

Estudo de Estabilidade de Grânulos revestidos e Comprimidos contendo Captopril

Hellen Karine STULZER * & Marcos Antonio Segatto SILVA

Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina,
Campus Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO. Grânulos de captopril foram produzidos em leito fluidizado utilizando os polímeros etilcelulose, metilcelulose e polivinilpirrolidona. Três formulações distintas de comprimidos foram produzidas a partir dos grânulos revestidos. O estudo de estabilidade acelerado foi realizado durante três meses em diferentes condições de temperatura, umidade relativa de 90% e luz ultravioleta. Os resultados obtidos mostraram que o revestimento foi adequado para promover um aumento da estabilidade do fármaco, especialmente para os grânulos revestidos com etilcelulose.

SUMMARY. "Stability Studies of coated Granules and Tablets contained Captopril". Captopril granules were produced in fluid bed dryer using polymers ethylcellulose, methylcellulose and polyvinylpyrrolidone. Three distinct tablets formulations were produced with these granules. The stability study was carried through during three months in different conditions of temperature, relative humidity of 90% and ultraviolet light. The results obtained indicated that the coating promoted an increased the stability of captopril, especially for the granules coated with ethylcellulose.

INTRODUÇÃO

Os testes de estabilidade são empregados no desenvolvimento de medicamentos, visando obter informações sobre o prazo de validade do produto e garantir que os mesmos mantenham suas características físicas, químicas, microbiológicas, organolépticas e toxicológicas, durante sua vida útil¹⁻³.

Os estudos na fase de pré formulação incluem a estabilidade no estado sólido do fármaco isolado e a estabilidade na presença dos excipientes. Estas etapas são realizadas para reduzir ou prevenir a ocorrência de deterioração devido à hidrólise, oxidação e outros processos¹⁻³.

O estudo da estabilidade da formulação tem por finalidade avaliar o comportamento dos medicamentos em função do tempo e a influência de uma variedade de condições e fatores, sendo levado em consideração tanto o fármaco, quanto a mistura de excipientes ou veículos utilizados, assim como a interação entre ambos, face às condições às quais estão submetidos¹⁻⁴.

Embora o captopril demonstre excelente estabilidade em formas farmacêuticas sólidas, este rapidamente sofre oxidação quando misturado com certos excipientes que liberam umidade ou encontra-se armazenados em elevadas temperaturas e taxas de umidade, promovendo a sua degradação. Em soluções aquosas o captopril sofre reação de oxidação formando como produto de degradação o dissulfeto de captopril. A estabilidade do captopril nessas soluções é influenciada por vários fatores, como, concentração, pH, tensão de oxigênio e a presença de íons metálicos. A reação de oxidação é facilitada pela presença de oxigênio e ocorre via grupamento tiol. Outra forma de degradação do fármaco se dá pela hidrólise da função amina, porém, esta é insignificante, uma vez que requer condições ácidas e temperaturas elevadas⁵⁻⁸.

Na preparação de uma forma farmacêutica, vários excipientes podem ser utilizados, com a finalidade de se obter as características físicas e químicas desejadas do produto ou para melho-

PALAVRAS CHAVE: Captopril, Estabilidade, Leito fluidizado, Revestimento.

KEY WORDS: Captopril, Coating, fluid bed drier, Stability

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada: E-mail: hellen.stulzer@gmail.com

rar a aparência, odor e sabor. Outras substâncias podem ser usadas para aumentar a estabilidade do fármaco, particularmente no tocante aos processos hidrolítico e oxidativo ¹⁻³.

Soluções de polímeros como a etilcelulose, metilcelulose e polivinilpirrolidona quando evaporadas produzem filmes poliméricos que podem atuar como camadas protetoras para comprimidos ou grânulos que contém fármacos sensíveis, ou como barreira reguladora da velocidade de liberação do fármaco ⁹.

Diante desses fatos, este trabalho propõe o revestimento por leito fluidizado do fármaco captopril com etilcelulose, metilcelulose e polivinilpirrolidona e a produção de comprimidos a partir desses grânulos visando aumentar a estabilidade do fármaco bem como o estudo da estabilidade acelerada das formulações desenvolvidas.

