higuchi aplicam-se a produtos de liberação lenta (FERRAZ et al., 1998; COSTA & LOBO, 2001). Os coeficientes de correlação obtidos estão apresentados na Tabela 11.

TABELA 11 – Valores dos coeficientes de correlação obtidos para os três modelos matemáticos utilizados na linearização das curvas de dissolução.

Formulação	Primeira ordem	Ordem zero	Higuchi
Núcleos	0,9958	0,9264	0,9758
HPMC (Methocel®)	0,9912	0,9576	0,9880
HPMC	0,9952	0,9346	0,9751
Opadry®	0,9969	0,9200	0,9691
PVP	0,9800	0,9486	0,9750
Eudragit®	0,9937	0,9328	0,9752
Goma laca	0,9900	0,7839	0,8741

Na Tabela 12 são apresentados os parâmetros relativos à cinética de dissolução.

TABELA 12 - Constante de velocidade de dissolução (k), meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) e eficiência de dissolução (ED) obtidos a partir dos dados das curvas de dissolução das formulações.

Formulação	k (min ⁻¹)	$t_{50\%}$ (min)	ED (%)
Núcleos	0,25	2,77	84,84
HPMC (Methocel®)	0,21	3,30	75,92
HPMC	0,22	3,15	79,79
Opadry®	0,25	2,77	83,43
PVP	0,27	2,57	80,06
Eudragit®	0,44	1,57	87,04
Goma laca	0,48	1,44	91,52

Conforme pode-se observar através dos perfis de dissolução (figura 19) e dos valores obtidos para os parâmetros cinéticos (tabela 12), as formulações revestidas com goma laca e Eudragit foram as que apresentaram maior eficiência de dissolução (91,52% e 87,04%), liberando o fármaco rapidamente (1,44 e 1,57 minutos, respectivamente, para que 50% estivesse dissolvido). Por outro lado, a revestida com HPMC (Methocel®) foi a menos eficiente quando comparada às demais formulações, apresentando ED de 75,92% e $t_{50\%}$ de 3,30 minutos. As outras formulações apresentaram valores de tempo de meia-vida e eficiência de dissolução intermediários.

Os pequenos valores de meia-vida de dissolução (cerca de 2 – 3 minutos) indicam que todas as formulações liberaram o fármaco em um tempo satisfatório. Da mesma forma, todas apresentaram eficiência de dissolução em torno de 80%. Sendo assim, pode-se afirmar que a liberação do fármaco a partir dos comprimidos revestidos e não revestidos mostrou-se adequada para formulações de pronta liberação.

5.3 Avaliação da estabilidade das formulações frente à umidade

5.3.1 Validação de metodologia para os estudos de estabilidade

De acordo com o ICH (1996) e USP 24 (2000), a escolha do método de análise, bem como os principais parâmetros a serem validados, depende do tipo do método e do uso proposto. No caso de estudos de estabilidade, uma das principais exigências é que o método seja capaz de determinar o teor de fármaco na presença do(s) produto(s) de degradação.

O método titulométrico é preconizado na monografia do captopril (USP 24, 2000) para determinação do teor de fármaco. Desta forma, decidiu-se por validar esta metodologia para determinação do teor de captopril na forma de comprimidos.

Os parâmetros avaliados na validação foram os seguintes, conforme definições do ICH (1996) e USP 24 (2000):

- Linearidade, que representa a habilidade do método em fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração do princípio ativo, num determinado intervalo. É avaliada pela equação de regressão linear e coeficiente de correlação.
- Precisão, que representa a concordância de uma série de medidas, resultantes da aplicação repetida do método a amostras homogêneas. Este parâmetro pode ser obtido através do desvio padrão relativo entre as amostras. A precisão pode ser avaliada através da reprodutibilidade, precisão intermediária ou repetibilidade. Durante os estudos de reprodutibilidade, as amostras são analisadas em diferentes dias, diferentes laboratórios e equipamentos e por analistas diferentes. A precisão intermediária expressa o efeito de variações dentro de um mesmo

laboratório, porém em diferentes dias, com analistas e equipamentos diferentes. Já a repetibilidade é medida em função de várias reproduções do método, nas mesmas condições, em um curto intervalo de tempo.

- Exatidão, a qual representa a concordância entre o valor obtido e o valor verdadeiro ou mais provável. Na análise de formas farmacêuticas, a exatidão normalmente é avaliada através da adição de quantidades conhecidas do padrão ou substância de referência às amostras, e cálculo da % recuperada.
- Especificidade, que é a capacidade do método em quantificar exatamente a substância a ser analisada na presença de excipientes, impurezas ou produtos de degradação. Neste caso, as amostras são submetidas a condições de estresse, como tratamento químico, temperatura e/ou umidade elevadas, etc.

Os resultados obtidos na validação do método titulométrico para determinação do teor de captopril em comprimidos submetidos ao teste preliminar de estabilidade estão descritos a seguir.

A Figura 20 representa a curva de calibração do captopril, determinada através do método titulométrico.

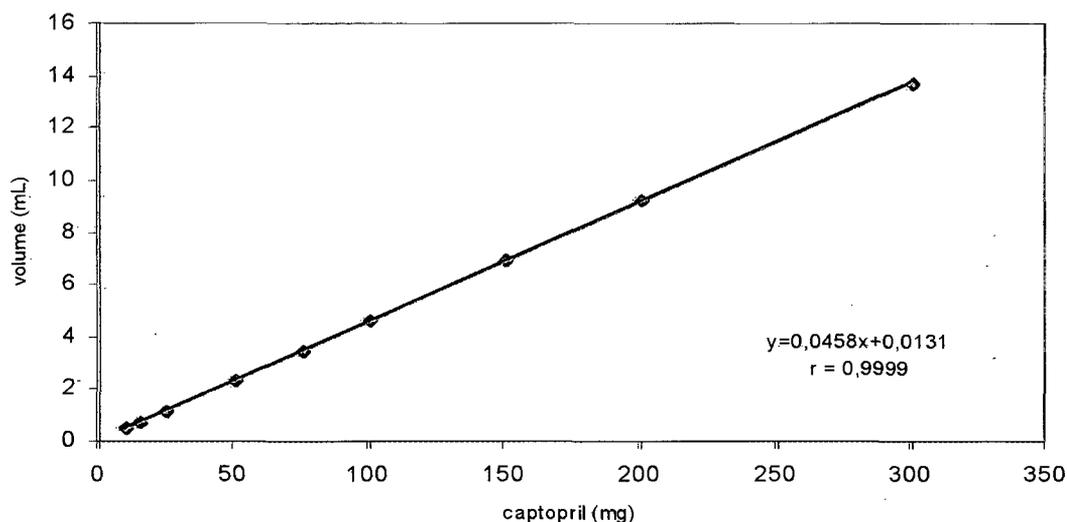


FIGURA 20 – Curva de calibração do captopril obtida através do método titulométrico.

Nos ensaios referentes à avaliação da precisão e exatidão do método, elegeram-se, aleatoriamente, a formulação revestida com HPMC para execução das análises. Como o propósito da validação do método titulométrico seria para utilizá-lo em estudos de estabilidade, os ensaios foram realizados tanto em comprimidos não degradados, quanto em comprimidos degradados, conforme recomendação do ICH (1996). Utilizou-se umidade relativa de 95% como fator de estresse, uma vez que esta seria a variável utilizada nos estudos de estabilidade. Os comprimidos foram submetidos a este nível de U.R. por um período de 23 dias.

As Tabelas 13, 14 e 15 referem-se aos resultados obtidos na determinação do teor de captopril na matéria-prima (fármaco), em comprimidos não degradados e em comprimidos degradados, utilizando-se 9 amostras, conforme preconizado para avaliação da precisão de métodos analíticos (ICH, 1996).

TABELA 13 – Determinação do teor de princípio ativo do captopril matéria-prima, através do método titulométrico.

Amostra	Teor %	média	desvio padrão	CV%
1	99,10			
2	98,87			
3	99,43			
4	99,13			
5	99,23	99,59 %	0,73	0,73 %
6	99,20			
7	101,03			
8	99,82			
9	100,51			

TABELA 14 – Determinação do teor de princípio ativo de comprimidos não degradados de captopril revestidos com HPMC, através do método titulométrico.

Amostra	Teor %	média	desvio padrão	CV%
1	100,24			
2	100,91			
3	98,78			
4	99,77			
5	99,71	99,93 %	0,59	0,59 %
6	99,59			
7	99,96			
8	99,96			
9	100,43			

TABELA 15 – Determinação do teor de princípio ativo de comprimidos degradados de captopril revestidos com HPMC, através do método titulométrico.

Amostra	Teor %	média	desvio padrão	CV%
1	84,75			
2	84,83			
3	84,83			
4	83,26			
5	83,70	84,61 %	0,94	1,11 %
6	86,64			
7	83,66			
8	84,94			
9	84,87			

Os resultados do teste de recuperação estão apresentados nas Tabelas 16 e 17, as quais correspondem aos comprimidos não degradados e degradados, respectivamente.

TABELA 16 – Valores experimentais obtidos no teste de recuperação em comprimidos não degradados, através do método titulométrico.

Quantidade adicionada	Quantidade recuperada (mg)	Média (mg)	% recuperação
25 mg	25,70	24,96	99,84
	23,39		
	25,79		
50 mg	47,81	48,24	96,48
	50,56		
	46,36		
75 mg	73,41	73,58	98,11
	73,97		
	73,37		

TABELA 17 – Valores experimentais obtidos no teste de recuperação em comprimidos degradados, através do método titulométrico.

Quantidade adicionada	Quantidade recuperada (mg)	Média (mg)	% recuperação
25 mg	25,45	25,15	100,60
	24,52		
	25,48		
50 mg	48,19	48,80	97,60
	49,05		
	49,16		
75 mg	74,04	74,0	98,67
	72,17		
	75,79		

Ainda como parte integrante da validação do método, foram comparados os resultados obtidos no doseamento de cada uma das formulações com o método de CLAE, preconizado pela Farmacopéia Americana (USP 24, 2000) como método oficial de doseamento dos comprimidos. Os ensaios foram realizados com comprimidos não degradados e também com comprimidos degradados, os quais foram submetidos à U.R. de 95% por 42 dias. Os resultados estão expressos nas Tabelas 18 e 19.

TABELA 18 – Comparação dos resultados do doseamento das formulações pelos métodos CLAE e titulométrico, referente aos comprimidos não degradados.

Formulação	CLAE	Titulação
Núcleos	102,05 (0,93) ^a	99,92 (1,63) ^a
HPMC - Methocel®	100,03 (0,69) ^a	98,91 (0,75) ^a
HPMC	98,65 (1,00) ^a	99,93 (0,69) ^a
Opadry®	99,98 (2,78) ^a	100,51 (0,23) ^a
PVP	101,58 (2,53) ^a	98,62 (0,57) ^a
Eudragit®	100,58 (3,33) ^a	97,57 (0,71) ^a
Goma laca	101,06 (0,83) ^a	98,98 (1,74) ^a

a = CV%

Os ensaios representam a média de, pelo menos, três determinações.

TABELA 19 – Comparação dos resultados do doseamento das formulações pelos métodos CLAE e titulométrico, referente aos comprimidos degradados, submetidos à U.R. de 95% por 42 dias.

Formulação	CLAE	Titulação
Núcleos	74,26 (1,98) ^a	72,26 (1,36) ^a
HPMC - Methocel®	76,39 (2,02) ^a	74,54 (0,72) ^a
HPMC	83,08 (1,32) ^a	81,70 (0,70) ^a
Opadry®	78,99 (1,09) ^a	77,83 (0,72) ^a
PVP	69,01 (2,55) ^a	66,93 (0,84) ^a
Eudragit®	64,99 (1,68) ^a	63,63 (0,80) ^a
Goma laca	65,08 (2,13) ^a	63,37 (1,07) ^a

a = CV%

Os ensaios representam a média de, pelo menos, três determinações.

O método mostrou-se linear na faixa de 10 a 300 mg de captopril, apresentando coeficiente de correlação igual a 0,9999. A equação da reta determinada foi $y = 0,0458x + 0,0131$.

A precisão foi demonstrada pela repetibilidade do método, através da determinação do teor de captopril em 9 amostras. Os coeficientes de variação percentual determinados foram de 0,73% para o fármaco, 0,59% para os comprimidos não degradados e 1,11% para os comprimidos degradados.

Os resultados obtidos no teste de recuperação demonstraram a exatidão do método. A recuperação média foi de 98,14% para os comprimidos não degradados e de 98,96% para os comprimidos degradados.