MATERIAS E MÉTODOS

Materiais

O captopril (D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina) foi obtido da Shenyang Fine Chemical Co., China). Os excipientes utilizados na produção dos grânulos e comprimidos foram celulose microcristalina 101 e 102, etilcelulose (Ethocel 10STD, Colorcon, USA), metilcelulose (15 PR, Colorcon, USA), lactose monohidratada, lactose Supertab®, ácido esteárico, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal (Aerosil®), polivinilpirrolidona (PVP K 30). Etanol 90% (grau analítico) foi utilizado como solvente.

Revestimento dos grânulos

O revestimento dos grânulos de captopril foi realizado na Colorcon Brasil (São Paulo, SP, Brasil) em leito fluidizado (NARONG modelo FBS-1, Florida, USA). O polímero ou mistura de polímeros utilizados no revestimento foram diluídos em etanol 90%. Durante o processo de

revestimento foram controlados os parâmetros: temperatura (entrada = 56 °C, produto = 38 °C), volume de ar= 240 m³/h, pressão do atomizador = 2,5 bar e vazão da bomba peristáltica= 4,5 g/mL. Ao término do processo os grânulos foram tamisados em tamis malha 20 mesh, para padronização do tamanho. Na Tabela 1 estão descritos as formulações dos grânulos desenvolvidas.

Avaliação do processo de revestimento por leito fluidizado através de técnicas termoanalíticas

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 °C e 600 °C, utilizando-se célula calorimétrica modelo DSC-50 da Shimadzu, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL. min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C. min⁻¹, utilizando cápsula de alumínio parcialmente fechada contendo a amostra.

Termogravimetria (TG)

As curvas TG foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 °C e 600 °C, utilizando-se termo balança modelo TGA-50 da marca Shimadzu, sob razão dinâmica de nitrogênio (50 mL. min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C. min⁻¹, utilizando cadinho de platina contendo aproximadamente 3 mg da amostra.

Desenvolvimento dos comprimidos

Os comprimidos de 50 mg de captopril foram produzidos a partir dos grânulos revestidos. Os grânulos foram misturados em mini misturador marca LAWES durante 15 min, juntamente com Aerosil®, ácido esteárico, celulose microcristalina 102 e lactose Supertab®. Após a mistura foi efetuada a compressão direta em compressora LAWES modelo 2000 10 PSO, com punção bicôncavo de 7 mm. As três distintas formulações de comprimidos produzidas a partir dos

| Ingredientes | Formulação F ₁ (g) | Formulação F ₂ (g) | Formulação F ₃ (g) |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Captopril | 150 | 150 | 150 |
| Lactose monohidratada | 25 | 25 | – |
| Celulose microcristalina 101 | 25 | 25 | – |
| Etilcelulose Ethocel 10STD) | 60 | 50 | – |
| Metilcelulose (15 PR) | – | 10 | – |
| Polivinilpirrolidona | – | – | 2 |
| Etanol 90% | 540 | 540 | 100 |

Tabela 1. Formulação de grânulos desenvolvidos.

| Ingredientes | Comprimidos F₁ (mg) | Comprimidos F₂ (mg) | Comprimidos F₃ (mg) |
|--|---|---|---|
| Grânulos revestidos com etilcelulose | 74,6 | – | – |
| Grânulos revestidos com etilcelulose/metilcelulose | – | 74,6 | – |
| Grânulos revestidos com polivinilpirrolidona | – | – | 50 |
| Dióxido de silício coloidal | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| Lactose Supertab®. | 22,75 | 22,75 | 37,35 |
| Celulose microcristalina 102 | 30 | 30 | 40 |
| Ácido esteárico | 1,95 | 1,95 | 1,95 |

Tabela 2. Formulação dos comprimidos desenvolvidos.

grânulos foram denominadas de, formulação F₁ para os comprimidos produzidos a partir de grânulos de captopril com etilcelulose, formulação F₂ para as de grânulos de captopril com etilcelulose/metilcelulose e F₃ para os de grânulos revestidos com PVP (Tabela 2). Durante o processo foram avaliados o peso e a resistência ao esmagamento dos comprimidos em balança analítica e aparelho medidor da resistência ao esmagamento e ruptura respectivamente.