A fim de verificar se os resultados obtidos no doseamento de captopril através dos dois métodos utilizados (CLAE e titulação) apresentavam diferenças significativas, aplicou-se o teste *t* de Student. Não foi observada diferença significativa entre os teores médios encontrados para as formulações de comprimidos não degradados e degradados, para um nível de significância de $p < 0,05$. Desta forma, pôde-se verificar que os dois métodos se equivalem.

5.3.2 Avaliação da estabilidade do captopril e das formulações frente a dois níveis de umidade relativa

De acordo com NUDELMAN (1975) e WADKE et al. (1989), a estrutura química da substância fornece algumas evidências de possíveis alterações que possam ocorrer com a mesma. O captopril, por possuir um grupo tiol em sua estrutura, é susceptível de sofrer degradação oxidativa, especialmente quando em solução aquosa ou quando exposto a níveis elevados de umidade (CONNORS et al., 1986; TAKETOMO et al., 1990; MARTINDALE, 1993; TRISSEL, 2000). Embora também apresente um grupamento amida, a degradação via hidrólise é mínima (CONNORS et al., 1986). No estado sólido, o captopril é relativamente estável a temperaturas de até 50 °C (MARTINDALE, 1993; TRISSEL, 2000).

Estudos acelerados de estabilidade podem ser conduzidos a fim de determinar a formulação mais estável entre as propostas para um produto farmacêutico, através do uso de condições exageradas de temperatura, umidade, luz ou outras variáveis (ANSEL et al., 2000). Sendo a umidade um dos principais fatores que afeta a estabilidade do captopril (TAKETOMO et al., 1990; TRISSEL, 2000), decidiu-se por utilizar esta variável, submetendo as formulações desenvolvidas a dois níveis de umidades relativas (65% e 95%), com o objetivo de avaliar o efeito dos revestimentos sobre a estabilidade das mesmas.

Na Tabela 20 encontram-se os valores da porcentagem de água absorvida pelas formulações, após serem submetidas às umidades relativas de 65% e 95%. Os resultados apresentados correspondem à média das determinações realizadas nos dias referentes à execução das análises.

Os resultados da determinação do teor de captopril nos comprimidos submetidos aos níveis de umidade relativa de 65% e 95%, durante o período de 62 dias, estão descritos nas Tabelas 21 e 22.

TABELA 20 – Determinação da porcentagem de água absorvida pelas formulações submetidas às umidades relativas de 65 % e 95 %.

	% água absorvida	
	U.R. 65 %	U.R. 95 %
Núcleos	0,49	3,14
HPMC (Methocel®)	0,42	3,64
HPMC	0,41	3,72
Opadry®	0,44	3,62
PVP	0,51	3,82
Eudragit®	0,12	3,19
Goma laca	0,16	3,80

TABELA 21 – Determinação do teor de captopril em amostras submetidas a umidade relativa de 65 % por 62 dias.

Teor de captopril (%)								
	Matéria-prima	Núcleos	HPMC (Methocel®)	HPMC	Opadry®	PVP	Eudragit®	Goma laca
Antes	99,59	99,02	98,71	99,93	100,51	98,30	97,57	98,18
	(0,18) ^a (0,18) ^b	(0,61) ^a (0,62) ^b	(0,15) ^a (0,15) ^b	(0,59) ^a (0,59) ^b	(0,23) ^a (0,23) ^b	(0,20) ^a (0,20) ^b	(0,69) ^a (0,71) ^b	(0,63) ^a (0,64) ^b
7 dias	100,05	99,20	96,83	96,20	97,98	99,13	96,38	99,37
	(0,68) ^a (0,68) ^b	(1,02) ^a (1,03) ^b	(0,85) ^a (0,88) ^b	(1,00) ^a (1,04) ^b	(0,67) ^a (0,68) ^b	(0,72) ^a (0,73) ^b	(0,66) ^a (0,68) ^b	(0,31) ^a (0,31) ^b
15 dias	100,20	100,50	97,81	98,85	99,01	99,34	97,57	98,47
	(0,08) ^a (0,08) ^b	(0,22) ^a (0,22) ^b	(0,40) ^a (0,41) ^b	(0,70) ^a (0,71) ^b	(0,17) ^a (0,17) ^b	(0,37) ^a (0,37) ^b	(0,84) ^a (0,86) ^b	(0,69) ^a (0,70) ^b
27 dias	99,90	98,35	98,18	98,26	99,92	99,91	97,55	98,07
	(0,30) ^a (0,30) ^b	(0,87) ^a (0,88) ^b	(1,32) ^a (1,34) ^b	(0,41) ^a (0,42) ^b	(1,08) ^a (1,08) ^b	(0,13) ^a (0,13) ^b	(0,47) ^a (0,48) ^b	(0,65) ^a (0,66) ^b
42 dias	99,71	98,32	97,92	95,98	98,85	99,15	96,14	99,89
	(0,21) ^a (0,21) ^b	(0,45) ^a (0,46) ^b	(0,15) ^a (0,15) ^b	(0,72) ^a (0,75) ^b	(0,25) ^a (0,25) ^b	(1,15) ^a (1,16) ^b	(0,75) ^a (0,79) ^b	(0,07) ^a (0,07) ^b
62 dias	100,16	98,51	99,35	97,56	98,78	98,07	98,63	98,18
	(1,14) ^a (1,14) ^b	(0,62) ^a (0,63) ^b	(0,59) ^a (0,59) ^b	(1,42) ^a (1,45) ^b	(1,01) ^a (1,02) ^b	(0,53) ^a (0,54) ^b	(0,05) ^a (0,05) ^b	(0,80) ^a (0,81) ^b

a= desvio padrão; b= CV%. Os resultados representam a média de três determinações.

TABELA 22 – Determinação do teor de captopril em amostras submetidas a umidade relativa de 95 % por 62 dias.

Teor de captopril (%)								
	Matéria-prima	Núcleos	HPMC (Methocel®)	HPMC	Opadry®	PVP	Eudragit®	Goma laca
Antes	99,59	99,02	98,71	99,93	100,51	98,30	97,57	98,18
	(0,18) ^a	(0,61) ^a	(0,15) ^a	(0,59) ^a	(0,23) ^a	(0,20) ^a	(0,69) ^a	(0,63) ^a
	(0,18) ^b	(0,62) ^b	(0,15) ^b	(0,59) ^b	(0,23) ^b	(0,20) ^b	(0,71) ^b	(0,64) ^b
7 dias	100,28	96,03	95,29	96,30	94,25	92,32	86,84	88,88
	(0,69) ^a	(0,31) ^a	(0,44) ^a	(0,73) ^a	(0,67) ^a	(0,16) ^a	(0,50) ^a	(0,65) ^a
	(0,69) ^b	(0,32) ^b	(0,46) ^b	(0,76) ^b	(0,71) ^b	(0,17) ^b	(0,57) ^b	(0,73) ^b
15 dias	101,68	93,01	90,93	93,22	91,37	83,40	81,84	80,52
	(0,33) ^a	(0,89) ^a	(0,48) ^a	(0,39) ^a	(0,61) ^a	(0,36) ^a	(0,62) ^a	(0,12) ^a
	(0,32) ^b	(0,96) ^b	(0,53) ^b	(0,42) ^b	(0,67) ^b	(0,43) ^b	(0,76) ^b	(0,15) ^b
27 dias	100,79	84,31	82,58	84,29	84,49	74,46	70,81	71,50
	(1,39) ^a	(0,63) ^a	(0,92) ^a	(0,74) ^a	(0,62) ^a	(0,56) ^a	(0,52) ^a	(0,56) ^a
	(1,38) ^b	(0,75) ^b	(1,11) ^b	(0,88) ^b	(0,73) ^b	(0,75) ^b	(0,73) ^b	(0,78) ^b
42 dias	100,09	72,26	74,54	81,70	77,83	66,93	63,63	63,37
	(2,13) ^a	(0,98) ^a	(0,54) ^a	(0,57) ^a	(0,56) ^a	(0,56) ^a	(0,51) ^a	(0,68) ^a
	(2,13) ^b	(1,36) ^b	(0,72) ^b	(0,70) ^b	(0,72) ^b	(0,84) ^b	(0,80) ^b	(1,07) ^b
62 dias	98,88	70,89	72,05	76,03	72,72	56,86	58,66	54,61
	(0,98) ^a	(1,25) ^a	(2,71) ^a	(0,13) ^a	(0,84) ^a	(0,62) ^a	(0,10) ^a	(0,52) ^a
	(0,99) ^b	(1,76) ^b	(3,76) ^b	(0,17) ^b	(1,15) ^b	(1,09) ^b	(0,17) ^b	(0,95) ^b
Diminuição do teor de captopril (%)								
-	28,41	27,01	23,92	27,65	42,16	39,88	44,38	

a= desvio padrão; b= CV%. Os resultados representam a média de três determinações.

Conforme pode-se observar na tabela 20, em umidade relativa de 65% a quantidade de água absorvida pelos comprimidos provenientes de todas as formulações foi menor do que a 95%, uma vez que a quantidade de água absorvida depende da umidade relativa à qual os mesmos são submetidos (CARSTENSEN, 1977).

Em U.R. de 95%, os comprimidos não revestidos foram os que menos absorveram água (3,14%), assim como a formulação revestida com Eudragit® (3,19%). Em seguida, apresentam-se as formulações revestidas com Opadry®, HPMC (Methocel®) e HPMC, que absorveram, respectivamente, 3,62; 3,64 e 3,72% de água. Por fim, as formulações contendo PVP e goma laca foram as que absorveram maior quantidade de água (3,82 e 3,80%, respectivamente). A absorção de água pelos revestimentos contendo HPMC e PVP pode estar relacionado à alta afinidade destes componentes pela água. Outro fator que pode influenciar a permeabilidade dos revestimentos são os componentes da formulação, especialmente o tipo e concentração dos plastificantes utilizados (JOHNSON et al., 1991; LIN et al., 2000). Os componentes da formulação podem modificar as propriedades físicas, mecânicas, a adesão e permeabilidade dos filmes de revestimento (LIN et al., 1995).

De acordo com ROWE (1996) e ANDERSSON et al. (1999), a espessura do revestimento exerce influência importante sobre o efeito protetor do filme. Se a espessura for muito fina, o grau de proteção contra a umidade pode ser comprometido. Desta forma, a espessura dos revestimentos dos comprimidos desenvolvidos neste trabalho pode ter sido insuficiente para promover um efeito protetor contra a umidade satisfatório, uma vez que todas as formulações revestidas apresentaram maior absorção de água do que os núcleos.

A perda da adesão do polímero à superfície do comprimido pode levar ao acúmulo de umidade na interface entre o comprimido e o filme, afetando a estabilidade de fármacos susceptíveis à degradação, bem como pode comprometer a proteção mecânica que o revestimento confere ao comprimido (FELTON & McGINITY, 1999; FELTON & McGINITY, 1997). Sendo assim, um dos fatores que pode ter influenciado a estabilidade das formulações frente à umidade foi a perda da adesão do revestimento, especialmente no que se refere aos comprimidos revestidos com goma laca. Conforme pode-se observar na figura 21, o revestimento perdeu totalmente a adesão à superfície do núcleo quando foi submetido a alto nível de umidade (95%). Com relação às demais formulações, este efeito não foi observado. Este fato pode ser devido à goma laca não constituir-se de um polímero formador de filme, sendo que o revestimento ocorre pela simples deposição física dos componentes da formulação sobre o comprimido, assim como os revestimentos à base de açúcar ou ceras (SEITZ et al., 2001).

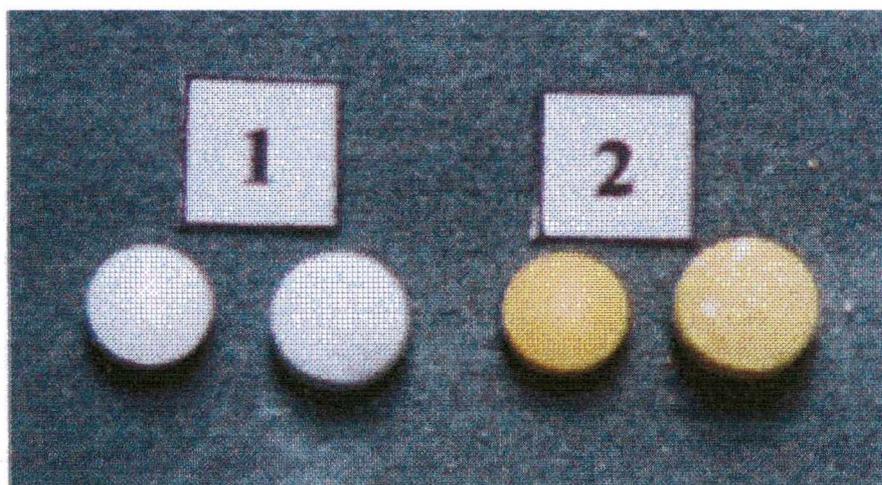


FIGURA 21 - Imagem dos comprimidos não revestidos (1) e revestidos com goma laca (2), antes e após exposição a U.R. de 95% por 62 dias.