Estudo de estabilidade acelerado

O estudo de estabilidade foi realizado durante o período de três meses, com análise do teor de fármaco nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias. O teor do fármaco nas formulações foi avaliado em triplicata por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e o fármaco (matéria-prima) por titulação, conforme metodologias descritas na United States Pharmacopeia 26 NF/21 (2003).

Preparo das amostras

Cada formulação em estudo (grânulos e comprimidos) e o fármaco puro foram colocados em vidros de relógio separadamente em quantidades suficientes para realização das análises no período de três meses nas condições descritas abaixo:

Umidade

As amostras foram submetidas à umidade relativa de 90% utilizando-se dessecador com solução de ácido sulfúrico 2 N, para se obter a umidade desejada. O dessecador foi vedado e mantido à temperatura ambiente e a umidade relativa no seu interior medida com o auxílio de um higrômetro. Antes da exposição das amostras, foi padronizada a abertura do dessecador uma vez ao dia durante 10 dias, com o objetivo de simular a coleta das amostras. Como a variação nesse período não excedeu 5%, a metodologia foi considerada satisfatória para realização desse ensaio ¹⁰.

Temperatura

As amostras foram colocadas em estufa (ELETROLAB modelo 401) a 30 °C e 50 °C para simular as diferentes condições de temperatura ⁴.

Luz Ultravioleta

As amostras foram expostas a uma lâmpada germicida Philips TUV (254 nm) de 30 W, 96 V com 400 µW/cm², em câmara com 100 x 16 x 16 cm, espelhada internamente ¹¹.

Análise estatística

Os resultados foram analisados através de ANOVA ou teste “t”, considerando-se o nível de significância de 0,05.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise térmica é um conjunto de técnicas que permite, medir mudanças de uma propriedade física ou química de uma substância em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura ¹¹. Quando uma substância sofre uma mudança física ou química, observa-se uma variação correspondente na entalpia. Se o processo for promovido por uma variação controlada de temperatura ¹². Estas técnicas foram utilizadas para verificar se o processo de revestimento não influenciou na degradação do fármaco, durante o revestimento.

De acordo com a Figura 1 pode-se observar que o captopril apresenta um primeiro evento endotérmico entre 105 ° e 112 °, com um $\Delta H = -93,82$ J/g característico do processo de fusão do fármaco. A $T_{onset_{fusão}}$ da amostra caracteriza-se em 105,93 °C. Na curva TG observa-se perda de massa de 85,7% numa faixa de temperatura entre 150 °C e 350 °C. As formulações desenvolvidas mantiveram as características térmicas do fármaco, indicando que o processo não promove nenhuma interação ou modificação do captopril.

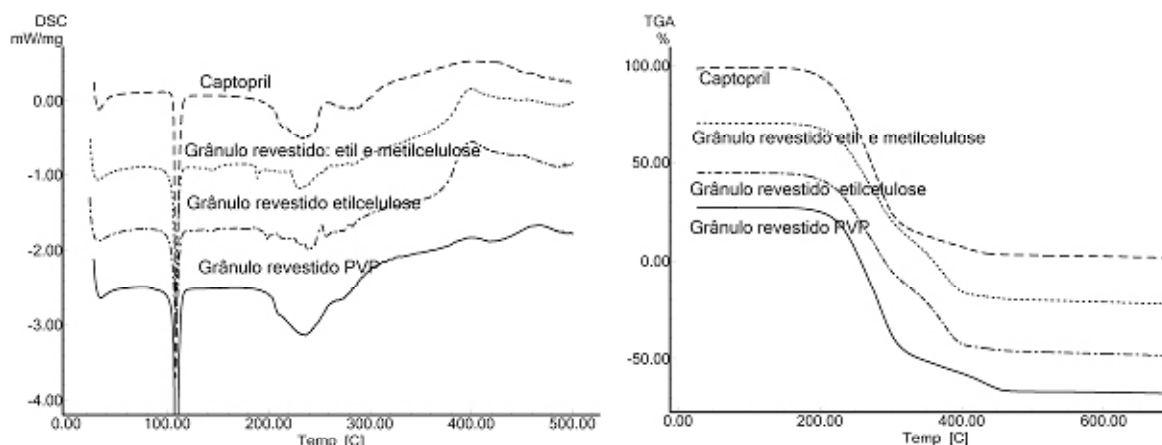


Figura 1. Curvas DSC e TG do captopril e grânulos revestidos.