As formulações submetidas à U.R. de 65% não apresentaram diminuição do teor de captopril durante o período de 62 dias. Este fato está relacionado, provavelmente, à pequena quantidade de água absorvida pelos comprimidos, a qual não foi suficiente para desencadear reações de degradação.

Observou-se que quando as formulações foram submetidas a um maior nível de umidade (95%), houve uma diminuição gradativa do teor de princípio ativo durante o período de estudo (tabela 22). Porém, não verificou-se degradação do captopril matéria-prima, confirmando o fato de que o fármaco puro apresenta excelente estabilidade no estado sólido (CONNORS et al., 1986; TRISSEL, 2000). Já na forma de comprimido, houve degradação de 28,41% do princípio ativo, indicando menor estabilidade do captopril nesta forma farmacêutica, quando na presença de níveis elevados de umidade e dos excipientes da formulação. Segundo CONNORS et al. (1986), excipientes que liberam umidade quando misturados ao captopril e armazenados sob condições de temperatura e umidade elevadas, podem promover a sua degradação. Além disso, a maioria das formas farmacêuticas sólidas absorvem água quando expostas a certos graus de umidade, a qual pode interagir com o fármaco e os excipientes, podendo levar a alterações na estabilidade das formulações (KESAVAN & PECK, 1996; MOSQUERA et al., 1997; PETEREIT & WEISBROD, 1999; CARSTENSEN & RHODES, 2000).

Entre as formulações revestidas, verificou-se que as que continham hidroxipropilmetilcelulose (HPMC, Methocel[®] e Opadry[®]) foram as que apresentaram menor degradação do captopril (23,92; 27,01 e 27,65%, respectivamente), embora a diminuição do teor de princípio ativo tenha sido muito próxima a dos comprimidos não revestidos, conforme pode-se observar na tabela 22.

Os comprimidos revestidos com PVP, Eudragit[®] e goma laca apresentaram uma maior degradação do captopril (42,16; 39,88 e 44,38 %, respectivamente), quando comparadas às demais formulações.

A instabilidade de formas farmacêuticas sólidas revestidas com polímeros pode estar relacionada a diversos fatores, como interações entre os componentes da formulação com os polímeros formadores de filme; presença de umidade no interior dos comprimidos; presença de impurezas nas matérias-primas; formulações inadequadas; falta de adesão do polímero à superfície do comprimido ou fatores decorrentes do próprio processo de revestimento (ROWE, 1996; BAUER et al., 1998; FELTON & MCGINITY, 1999; PETEREIT & WEISBROD, 1999; SARISUTA et al., 1999; THOMA & BECHTOLD, 1999; LIPPOLD & PAGÉS, 2001).

A umidade é freqüentemente associada à instabilidade química e/ou física de formulações farmacêuticas, especialmente quando o fármaco é susceptível de degradação, como é o caso do captopril (KESAVAN & PECK, 1996; MOSQUERA et al., 1997; PRINDERRE et al., 1997; BADAWY et al., 2001; BYRN et al., 2001). Também pode influenciar as propriedades mecânicas dos filmes de revestimento e iniciar ou acelerar processos de degradação química (LINTNER, 1995; KARLSSON & SINGH, 1998). Sendo assim, a água absorvida pelos comprimidos pode ter acelerado as reações de degradação do captopril, levando a alterações na estabilidade das formulações.

A escolha dos componentes da formulação também é de fundamental importância para assegurar a sua estabilidade. Interações entre o fármaco e o polímero, bem como destes com os excipientes podem ocorrer em comprimidos revestidos em função do contato direto entre os constituintes do filme e o núcleo (BAUER et al., 1998; PETEREIT & WEISBROD, 1999; SARISUTA et al., 1999; LIPPOLD & PAGÉS, 2001). A degradação do princípio ativo, quando na presença de umidade, pode ser acelerada através da interação com excipientes (BYRN et al., 2001). Desta forma, a composição das formulações e a possibilidade da ocorrência de interação entre os componentes, bem como destes com a água, podem ter influenciado a estabilidade dos comprimidos revestidos, especialmente pelo fato de algumas formulações, a exemplo das revestidas com PVP, Eudragit® e goma laca,

terem apresentado maior degradação do captopril em relação às revestidas com HPMC. Outro fator que poderia ter influenciado a estabilidade das formulações seria a formação ou presença de material amorfo durante a exposição dos comprimidos a altos níveis de umidade (BYRN et al., 2001; MURA et al., 2002). No entanto, seriam necessários ensaios adicionais, como DSC ou DRX, a fim de que se pudessem obter resultados conclusivos quanto a estes aspectos.

5.4 Estudos termoanalíticos

5.4.1 Estudos de interação entre captopril e excipientes através de DSC

Durante a formulação de novos produtos ou na reformulação de produtos existentes, é necessário o conhecimento de possíveis interações físicas e químicas entre os componentes da formulação, as quais podem levar a alterações na natureza química, solubilidade, estabilidade, absorção e eficácia terapêutica do medicamento. No entanto, a presença de interações sólido-sólido não indica, necessariamente, incompatibilidade farmacêutica, mas o seu conhecimento é extremamente vantajoso para a escolha da formulação mais estável (MURA et al., 1995; MURA et al., 1998a, RODANTE et al., 2002).

As curvas DSC do captopril e dos excipientes isolados, bem como a curva DSC das misturas 1:1, estão descritas nas Figuras 22 a 27. A interpretação dos resultados consistiu em comparar as curvas DSC dos componentes isolados com a curva DSC das misturas 1:1. Utilizou-se esta proporção com o objetivo de maximizar possíveis interações que poderiam ocorrer e facilitar a detecção de alterações nas curvas obtidas.

Não foram observadas interações entre o captopril e os excipientes celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, talco e Aerosil®. Em todas as curvas pôde-se observar que as características endotérmicas do captopril e dos excipientes citados estiveram presentes e nenhum efeito adicional foi observado. Foi possível a detecção, em todas as curvas, da transição endotérmica a 107-108°C, correspondente à fusão do captopril.

Entretanto, na curva DSC que corresponde à mistura entre captopril e estearato de magnésio (Figura 27), houve um abaixamento da temperatura de fusão do captopril para 81,82 °C, bem como alterações na forma do pico. Este fato pode sugerir a presença de interação entre os dois componentes, mas também pode ser devido à solubilização do captopril no excipiente, uma vez que o estearato de magnésio funde a temperatura mais baixa. Observação semelhante foi feita por MURA et al. (1998b), em seus estudos de interação entre picotamida e ácido esteárico. Houve uma redução significativa da forma do pico e da entalpia de fusão da picotamida quando associada ao excipiente. Porém, estudos envolvendo microscopia com estágios de aquecimento demonstraram que este efeito ocorreu principalmente devido à dissolução parcial do fármaco no excipiente fundido. O autor concluiu que modificações no comportamento termoanalítico do fármaco podem ser mais ou menos intensos dependendo dos diferentes graus de solubilidade no excipiente.

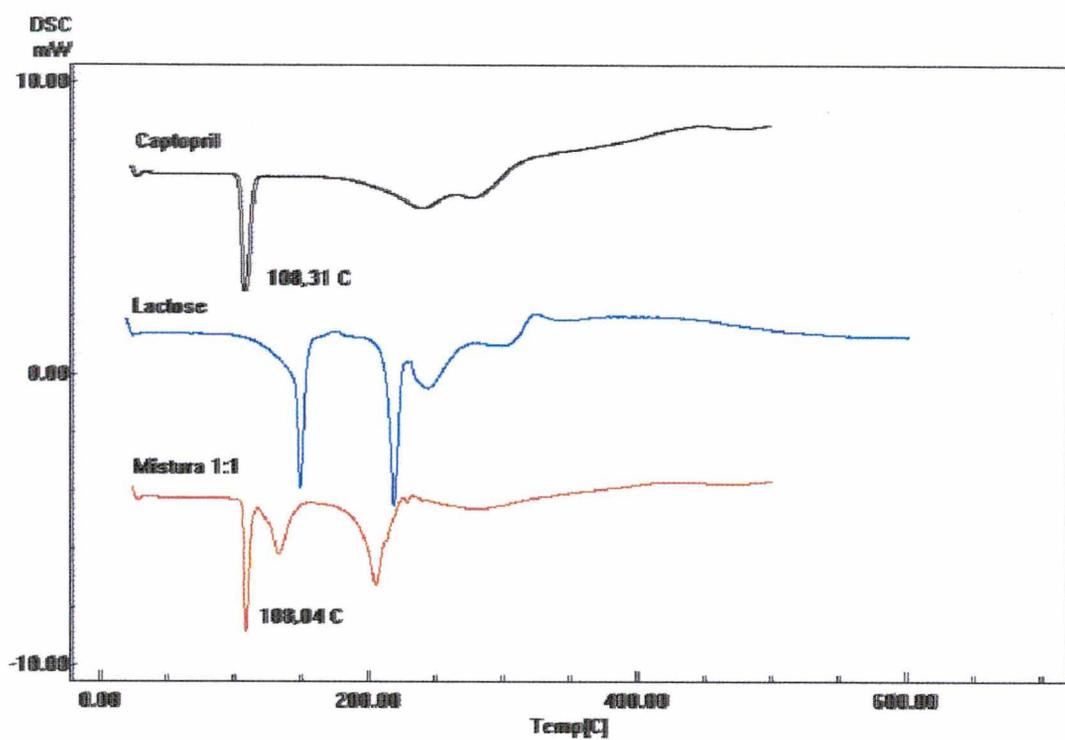


FIGURA 22 - Curvas DSC do captopril, lactose e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

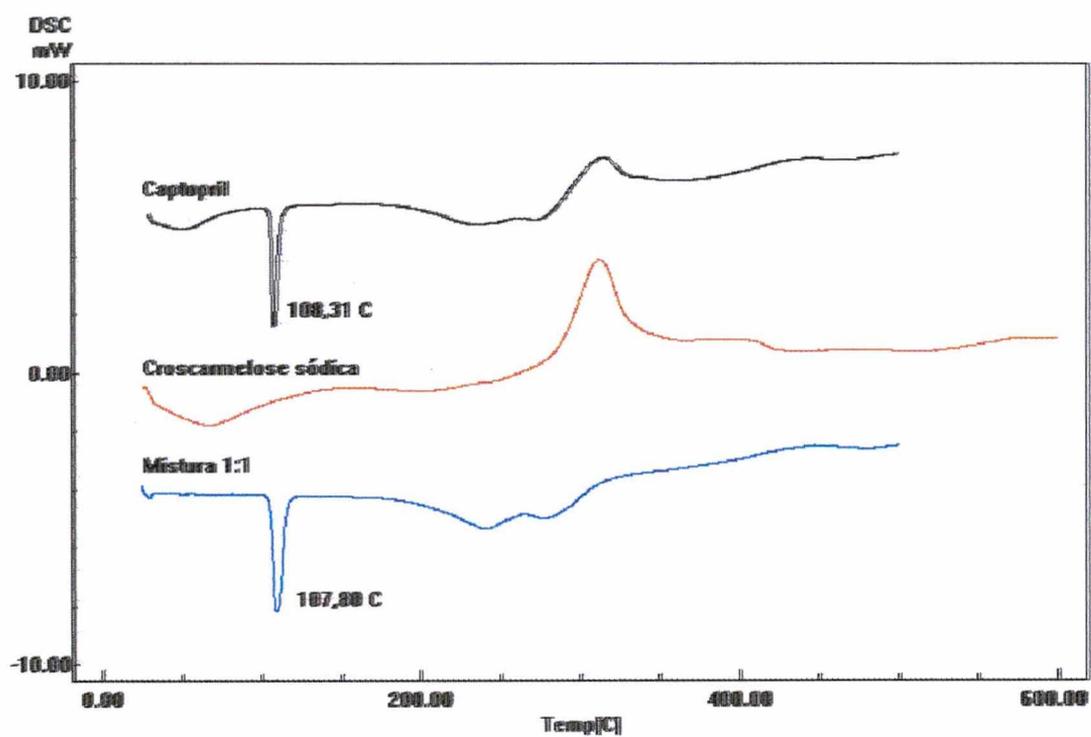


FIGURA 23 - Curvas DSC do captopril, croscarmelose sódica e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