Estudos de estabilidade

Estabilidade é definida como a capacidade do produto de manter dentro dos limites especificados, e por todo o período de estocagem e uso, as mesmas propriedades e características que possuía no momento de sua fabricação^{1,2}.

Os resultados expostos na Tabela 3 indicam que o fármaco quando submetido às diferentes condições de temperatura, umidade e luz ultravioleta, sofreu uma diminuição do seu teor. Quando este foi submetido à exposição em lâmpada UV, ocorreu uma diminuição de aproximadamente 42% em relação à concentração inicial, sendo estes os mais altos índices de degradação, a luz artificial é usada para acelerar os efeitos da luz solar ou da luz do céu sobre o produto em estudo³.

Em condições de umidade relativa de 90% e temperatura de 50 °C, ocorreu uma redução do teor de 13,23% e 12, 65% respectivamente após três meses de exposição, condizendo com o descrito na literatura em relação à sua instabilidade frente a níveis de umidade e temperatura elevada¹⁴⁻¹⁷.

Quando as formulações de grânulos foram expostas às diferentes condições de temperatura, umidade e luz (Tabela 4), a formulação que

se mostrou mais estável foi a formulação revestida com a etilcelulose (F₁), em todas as condições analisadas. A formulação granulada com PVP (F₃) apresentou acentuada queda do teor de princípio ativo, enquanto que a formulação revestida com etilcelulose/metilcelulose (F₂) apresentou níveis intermediários de degradação. Esse aumento de estabilidade apresentado pelas formulações revestidas com os polímeros etilcelulose e etilcelulose/metilcelulose se explica pelo fato da diminuição da área exposta do fármaco aos fatores externos como luz, calor e umidade, fazendo com que o revestimento realizado nos grânulos propiciasse uma proteção ao captopril. Para o PVP não foi observado esse aumento da estabilidade, provavelmente devido a forte interação sólido-sólido entre o captopril e o PVP. Esse mesmo comportamento foi relatado na literatura através de estudos termo analíticos para misturas de PVP com outros fármacos como naproxeno, ibuprofeno e cetoprofeno^{18,19,20,21}.

Os dados apresentados na Tabela 5 indicam que a formulação F₁ demonstrou maior estabilidade na temperatura de 30 °C, umidade relativa de 90% e radiação ultravioleta. Na temperatura de 50 °C a formulação que apresentou menor

| Condição | Tempo zero média ± SD | 30 dias média ± SD | 60 dias média ± SD | 90 dias média ±SD |
|--------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Estufa 30 °C | 100,17 ± 0,36 | 98,16 ± 0,05 | 93,66 ± 0,4 | 93,26 ± 0,4 |
| Estufa 50 °C | 100,17 ± 0,36 | 97,48 ± 0,42 | 91,82 ± 0,39 | 87,35 ± 0,05 |
| Umidade 90% | 100,17 ± 0,36 | 97,94 ± 0,22 | 93,16 ± 0,4 | 86,77 ± 0,4 |
| Luz UV | 100,17 ± 0,36 | 98,81 ± 0,02 | 86,63 ± 0,05 | 58,0 ± 0,86 |

Tabela 3. Teor de captopril expresso em percentagem nas diferentes condições analisadas. *n=3.

| | tempo zero média ± SD | 30 dias média ± SD | 60 dias média ± SD | 90 dias média ± SD |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Estufa 30 °C | | | | |
| Grânulos F ₁ | 100 % ± 0,43 | 96,6 % ± 0,23 | 96,3 % ± 0,66 | 95,6 % ± 0,11 |
| Grânulos F ₂ | 100 % ± 0,32 | 95,9 % ± 0,78 | 95,3 % ± 0,22 | 93,9 % ± 0,43 |
| Grânulos F ₃ | 100 % ± 0,64 | 96,3 % ± 0,82 | 91,7 % ± 0,90 | 89,1 % ± 0,55 |
| Estufa 50 °C | | | | |
| Grânulos F ₁ | 100 % ± 0,43 | 95,6 % ± 0,83 | 94,6 % ± 1,17 | 92,6 % ± 0,86 |
| Grânulos F ₂ | 100 % ± 0,32 | 95,9 % ± 0,67 | 93,2 % ± 0,76 | 90,5 % ± 0,24 |
| Grânulos F ₃ | 100 % ± 0,64 | 96,0 % ± 0,44 | 85,1 % ± 0,68 | 78,3 % ± 0,23 |
| Umidade relativa 90% | | | | |
| Grânulos F ₁ | 100 % ± 0,43 | 94,6 % ± 0,83 | 92,6 % ± 0,46 | 90,6 % ± 0,67 |
| Grânulos F ₂ | 100 % ± 0,32 | 93,6 % ± 0,38 | 90,9 % ± 0,31 | 88,8 % ± 0,76 |
| Grânulos F ₃ | 100 % ± 0,64 | 93,0 % ± 0,66 | 83,8 % ± 0,77 | 76,2 % ± 0,61 |
| Luz UV | | | | |
| Grânulos F ₁ | 100 % ± 0,43 | 93,3 % ± 1,21 | 82,6 % ± 1,08 | 70,0 % ± 0,51 |
| Grânulos F ₂ | 100 % ± 0,32 | 92,2 % ± 0,65 | 82,1 % ± 0,67 | 68,3 % ± 0,42 |
| Grânulos F ₃ | 100 % ± 0,64 | 88,7 % ± 0,24 | 80,8 % ± 1,23 | 69,0 % ± 0,69 |

Tabela 4. Teor de captopril expresso em porcentagem nas diferentes formulações de grânulos desenvolvidos.

| | tempo zero média ± SD | 30 dias média ± SD | 60 dias média ± SD | 90 dias média ± SD |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Estufa 30 °C | | | | |
| Comprimidos F ₁ | 100 % ± 0,36 | 97,5 % ± 0,56 | 94,5 % ± 0,86 | 85,4 % ± 0,30 |
| Comprimidos F ₂ | 100 % ± 0,57 | 97,1 % ± 0,67 | 91,1 % ± 0,59 | 84,3 % ± 0,67 |
| Comprimidos F ₃ | 100 % ± 0,72 | 97,3 % ± 1,01 | 91,6 % ± 0,19 | 72,7 % ± 0,27 |
| Estufa 50 °C | | | | |
| Comprimidos F ₁ | 100 % ± 0,36 | 93,7 % ± 0,92 | 85,8 % ± 0,65 | 77,5 % ± 0,39 |
| Comprimidos F ₂ | 100 % ± 0,57 | 93,6 % ± 0,23 | 86,8 % ± 0,54 | 79,5 % ± 0,36 |
| Comprimidos F ₃ | 100 % ± 0,72 | 81,1 % ± 0,76 | 79,4 % ± 0,43 | 63,6 % ± 1,07 |
| Umidade relativa 90% | | | | |
| Comprimidos F ₁ | 100 % ± 0,36 | 92,8 % ± 1,31 | 85,4 % ± 0,23 | 78,7 % ± 0,67 |
| Comprimidos F ₂ | 100 % ± 0,57 | 90,3 % ± 0,75 | 84,3 % ± 0,79 | 77,6 % ± 0,54 |
| Comprimidos F ₃ | 100 % ± 0,72 | 84,8 % ± 0,29 | 68,5 % ± 0,41 | 64,01 % ± 0,87 |
| Luz UV | | | | |
| Comprimidos F ₁ | 100 % ± 0,36 | 94,5 % ± 0,98 | 84,1 % ± 0,33 | 77,9 % ± 0,56 |
| Comprimidos F ₂ | 100 % ± 0,57 | 92,8 % ± 0,57 | 84,4 % ± 0,51 | 75,9 % ± 0,88 |
| Comprimidos F ₃ | 100 % ± 0,72 | 84,0 % ± 0,22 | 66,6 % ± 0,41 | 60,9 % ± 0,57 |