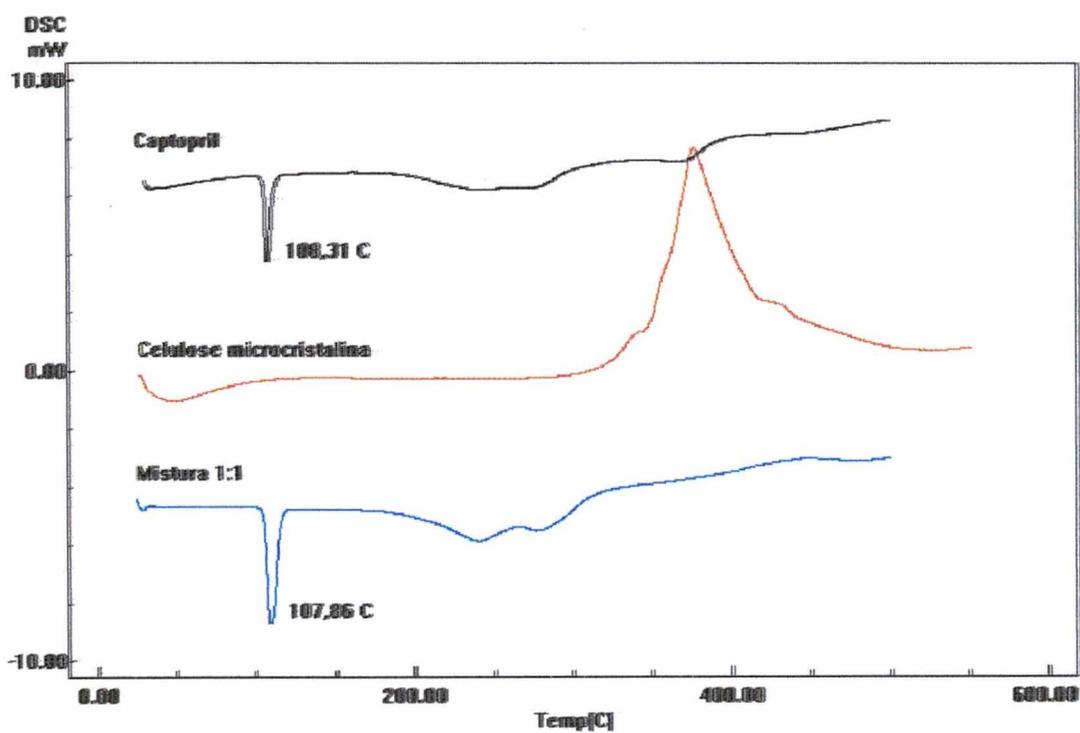


FIGURA 24 - Curvas DSC do captopril, celulose microcristalina e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

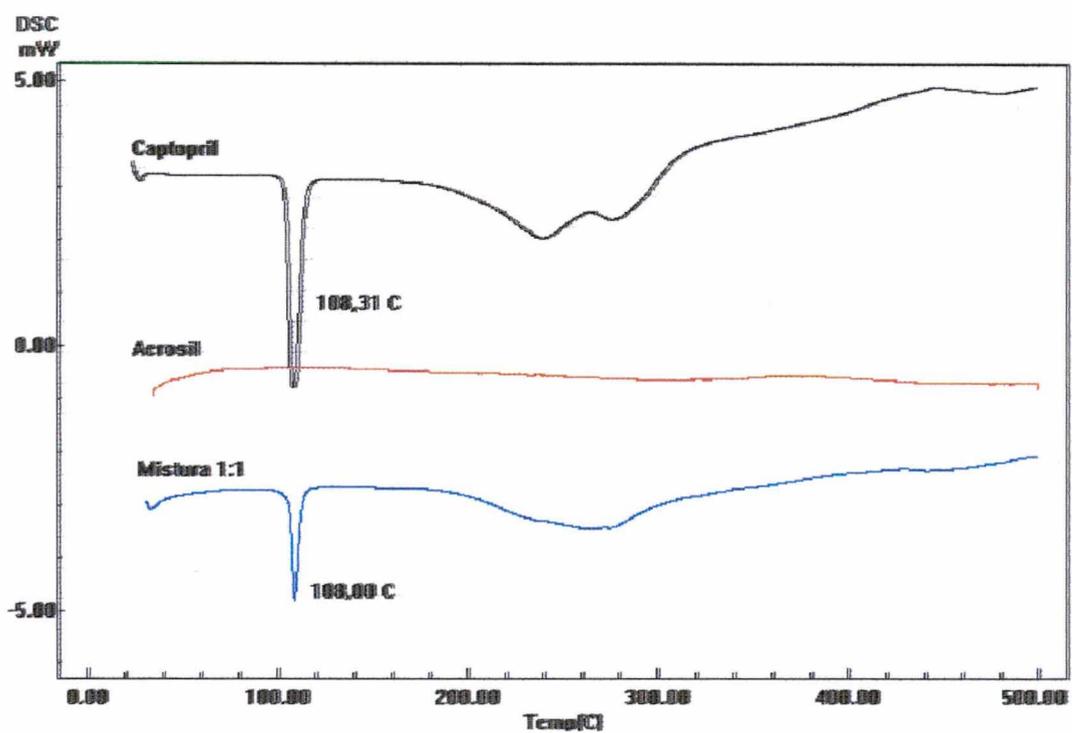


FIGURA 25 - Curvas DSC do captopril, Aerosil® e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

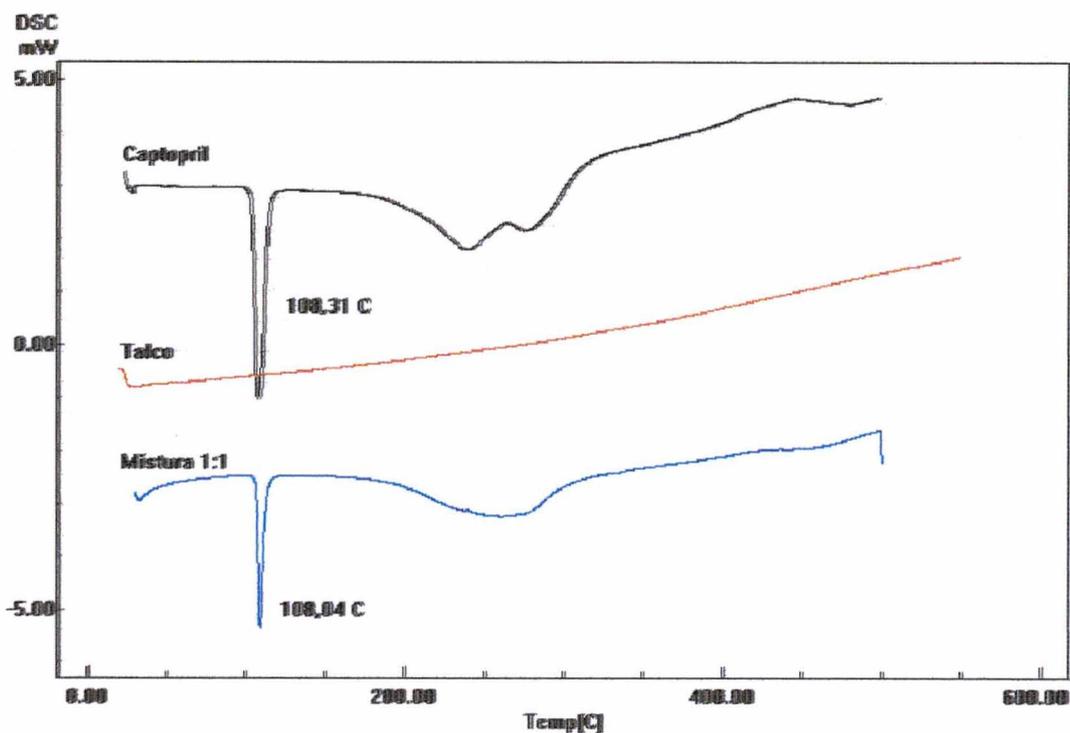


FIGURA 26 - Curvas DSC do captopril, talco e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

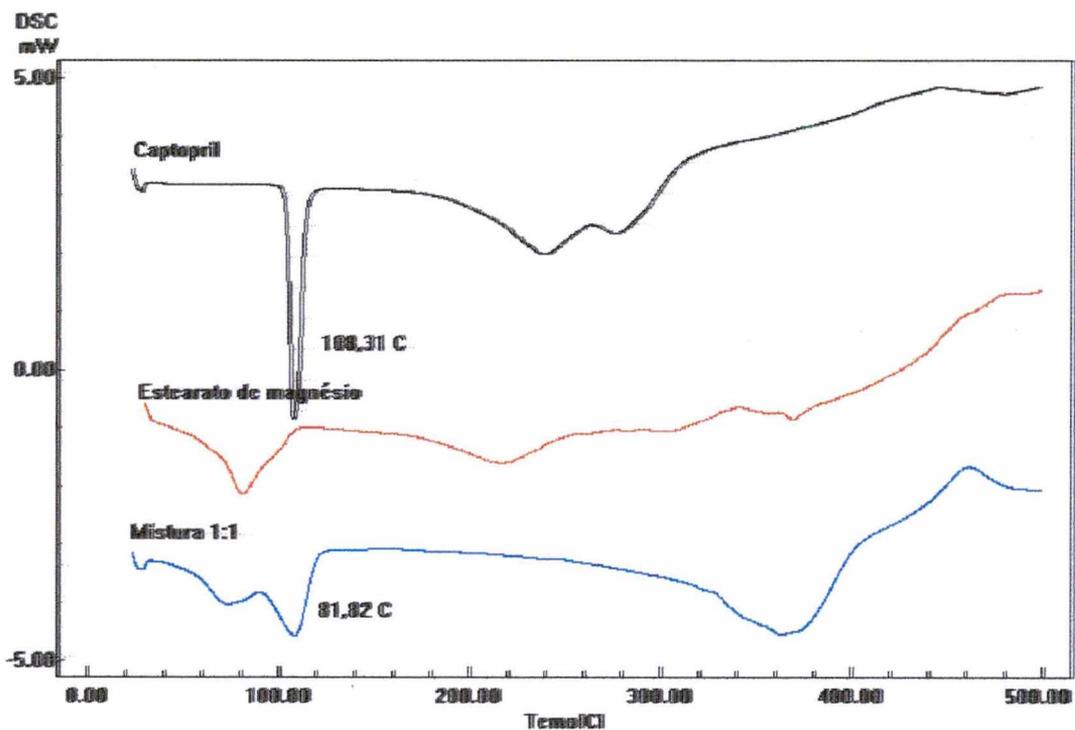


FIGURA 27 - Curvas DSC do captopril, estearato de magnésio e mistura 1:1 dos dois componentes, obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

5.4.2 Estudo termoanalítico do captopril, da mistura física dos componentes da formulação e dos comprimidos revestidos e não revestidos através de DSC

As curvas DSC do captopril, da mistura física dos componentes da formulação antes da compressão e dos comprimidos revestidos e não revestidos, estão representadas nas Figuras 28 a 31. Na Tabela 23, estão descritas as entalpias de fusão do captopril nas formulações, bem como as temperaturas relativas ao evento.