Tabela 5. Teor de captopril expresso em porcentagem nas diferentes formulações de comprimidos desenvolvidos.

degradação do teor de princípio ativo foi formulação F₂. Os comprimidos apresentaram maior instabilidade em relação aos grânulos e ao fármaco isolado, provavelmente devido à presença de algum excipiente presente na formulação, que pode estar contribuindo para o processo de degradação do princípio ativo. A presença de excipientes com teores de umidade acima do recomendado pode acelerar o processo de degradação do fármaco. Outro fator que

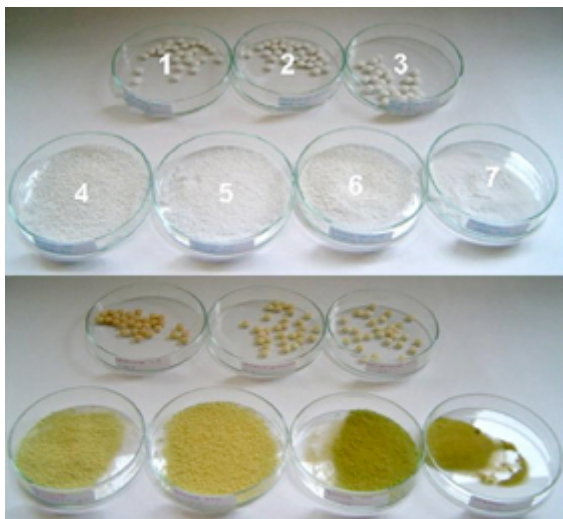
pode estar contribuindo para uma maior degradação dos comprimidos foi o processo da compressão, uma vez que esta pode ter rompido a barreira do revestimento dos grânulos.

A luz pode prover a energia de ativação necessária para a ocorrência de uma reação de degradação. As reações fotoquímicas se desenvolvem pela absorção de radiações na região do visível e do ultravioleta, promovendo a ruptura de ligações, isomerização, polimerização, rearranjos

e racemização. Os grupos químicos sensíveis são carbonilas, insaturações conjugadas, grupos nitro, nitroso e sulfonas^{22,23}.

Um fármaco pode ser afetado quimicamente pela radiação de um comprimento de onda particular, somente se absorve radiação nesse comprimento de onda. A radiação ultravioleta (UV), que possui um nível energético elevado, contribui mais facilmente para o início de reações químicas do que aquelas absorvidas a partir de comprimentos de onda maiores¹⁻³.

A instabilidade das formulações farmacêuticas pode ser detectada em alguns casos por uma mudança na aparência física, na cor, odor, gosto ou na textura, enquanto em outros casos, podem ocorrer alterações químicas que não são evidentes e que só podem ser verificadas por análise química^{1,2}. Nas amostras submetidas à radiação ultravioleta a instabilidade pode ser detectada visualmente conforme Figura 2.



**1-Comprimidos F₁; 2-Comprimidos F₂; 3-Comprimidos F₃;
4- Grânulos F₁; 5- Grânulos F₂; 6- Grânulos F₃
7-Captopril**

Figura 2. Fotografia das diferentes formulações quando submetidas à luz ultravioleta após o período de três meses.

Os dados científicos que fazem parte do estudo da estabilidade de uma formulação levam à previsão do prazo de validade esperado para o produto e, quando necessário, a reformulação de sua forma farmacêutica. A velocidade em que a degradação do fármaco ocorre em uma formulação é essencial. O estudo da velocidade da mudança química e do modo como é influenciado por fatores como a concentração do fármaco ou do reagente, o solvente empregado, as condições de temperatura e pressão, e a pre-

sença de outros agentes químicos na formulação é denominado cinética da reação¹⁻³.

O estudo cinético começa com a medida da concentração do fármaco em intervalos determinados, sob um conjunto específico de condições que incluem temperatura, pH, concentração iônica, intensidade da luz e concentração do fármaco. A medida da concentração do fármaco nos vários intervalos revela sua estabilidade ou instabilidade nas condições especificadas com o decorrer do tempo. A partir desse ponto de início, cada uma das condições originais pode ser variada isoladamente para determinar a influência que essas mudanças exercem sobre a estabilidade do fármaco^{1,2,22}.

A estabilidade e o prazo de validade baseiam-se na cinética de reação, isto é, o estudo da velocidade da interação química e o modo como essa velocidade é influenciada pelas condições ambientais a que o produto for submetido^{1,3}.

A temperatura afeta a estabilidade de um fármaco por meio do aumento da velocidade de reação, em média duas a três vezes para cada aumento de 10 °C na temperatura. Para que as constantes de velocidade ou a velocidade de degradação possam ser usadas na formulação de preparações farmacêuticas é necessário avaliar o efeito da temperatura sobre a reação. Esta determinação permite prever a estabilidade do produto para uma temperatura normal em prateleira, a partir dos resultados obtidos nos ensaios de estabilidade acelerada^{2,22}.

Um dos métodos mais adequados para exprimir a influência da temperatura sobre a velocidade de reação é a relação quantitativa proposta pela Arrhenius. Segundo a equação de Arrhenius, a temperaturas mais altas se produz uma degradação mais rápida, onde os ensaios para os dados de temperatura mais elevada habitualmente se fazem com maior frequência, porém por um período de tempo mais curto^{3,21,23,25}.

O estudo de estabilidade foi realizado nas temperaturas 30 °C e 50 °C. O prazo de validade (Tabela 6) do fármaco isolado e das formulações desenvolvidas foram calculados através da equação de Arrhenius, a temperatura de extrapolação utilizada para o cálculo foi de 25 °C que é a temperatura ambiente média.

Na Tabela 6 os valores de *r* estão relacionados com a ordem da reação. Para o fármaco isolado e grânulos a degradação do princípio ativo seguiu uma cinética de ordem zero, que ocorre quando a velocidade da reação é independente

| | r | k | ordem da reação | ΔHa | log A | prazo de validade (dias) |
|---------------------------|----------|----------|------------------------|------------|--------------|---------------------------------|
| Captopril | 0,9615 | 0,0722 | zero | 5435 | 2,84 | 138,5 |
| Comprimido F ₁ | 0,9960 | 0,0006 | primeira | 5150 | 0,57 | 165,8 |
| Comprimido F ₂ | 0,9607 | 0,0007 | primeira | 2740 | 1,10 | 135,8 |
| Comprimido F ₃ | 0,9622 | 0,0013 | primeira | 2961 | 0,69 | 77,4 |
| Grânulos F ₁ | 0,9580 | 0,0388 | zero | 5265 | 2,45 | 257,3 |
| Grânulos F ₂ | 0,9940 | 0,0549 | zero | 4874 | 2,31 | 181,8 |
| Grânulos F ₃ | 0,9864 | 0,1025 | zero | 6921 | 4,08 | 97,5 |

Tabela 6. Parâmetros analisados para obtenção do prazo de validade. **r** = coeficiente de Pearson, **k** = velocidade de degradação, **ΔHa** = energia de ativação (Kcal.mol⁻¹) e **log A** = fator de frequência.

da concentração da substância ativa, não dependendo desse reagente. Nesse tipo de reação o fator limitante é outro que não a concentração do fármaco, como por exemplo, a solubilidade ou a absorção da luz em certas reações fotosensíveis^{1-3,25,26}.

Quando a velocidade da reação depende da concentração do reagente diz-se que segue uma cinética de primeira ordem. Assim, uma substância se decompõe em um ou mais produtos e a velocidade de reação é diretamente proporcional à concentração do reagente, como por exemplo, os comprimidos desenvolvidos neste estudo^{1-3,25,26}.

Com a realização do cálculo do prazo de validade através da equação de Arrhenius, se pode confirmar que as formulações revestidas com etilcelulose e etilcelulose/metilcelulose apresentaram maior estabilidade em relação às revestidas com polivinilpirrolidona.