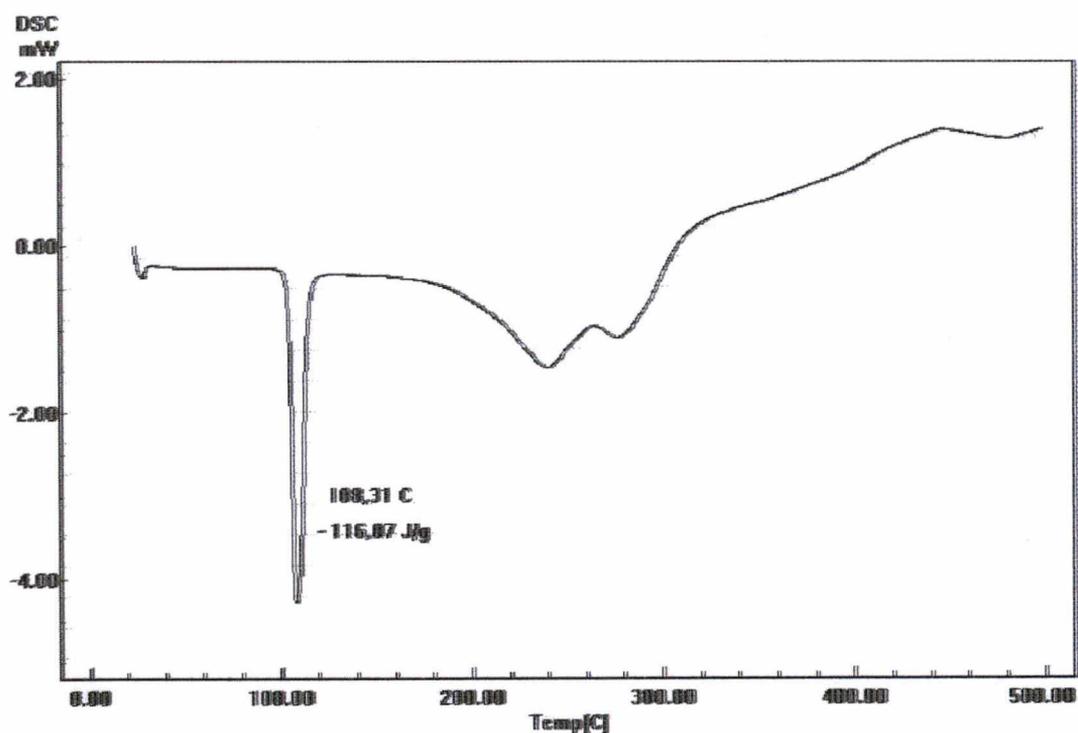


FIGURA 28 - Curva DSC do captopril obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

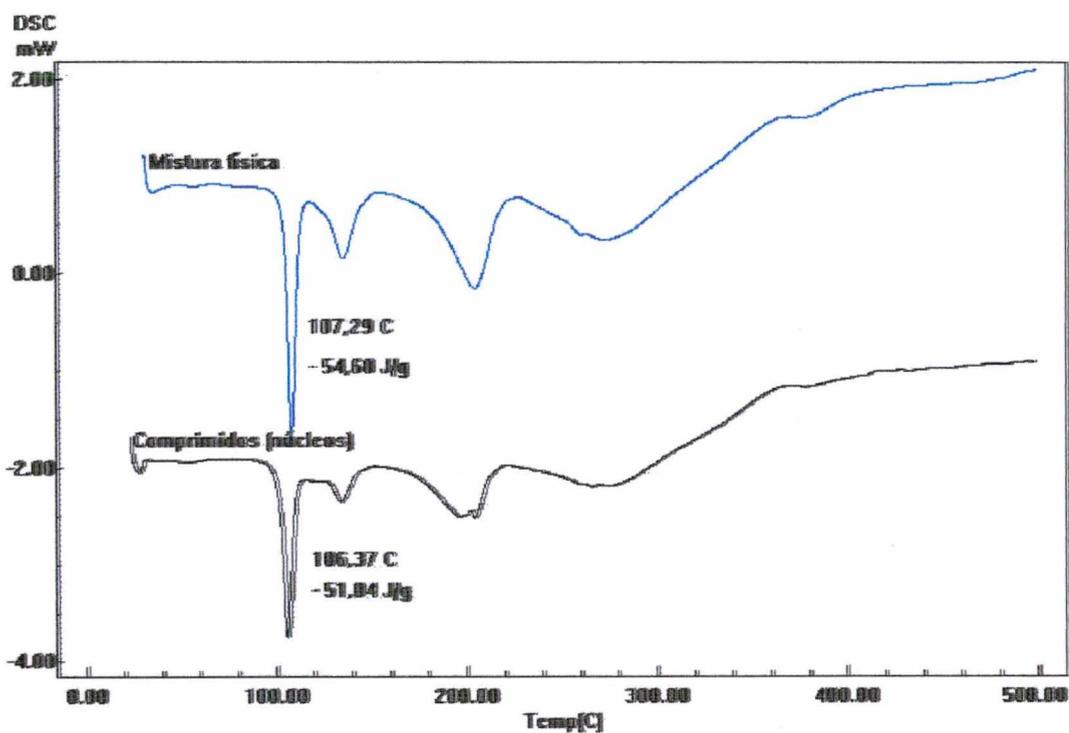


FIGURA 29 - Curvas DSC da mistura física dos componentes da formulação e dos comprimidos (núcleos) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

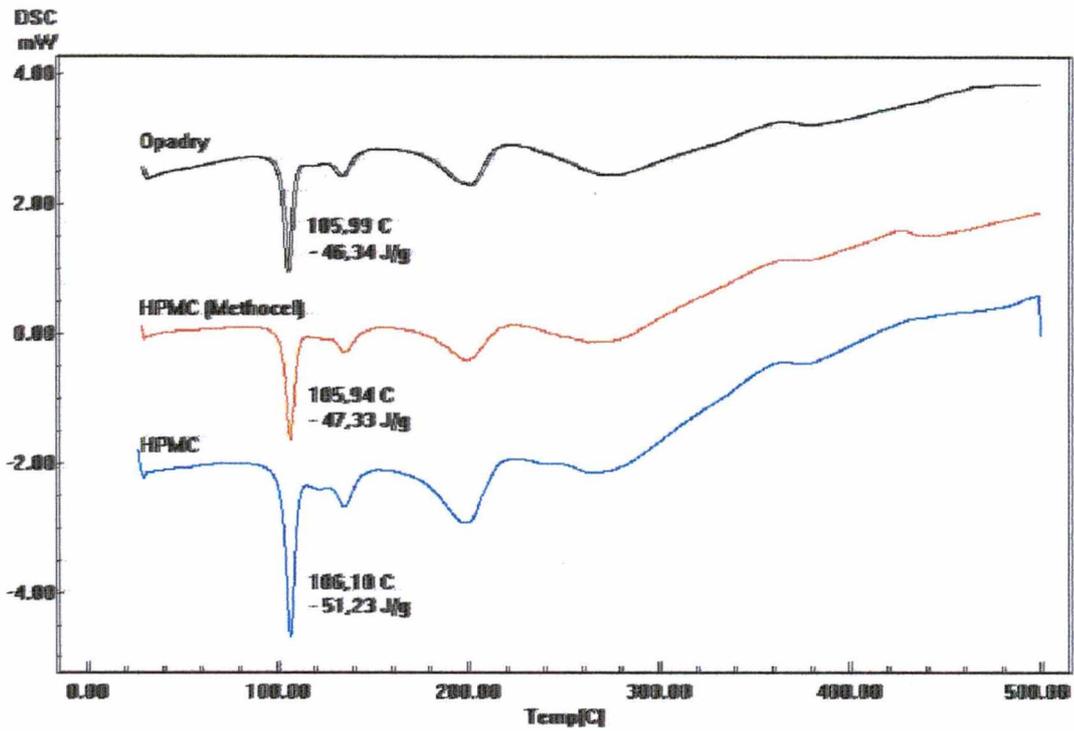


FIGURA 30 - Curvas DSC dos comprimidos revestidos com Opadry, HPMC (Methocel) e HPMC, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

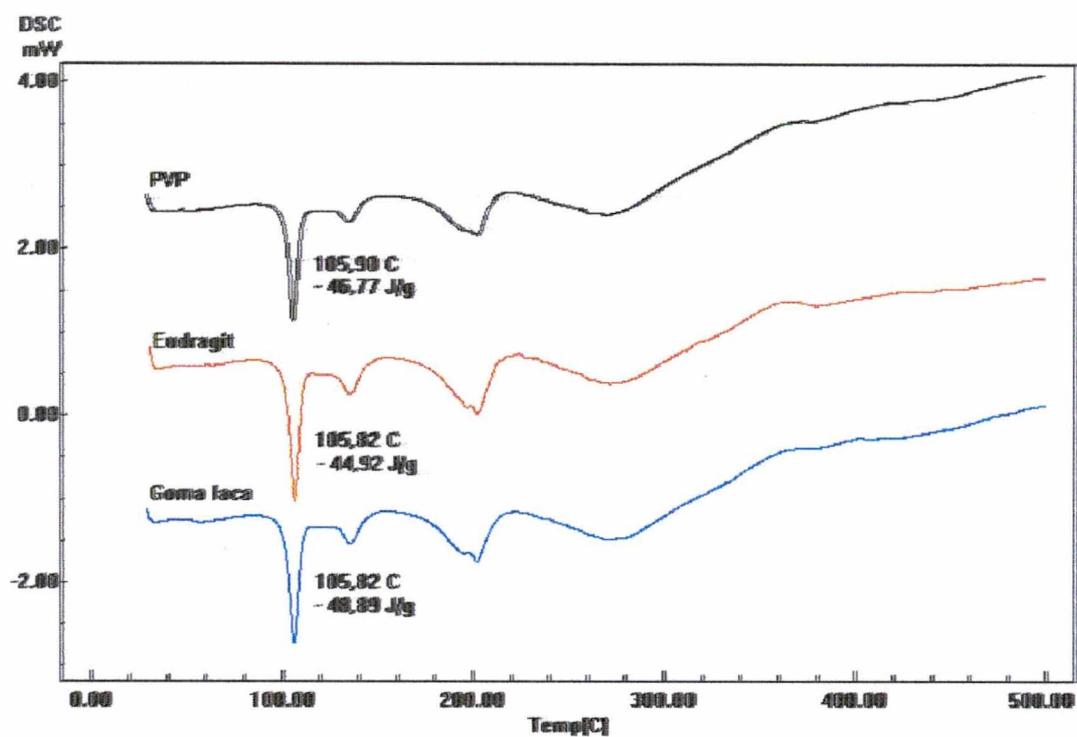


FIGURA 31 - Curvas DSC dos comprimidos revestidos com PVP, Eudragit e goma laca, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C/min.

TABELA 23 – Entalpias de fusão do captopril (J/g) e temperaturas referentes ao evento (°C).

Formulação	ΔH (J/g)	Temperatura (°C)
Captopril matéria-prima	-116,07	108,31
Mistura física	-54,60	107,29
Núcleos	-51,04	106,37
HPMC (Methocel®)	-47,33	105,94
HPMC	-51,23	106,10
Opadry®	-46,34	105,99
PVP	-46,77	105,90
Eudragit®	-44,92	105,82
Goma laca	-48,89	105,82

Na curva DSC do captopril (Figura 28) pode-se observar a ocorrência de um evento endotérmico característico a 108,31 °C, correspondente à fusão do fármaco. A fusão caracteriza-se por ser um fenômeno físico, o qual pode ser detectado através das curvas DSC ou DTA, apresentando-se como um evento endotérmico (WENDLANDT, 1986; CLAS et al., 1999). HUANG et al. (2001) realizaram o estudo termoanalítico do captopril através de termogravimetria e análise térmica diferencial e verificaram que o mesmo fundiu a 106 °C nas condições estabelecidas, seguido de decomposição na faixa de 160 a 450 °C.

Nas curvas DSC dos comprimidos pode-se observar a presença do pico endotérmico a 105-108 °C, resultante da fusão do captopril. Esta característica pode ser utilizada na identificação do fármaco nas formulações (WESOLOWSKI, 1992). Outros eventos endotérmicos característicos podem ser observados às temperaturas de 134,61 e 197,65 °C, os quais representam, respectivamente, as entalpias de

desidratação e de fusão da lactose, uma vez que é um dos componentes da formulação que encontra-se em maior proporção em relação aos demais excipientes.

Conforme pode-se observar na Tabela 23, houve um abaixamento no valor da entalpia de fusão do captopril de $-116,07$ J/g para $-54,60$ J/g quando associado aos excipientes (mistura física). Sendo a concentração do fármaco nas formulações de 50%, se não ocorrer interação fármaco-excipiente, o valor da entalpia de fusão deve ser aproximadamente 50% do valor da entalpia da amostra original de captopril. Da mesma forma, os valores referentes à temperatura de fusão do fármaco nas formulações apresentaram um pequeno abaixamento em relação ao captopril matéria-prima. No entanto, pode-se observar que os eventos mais significativos continuaram presentes. Estas pequenas alterações estão relacionadas à presença dos excipientes na formulação (MURA et al., 1998a). Resultados semelhantes foram obtidos por VECCHIO et al. (2001), que verificaram uma pequena diminuição dos valores de entalpia e da temperatura de degradação oxidativa da fosfomicina na presença de adjuvantes. Da mesma forma, MACEDO & NASCIMENTO (2001) concluíram em seus estudos que houve um abaixamento da entalpia de fusão do lapacol de $132,58$ J/g para $82,47$ J/g quando associado ao manitol, resultante da diluição do composto no excipiente.