A formulação que apresentou maior estabilidade, aproximadamente 8,5 meses, foi a de grânulos revestidos com a etilcelulose. Este fato pode ser explicado pelas características hidrofó-

bicas deste polímero, além do processo de revestimento em leito fluidizado ter gerado grânulos esféricos e com menor área superficial quando observados através de microscopia eletrônica de varredura e comparado aos revestidos com etilcelulose/metilcelulose, o que diminui a exposição do fármaco aos fatores que desencadearam a degradação do princípio ativo.

CONCLUSÃO

Através dos resultados expostos neste trabalho pode-se constatar que a metodologia de revestimento por leito fluidizado foi adequada para proteção de princípios ativos susceptíveis a degradação devido as suas características químicas, como o captopril. Evidenciou-se, também, que a natureza do polímero exerce significativa influência na estabilidade das formulações.

Agradecimentos Os autores agradecem o apoio financeiro da Capes - Brasil, bem como a colaboração da Colorcon do Brasil, Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade do Vale do Itajaí.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ansel, H.C., N.G. Popovich & L.V. Allen (2000) *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. (Editorial Premier), São Paulo.
2. Lachman, L., H.A. Lieberman & J.L. Kaning (2001) *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. (Fundação Calouste), Lisboa, Vol. 1 e 2.
3. Aulton, M.E. (2005) *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. Artmed, Porto Alegre, Vol.1.
4. Grimm, W (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 313-25.
5. "The United States Pharmacopeia" (2003) 26th ed., Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.
6. Connors, K.A., G.L. Amidon, & V.J. Stella (1986) *Chemical Stability of Pharmaceuticals*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons.
7. "European Pharmacopeia" (2002) 4th ed. Strasbourg: Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia.
8. The Pharmaceutical Codex (1994) *Principles and Practice of Pharmaceutics*. The Pharmaceutical Press, London.

9. Florence, A.T, & D. Attwood (2003) *“Princípios físico-químicos em farmácia”*. Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo.
10. Rech, N. (1993) *“Controle de qualidade e estudo da estabilidade do maleato de enalapril”*, Ed. Universidade federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia.
11. Wesolowski, M. (1992) *J. Therm. Anal.* **38**: 2239-45.
12. McCauley, J.A & H.G. Britain (1995) *“Physical Characterization of Pharmaceutical Solids”*, Published by Marcel Dekker, New York.
13. Aman, W. & K.Thoma (2003) *Pharmazie.* **58**: 877-80.
14. Nahata, M.C., R.S. Morosco & T.F. Hipple (1998) *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **55**: 1155-7.
15. Martindale (2002) *“The complete Drug Reference”*, (R. Partfitt, ed), 32nd Ed., Pharmaceutical Press, London.
16. Taketomo, C.K (1990) *Am. J. Hosp. Pharm.* **47**: 1779-81.
17. Trissel, L.A. (2000) *“Trissel’s stability of compounded formulations”*, (American Pharmaceutical Association), Washington.
18. Bettinetti, G. P., P. Mura., A. Liguori, G. Bramanti & F. Giordano (1988) *Farmaco* **43**: 331-43.
19. Botha, S.A & A.P. Lotter (1989) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **15**: 415-26.
20. Lotter, A.P., C.E.P. Malan & M. Villiers (1997) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23**: 533-7.
21. Mura, P., G.P. Bettinetti., M.T. Fuccini., A. Manderioli & P. Parrini (1998) *Thermochim. Acta* **321**: 59-65.
22. Feltre, R. (1882) *“Química”*. Editora Moderna, São Paulo v. 2, págs. 58-60.
23. Gennaro, A.R. Remington (2000) *“The Science and Practice of Pharmacy”*. Willians & Wilkins, Philadelphia, Lippincott.
24. Lieberman, H.A, L. Lachman & J.B Schwartz (1990) *“Pharmaceutical dosage forms: tablets”*. Marcel Dekker, New York, v.3.
25. Han, J. & R. Suryanarayanan (1999) *Thermochim. Acta* **329**: 163-70.
26. Nudelman, N.E.S. (1986) *“Estabilidad de Medicamentos”*. El Ateneo, Buenos Aires.