Processos tecnológicos como compressão, granulação, revestimento, trituração, entre outros, podem ocasionar alterações nas propriedades físico-químicas dos fármacos, especialmente quanto à cristalinidade. Desta forma, algumas de suas propriedades podem ser afetadas, como as temperaturas de fusão e sublimação, solubilidade, higroscopicidade, velocidade de dissolução, estabilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade. As técnicas termoanalíticas podem ser utilizadas, em conjunto com outros métodos, para caracterizar possíveis alterações na cristalinidade dos fármacos (LIN et al., 1994; ADEYEYE et al., 1995; MURA et al., 1995; MATSUNAGA et al., 1996; GIRON, 1998; MURA et al. 1998; CLAS et al., 1999; SELZER et al., 1999; MURA et al., 2002; VIPPAGUNTA et al., 2002).

No presente estudo, foram realizados ensaios termoanalíticos das formulações desenvolvidas, através de DSC, a fim de verificar se os processos de compressão e revestimento poderiam levar a modificações na cristalinidade do captopril .

Comparando-se a curva DSC da mistura física dos componentes da formulação com a curva DSC após compressão (núcleos), pode-se observar que não houveram alterações significativas que sugerissem modificações na cristalinidade do fármaco decorrentes do processo de compressão. Todos os eventos característicos permaneceram presentes e não foram observadas alterações na forma e área do pico correspondente à fusão do captopril. Verificou-se apenas um pequeno abaixamento da temperatura de fusão de 107,29 °C para 106,37 °C e do valor de entalpia de 54,60 J/g para 51,04 J/g. Modificações quanto à cristalinidade dos fármacos podem ser caracterizadas por DSC através de alterações significativas nas temperaturas e valores de entalpia referentes aos eventos, alterações na área e forma dos picos, bem como pelo aparecimento de novos eventos. Estas observações podem sugerir a ocorrência de alterações na cristalinidade dos fármacos, porém devem ser comprovadas com o auxílio de técnicas adicionais, a exemplo de DRX ou espectroscopia de absorção na região do IV (LIN et al., 1994; MURA et al., 1995; MATSUNAGA et al., 1996; GOSKONDA et al., 1998; MURA et al., 1998a; MURA et al., 1998b, KHAN et al., 1999; MURA et al., 2002; VIPPAGUNTA et al., 2002).

Da mesma forma, não foram observadas alterações nas curvas DSC dos comprimidos revestidos após o processo tecnológico de revestimento. Verificou-se, novamente, apenas uma pequena diminuição das temperaturas de fusão do captopril e dos valores de entalpia, conforme apresentado na Tabela 23.

5.4.3 Estudo da cinética de degradação do captopril e das formulações através de termogravimetria

Quando uma amostra sólida é aquecida, uma das possíveis alterações que pode sofrer é a decomposição. Informações sobre a cinética e o mecanismo de decomposição de sólidos é de fundamental importância (BROWN, 1988). Um dos principais objetivos da análise cinética é determinar o mecanismo de reação e calcular os parâmetros de Arrhenius ou parâmetros cinéticos: energia de ativação E_a , fator de frequência ou fator pré-exponencial A e a ordem de reação n (HUANG et al., 2001; VECCHIO et al., 2001).

Para a determinação do mecanismo de reação e dos parâmetros cinéticos através de dados termogravimétricos, são encontrados na literatura dois métodos: isotérmicos e não-isotérmicos ou dinâmicos. No primeiro, o estudo cinético envolve a medida da fração decomposta (α) em função do tempo (t), a temperatura constante. No segundo, α é medida em função da temperatura (T), a qual aumenta de acordo com um programa de aquecimento pré-estabelecido, geralmente de forma linear (BROWN, 1988; HUANG et al., 2001; VECCHIO et al., 2001). Para a determinação e cálculo dos parâmetros cinéticos através dos dados termogravimétricos utilizam-se modelos matemáticos, entre eles o de Ozawa, Arrhenius, Flynn and Wall, Coats and Redfern, Freeman and Carrol, Kissinger, entre outros (OZAWA, 1965; BROWN et al., 1988; MACEDO et al., 2000; PRICE et al., 2000; HUANG et al., 2001).

Neste trabalho, para o estudo da cinética de degradação das formulações contendo captopril, utilizou-se o método não-isotérmico. Para cada amostra, foram obtidas curvas TG com as seguintes razões de aquecimento: 2,5; 5; 10; 20 e 40 °C/min. Os parâmetros cinéticos obtidos através das curvas TG foram determinados com o auxílio do software TASY (Shimadzu), através do método de Ozawa (OZAWA, 1965).

Nas Figuras 32 a 39 estão apresentadas as curvas TG obtidas para o captopril e para as formulações.

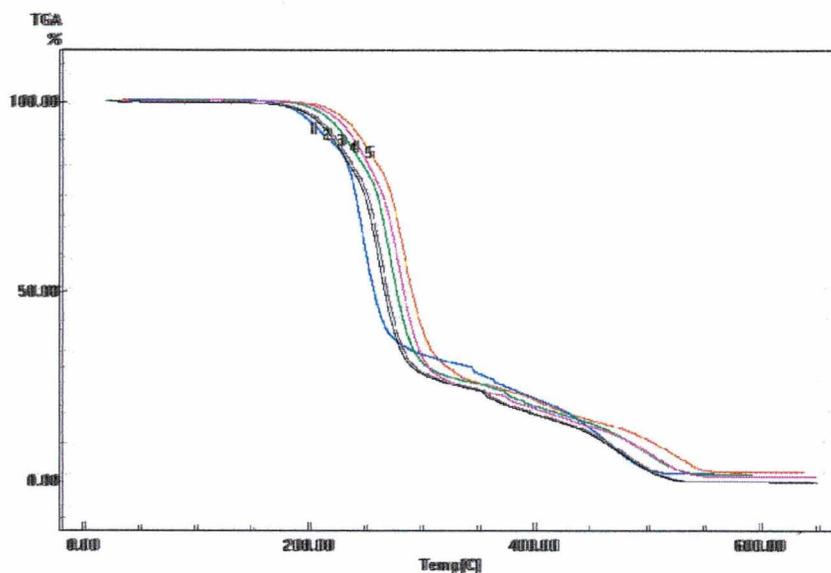


FIGURA 32 – Curvas TG obtidas para o captopril. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

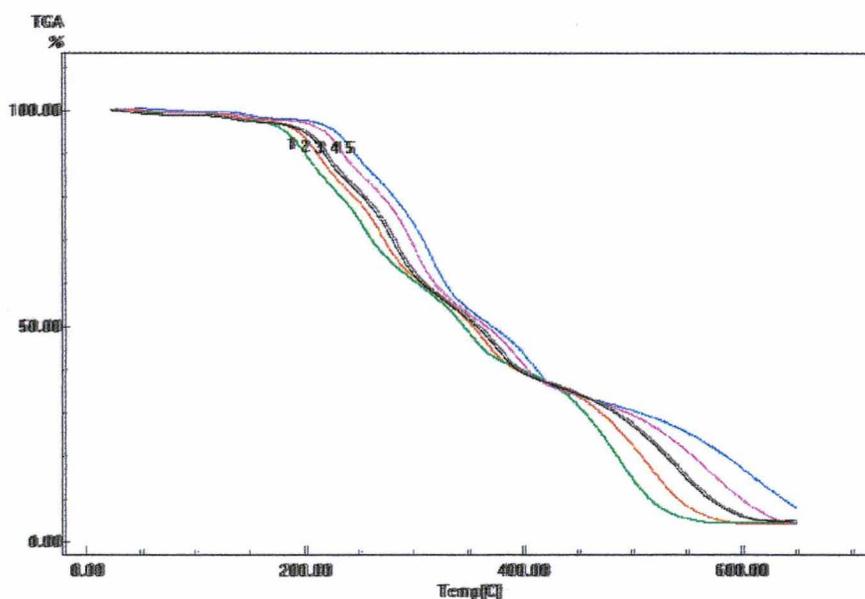


FIGURA 33 – Curvas TG obtidas para os comprimidos não revestidos. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

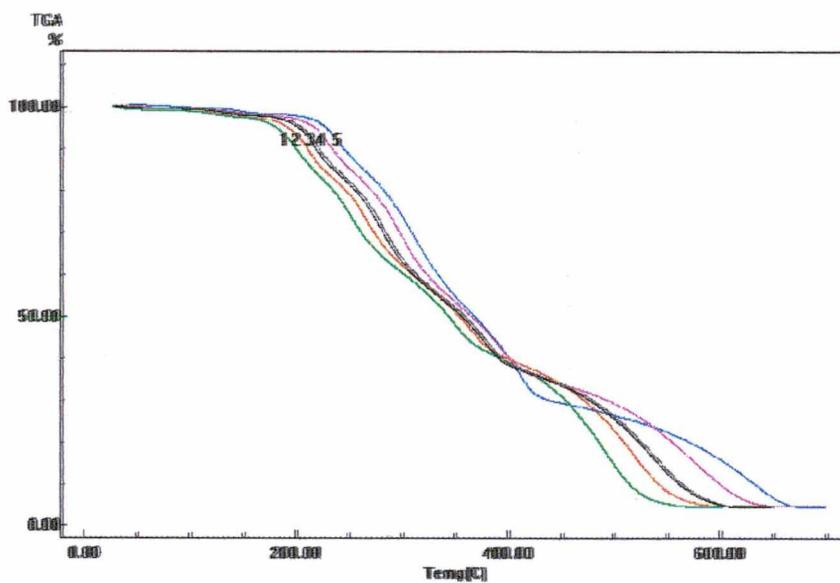


FIGURA 34 – Curvas TG obtidas para os comprimidos revestidos com HPMC (Methocel®). Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

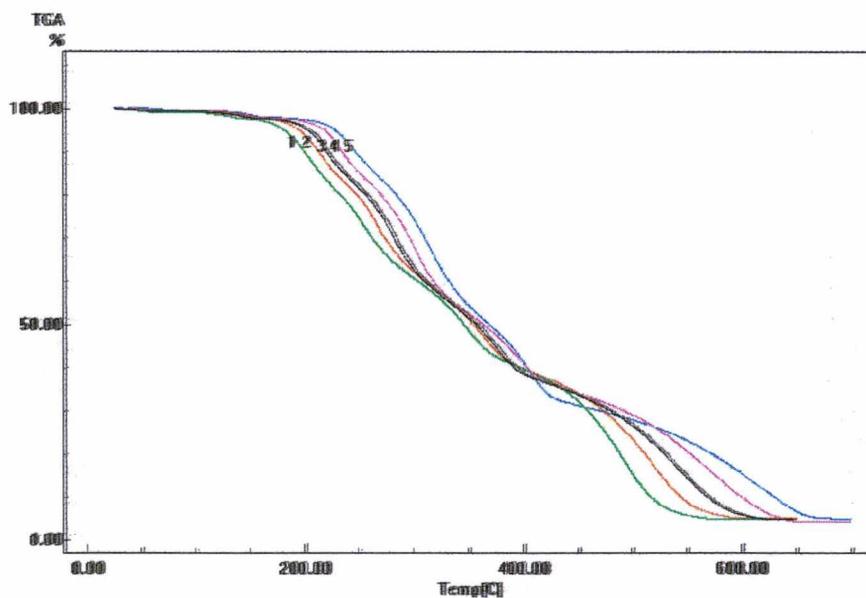


FIGURA 35 – Curvas TG obtidas para os comprimidos revestidos com HPMC. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

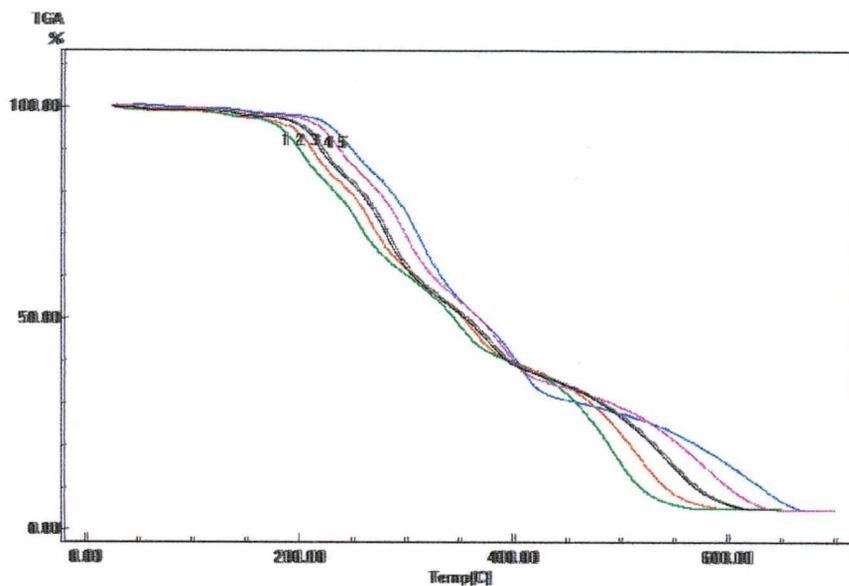


FIGURA 36 – Curvas TG obtidas para os comprimidos revestidos com Opadry[®]. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

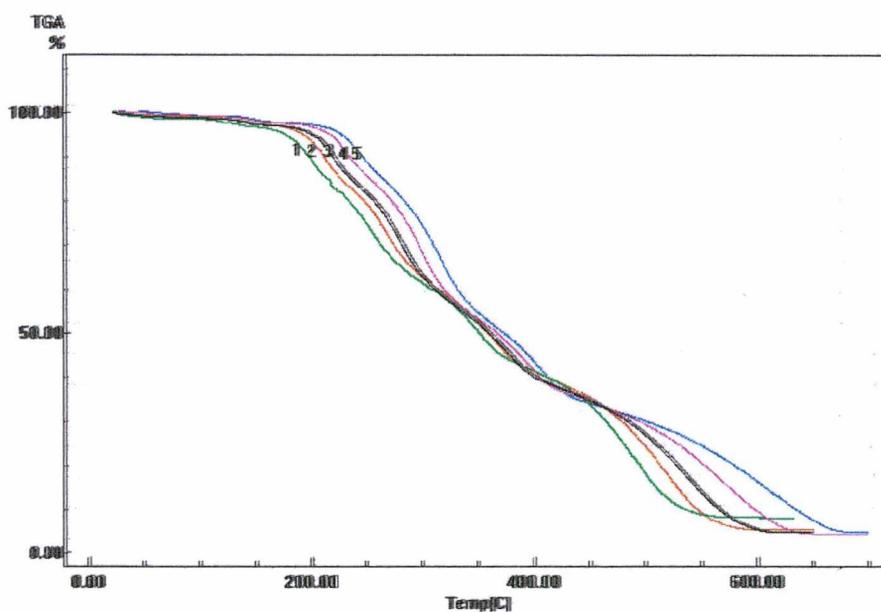


FIGURA 37 – Curvas TG obtidas para a formulação revestida com PVP. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

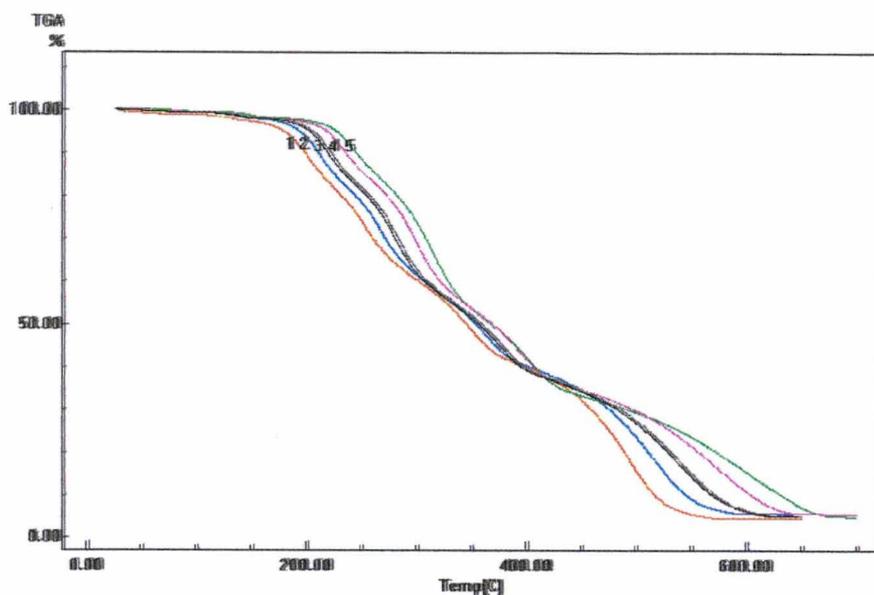


FIGURA 38 – Curvas TG obtidas para a formulação revestida com Eudragit[®]. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

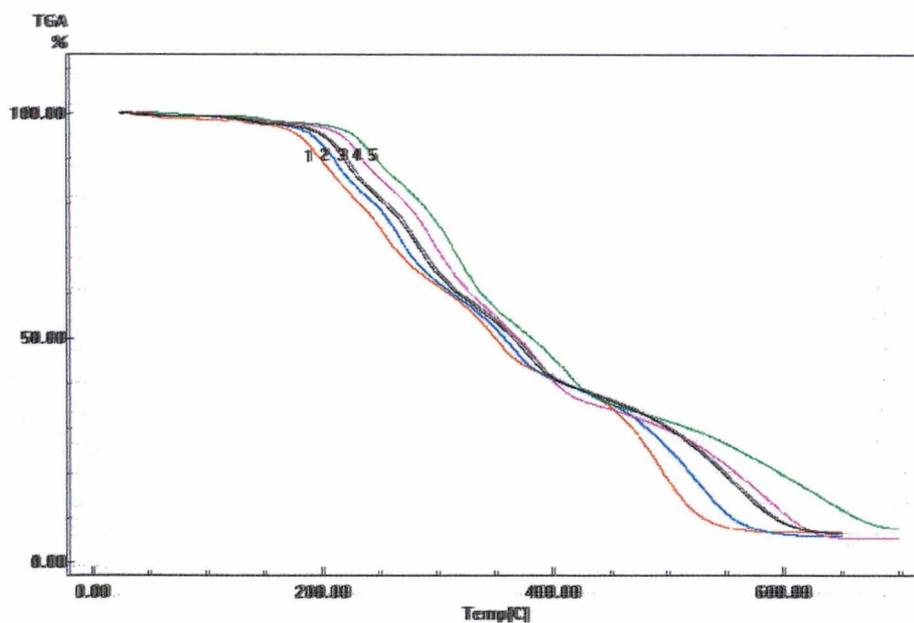


FIGURA 39 – Curvas TG obtidas para a formulação revestida com goma laca. Razões de aquecimento: 1 (2,5 °C/min), 2 (5 °C/min), 3 (10 °C/min), 4 (20 °C/min), 5 (40 °C/min).

Os valores de energia de ativação obtidos para o captopril e para as formulações, determinados através do método de Ozawa, estão descritos na Tabela 24.

TABELA 24 – Valores de energia de ativação obtidos para o captopril e para as formulações.

	Ea (KJ/mol)
Captopril	110,78
Núcleos	110,18
HPMC (Methocel®)	111,85
HPMC	109,88
Opadry®	103,39
PVP	103,72
Eudragit®	106,16
Goma laca	103,39

A energia de ativação é um dos parâmetros de maior interesse para avaliar a estabilidade de compostos farmacêuticos (VECCHIO et al., 2001). De acordo com MACEDO et al. (2000), pode-se estabelecer um perfil comparativo de estabilidade entre vários fármacos através dos valores obtidos de E_a , onde quanto maior a energia de ativação, maior a estabilidade térmica do composto. Sendo assim, de acordo com os valores de energia de ativação obtidos, pode-se determinar um perfil comparativo entre os fármacos quanto à sua estabilidade.

Da mesma forma, o estudo da cinética de degradação através de métodos termoanalíticos também pode ser utilizado para estimar a estabilidade térmica de formulações, bem como avaliar a influência de excipientes sobre a estabilidade térmica dos fármacos puros (MACEDO & NASCIMENTO, 2001; MACEDO et al., 2001; MEDEIROS et al., 2001; VECCHIO et al., 2001; SOUZA et al., 2002).

Através dos valores de energia de ativação obtidos através do estudo cinético do captopril e das formulações contendo o fármaco, pode-se observar que o princípio ativo puro apresenta praticamente a mesma estabilidade térmica do que na presença de excipientes. Os valores de energia de ativação obtidos foram muito próximos, sendo de 110,78 KJ/mol para o fármaco puro e 110,18 KJ/mol para a forma de comprimido.

Os núcleos e os comprimidos revestidos apresentaram valores de E_a bastante próximos. No entanto, foi possível traçar um perfil comparativo quanto à estabilidade das formulações. Estudo semelhante foi realizado por MACEDO et al. (2001), com o fármaco hidroclorotiazida e três formulações de comprimidos genéricos. Os autores determinaram um perfil comparativo quanto à estabilidade térmica das formulações analisadas e verificaram que uma delas apresentou estabilidade térmica superior.

Os núcleos e as formulações revestidas com hidroxipropilmetilcelulose, com exceção do Opadry[®], foram as que apresentaram valores de E_a superiores. A revestida com HPMC (Methocel[®]) foi a que apresentou maior energia de ativação (111,85 KJ/mol), sendo considerada a mais estável, seguida dos núcleos (110,18 KJ/mol) e da revestida com HPMC (109,88 KJ/mol). A formulação revestida com Eudragit[®] apresentou energia de ativação de 106,16 KJ/mol, possuindo uma estabilidade térmica intermediária, quando comparada às demais formulações. Por fim, as formulações revestidas com PVP, Opadry[®] e goma laca foram as que apresentaram menor estabilidade térmica, apresentando valores de energia de ativação de 103,72; 103,39 e 103,39 KJ/mol, respectivamente.

CONCLUSÕES

- Os comprimidos desenvolvidos no presente trabalho atenderam as especificações farmacopéicas quanto ao peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, teor de princípio ativo e dissolução, no que se refere a formas farmacêuticas de pronta liberação.
- O estudo da cinética de dissolução indicou que o modelo mais adequado para todas as formulações foi o de primeira ordem. De acordo com os valores obtidos para os parâmetros cinéticos, concluiu-se que todas as formulações liberaram o fármaco de maneira satisfatória.
- O método titulométrico mostrou-se linear, preciso, exato e específico para determinação do teor de captopril em comprimidos submetidos ao teste de estabilidade frente à umidade.
- O nível de umidade relativa a que as formulações foram expostas influenciou a sua estabilidade. Quando foram submetidas à U.R. de 65% por 62 dias, não houve diminuição do teor de captopril. No entanto, todas apresentaram degradação do princípio ativo quando submetidas à U.R. de 95% pelo mesmo período de tempo.
- Houve influência do tipo de revestimento utilizado sobre a estabilidade dos comprimidos, quando expostos à U.R. de 95%. As formulações revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC, Methocel[®] e Opadry[®]) foram as que se apresentaram mais estáveis. Por outro lado, as formulações revestidas com PVP, Eudragit[®] e goma laca foram as que apresentaram maior degradação do teor de captopril. Este fato pode estar relacionado à

ocorrência de interações entre os componentes da formulação, especialmente entre o captopril e o estearato de magnésio, cuja possibilidade de ocorrência de interação foi detectada através de DSC. No entanto, para a obtenção de resultados conclusivos, seriam necessários ensaios adicionais.

- Não foram observadas interações entre captopril e celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, talco e Aerosil[®], utilizando a técnica de DSC. Os resultados sugerem que estes excipientes podem ser utilizados em formulações contendo captopril.
- Através dos resultados obtidos das curvas DSC, pode-se sugerir a possibilidade de ocorrência de interação entre o captopril e o estearato de magnésio. Recomenda-se, no entanto, o uso de técnicas adicionais, como DRX, TG ou DTA, a fim de comprovar a ocorrência de interações sólido-sólido.
- Não foram observadas modificações na cristalinidade do captopril decorrentes dos processos tecnológicos de compressão e revestimento, utilizando a técnica DSC.
- O estudo da cinética de degradação demonstrou que o captopril, na forma de fármaco, possui a mesma estabilidade térmica do que na forma farmacêutica de comprimido.
- As formulações de revestimento desenvolvidas, aplicadas nas condições estabelecidas, não evidenciaram aumento significativo da estabilidade térmica do captopril, de acordo com os resultados obtidos no estudo da cinética de degradação das mesmas através de termogravimetria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEYEYE, C. J. Evaluation of crystallinity and drug release stability of directly compressed theophylline hydrophilic matrix tablets stored under varied moisture conditions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 116, p. 65-75, 1995.

ANDERSSON, M. et al. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v.20, p. 27-37, 1999.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568 p.

ARAÚJO, A. A. S. et al. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, p. 303-314, 2003.

ARAGÃO, C. F. S. ; FILHO, J. M. B. ; MACEDO, R. O. Thermal characterization of warifteine by means of TG and a DSC photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.64, n.1, p. 185-191, 2001.

ARROYO, C. et al. Determination of captopril in plasma by high-performance liquid chromatography for pharmacokinetic studies. **Journal of Chromatography B**, v. 688, p. 339-344, 1997.

BADAWY, S. I. F.; GAWRONSKI, A. J.; ALVAREZ, F. J. Application of sorption-desorption moisture transfer modeling to the study of chemical stability of a moisture sensitive drug product in different packaging configurations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 223, p. 1-13, 2001.

BAUER, K. H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H. P. ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials**. Boca Raton: CRC, 1998. 280 p.

BROGDEN, R. N.; TODD, P. A.; SORKIN, E. M. Captopril: an update of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic use in Hypertension and Congestive Heart Failure. **Drugs**, v.36, n.5, p. 542-587, 1988.

BROSSARD, C. Principaux polymères utilisés en enrobage par film. **Labo-Pharma – Probl. Tech.**, v.30, n.317, p.75-85, 1982.

BROWN, M. E. **Introduction to thermal analysis**. London: Chapman & Hall, 1988. 211 p.

BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 115-136, 2001.

CAPLAR, V. et al. Physico-chemical and analytical characteristics of captopril. **Acta Pharm. Jugosl.**, v. 32, p. 125-136, 1982.

CARSTENSEN, J. T. **Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms**. New York: John Wiley & Sons, 1977. 256 p.

CARSTENSEN, J. T.; RHODES, C. T. **Drug stability: principles and practices**. 3 ed. New York: Marcel Dekker, 2000. 773 p.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001.

CLAS, S. D.; DALTON, C. R.; HANCOCK, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.2, n.8, p. 311-320, 1999.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V.J. **Chemical Stability of Pharmaceuticals**. 2 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986.

ELDER, J. P.; ROSEN, L. A. The thermal behavior of probenecid tablets. An example of the thermoanalytical complexity encountered in the pharmaceutical industry. **Thermochimica Acta**, v.282/283, p. 469-482, 1996.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte I. Métodos Gerais.

FELTON, L. A.; MCGINITY, J. W. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 3-14, 1999.

_____. Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 154, p. 167-178, 1997.

FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo**, v. 34, n. 2, p. 93-99, 1998.

FORD, L. F. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, p. 209-228, 1999.

GARRISON, J. C.; PEACH, M. J. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1232 p.

GERBER, J. G.; NIES, A. S. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1232 p.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals – Part 1. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 5, p. 191-199, 1998a.

_____. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals – Part 2. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 6, p. 262-268, 1998b.

_____. Thermal analysis and combined techniques for the study of pharmaceuticals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 56, n. 3, p. 1285-1304, 1999.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C. Use of DSC and TG for identification and quantification of the dosage form. **Journal of Thermal Analysis**, v. 48, p. 473-483, 1997.

GORACINOVA, K. et al. Preparation, physical characterization, mechanisms of drug/polymer interactions, and stability studies of controlled-release solid dispersion granules containing weak base as active substance. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 3, p. 255-262, 1996.

GOSKONDA, V. R. et al. Solid-state stability assessment of controlled release tablets containing Carbopol® 917 P. **Journal of Controlled Release**, v. 54, p. 87-93, 1998.

GUO, J. H. Aging processes in pharmaceutical polymers. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 12, p. 478-483, 1999.

HUANG, Y. et al. The thermal analysis of the drug captopril. **Thermochimica Acta**, v. 367-368, p. 43-58, 2001.

ICH. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Q2B – Validation of Analytical Procedures: Methodology**, 1996.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

JAIN, R. et al. Stability of a hydrophobic drug in presence of hydrous and anhydrous lactose. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, p. 177-182, 1998.

JANKOWSKI, A. et al. Captopril: determination in blood and pharmacokinetics after single oral dose. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 13, n. 4/5, p. 655-660, 1995.

JOHNSON, K. et al. Effect of triacetin and polyethylene glycol 400 on some physical properties of hydroxypropylmethylcellulose free films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 73, p. 197-208, 1991.

KARLSSON, A.; SINGH, S. K. Thermal and mechanical characterization of cellulose acetate phthalate films for pharmaceutical tablet coating: effect of humidity during measurements. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 9, p. 827-834, 1998.

KESAVAN, J. G.; PECK, G. E. Solid-state stability of theophylline anhydrous in theophylline anhydrous-polyvinylpyrrolidone physical mixtures. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 3, p. 189-199, 1996.

KHAN, M. A.; SHOJAEI, A. H.; KARNACHI, A. A.; REDDY, I. K. Avaliação comparativa das formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada preparadas com dispersões sólidas e co-precipitados. **Pharmaceutical Technology**, v. 3, n. 5, p. 10-21, 1999.

KHAN, M. A. et al. Captopril gastrointestinal therapeutic system coated with cellulose acetate pseudolatex: evaluation of main effects of several formulation variables. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 193, p. 147-156, 2000.

KHAN, M. A.; FELL, J. T.; MACLEOD, G. S. The influence of additives on the spreading coefficient and adhesion of a film coating formulation to a model tablet surface. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 227, p. 113-119, 2001.

KING, R. E. In: **Remington: the science and practice of pharmacy**. 19 ed. Easton: Mack Publishing, 1995. 2v.

KOK, R. J. et al. Bioanalysis of captopril: two sensitive high-performance liquid chromatographic methods with pre- or postcolumn fluorescent labeling. **Journal of Chromatography B**, v. 693, p. 181-189, 1997.

LEHMANN, K. The application and processing of acrylic coatings in form of aqueous dispersions compared with organic solutions. **Acta Pharm. Fenn.**, v. 91, p. 225-238, 1982.

LERDKANCHANAPORN, S. A thermal analysis study of ibuprofen and starch mixtures using simultaneous TG-DTA. **Thermochimica Acta**, v. 340-341, p. 131-138, 1999.

LIN, S. H.; CHENG, C. L.; PERNG, R. I. Solid state interaction studies of drug – polymers (II): warfarin – Eudragit E, RL or S resins. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 1, p. 313-322, 1994.

LIN, S. Y.; LEE, C. J.; LIN, Y. Y. Drug – polymer interaction affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam-loaded Eudragit E films plasticized with different plasticizers. **Journal of Controlled Release**, v. 33, p. 375-381; 1995.

LIN, S. H.; CHEN, K. S.; CHU, L. R. Organic esters of plasticizers affecting the water absorption, adhesive property, glass transition temperature and plasticizer permanence of Eudragit acrylic films. **Journal of Controlled Release**, v. 68, p. 343-350; 2000.

LINTNER, C. J. In: **Remington: the science and practice of pharmacy**. 19 ed. Easton: Mack Publishing, 1995. 2v.

LIPPOLD, B. C.; PAGÉS, R. M. Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coatings from aqueous polymer dispersions. **Pharmazie**, v. 56, n. 1, p. 5-15, 2001.

MACEDO, R. O. et al. Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.59, n.3, p. 657-661, 2000.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G. Thermal characterization of lapachol by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 751-756, 2001.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, n. 2, p. 757-763, 2001.

MACLEOD, G. S.; FELL, J. T.; COLLETT, J. H. An in vitro investigation into the potential for bimodal drug release from pectin/chitosan/HPMC-coated tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.188, p. 11-18, 1999.

MARTINDALE – The Extra Pharmacopoeia. 30 ed. London: Pharmaceutical Press, 1993. 2363 p.

MARTINEZ, L.; URIBARRI, E.; LAGUNA, A. Characterization and compatibility studies between policosanol, a new hypcholesterolemic drug, and tablet excipients using differential scanning calorimetry (DSC). **Archiv der Pharmazie**, v. 332, n.12, p. 439-441, 1999.

MATSUNAGA, Y. et al. Effects of grinding and tableting on physicochemical stability of an anticancer drug, TAT-59. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 10, p. 1931-1934, 1996.

MEDEIROS, A. C. D. et al. Thermal stability of prednisone drug and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, p. 745-750, 2001.

MOSQUERA, M. J. et al. Effects of storage humidity on the mechanical, microstructural, and drug release properties of hydroxypropylmethylcellulose-based hydrophilic matrix tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 4, p. 403-406, 1997.

MURA, P. et al. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 119, p. 71-79, 1995.

_____. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 151-163, 1998 a.

_____. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 8, p. 747-756, 1998 b.

_____. Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, p. 227-237, 2002.

NUDELMAN, N. E. S. **Estabilidad de Medicamentos**. Buenos Aires: El Atheneo, 1975. 187 p.

NUR, A. O.; ZHANG, J.S. Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 194, p. 139-146, 2000.

OKHAMAFE, A. O.; YORK, P. Characterization of moisture interactions in some aqueous-based tablet film coating formulations. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.37, p. 385-390, 1985.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 38, n. 11, p. 1881-1886, 1965.

PERES Del COMUNE, A. Análise térmica - princípios, aplicações e importância em fármaco e medicamentos. **LECTA**, v. 17, n. 2, p. 87-94, 1999.

PETEREIT, H. U.; WEISBROD, W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 15-25, 1999.

PORTER, S. C. In: **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 2077 p.

PRICE, D. M.; HOURSTON, D. J.; DUMONT, F. **Thermogravimetry of polymers**. In: Encyclopedia of Analytical Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons, 2000. p. 8094-8105.

PRINDERRE, P. et al. Evaluation of some protective agents on stability and controlled release of oral pharmaceutical forms by fluid bed technique. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 8, p. 817-826, 1997.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmaceutica**. 4 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. 3 v.

PYRAMIDES, G.; ROBINSON, J. W.; ZITO, W. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 13, n. 2, p. 103-110, 1995.

RECH, N. **Controle de qualidade e estudo da estabilidade do maleato de enalapril**. 1993. 167 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia.

RHODES, C. T.; PORTER, S. C. Coatings for controlled-release drug delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 12, p. 1139-1154, 1998.

RIVERA, A. B. et al. Physico-chemical and solid-state characterization of secnidazole. **II Farmaco**, v. 55, p. 700-707, 2000.

RODANTE, F. et al. Compatibility between active components of a commercial drug. **II Farmaco**, v. 57, p. 833-843, 2002.

ROWE, R. C. Predicting film thickness on film coated tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 133, p. 253-256, 1996.

RUDNIK, E.; DOBKOWSKI, Z.; WINIARSKA, A. Thermal analysis of polymers – New development trends and applications. **Polimery**, v. 42, n. 5, p. 327-330, 1997.

SARISUTA, N. et al. Physico-chemical characterization of interactions between erythromycin and various film polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 186, p. 109-118, 1999.

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. In: **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2v.

SELZER, T.; REDAU, M.; KREUTER, J. The use of isothermal conduction microcalorimetry to evaluate drug stability in tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 184, p. 199-206, 1999.

SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O.; VERAS, J. W. E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 99-106, 2002.

SYPNIEWSKI, S.; BALD, E. Determination of captopril and its disulphides in whole Human blood and urine by high-performance liquid chromatography with Ultraviolet detection and precolumn derivatization. **Journal of Chromatography A**, v. 729, p. 335-340, 1996.

TAKETOMO, C. K. et al. Stability of captopril in powder papers under three storage conditions. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, p. 1799-1781, 1990.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2000.

THOMA, K.; BECHTOLD, K. Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 47, p. 39-50, 1999.

THOMPSON, K. C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millenium. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 83-87, 2000.

TRISSEL, L. A. **Trissel's stability of compounded formulations**. 2 ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000. 444p.

VECCHIO, S.; RODANTE, F.; TOMASSETTI, M. Thermal stability of disodium and calcium phosphomycin and the effects of the excipients evaluated by thermal analysis. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 24, p. 1111-1123, 2001.

VIPPAGUNTA, S. R. et al. Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 236, p. 111-123, 2002.

VOIGT, R.; BORNCHHEIN, M. **Tratado de Tecnologia Farmaceutica**. Zaragoza: Acribia, 1982. 769 p.

VOLLAND, C.; WOLFF, M.; KISSEL, T. The influence of terminal gamma-sterilization on captopril containing poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres. **Journal of Controlled Release**, v. 31, n. 3, p. 193-304, 1994.

WADKE, D. A.; SERAJUDDIN, A. T. M.; JACOBSON, H. In: **Pharmaceutical dosage Forms – Tablets**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989. 1 v.

WENDLANDT, W. W. **Thermal Analysis**. 3 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986. 814 p.

WESOLOWSKI, M. Thermoanalytical methods in pharmaceutical technology. **Journal of Thermal Analysis**, v. 38, p. 2239-2245, 1992.

WIELING, J. et al. Rational experimental design for bioanalytical methods validation. Illustration using an assay method for total captopril in plasma. **Journal of Chromatography A**, v. 730, p. 381-394, 1996.

WISSING, S. et al. An investigation into the use of stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug – excipient incompatibility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 199, p. 141-150, 2000.

WU, C.; MCGINITY, J. W. Non-traditional plasticization of polymeric films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 177, p. 15-27, 1999.