

Estudo de estabilidade de comprimidos de captopril 25mg acondicionados em blister frente a diferentes tipos de filmes moldáveis

Stability study of 25mg captopril tablets in blister wrapper and different molded films

Ítala Morgânia Farias da Nóbrega^{1,2,3}; Severino Grangeiro Júnior¹, Rosali Maria Ferreira da Silva^{2,3}, Pedro José Rolim Neto² & Miracy Muniz de Albuquerque¹

RESUMO – O captopril é um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) por via oral, sendo indicado no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. É suscetível de sofrer degradação oxidativa ao captopril dissulfeto, produto tóxico, necessitando portanto, controle rigoroso da exposição ao ar. O objetivo deste trabalho foi avaliar o acondicionamento dos comprimidos de captopril em embalagens blister com os filmes moldáveis de policloreto de vinila (PVC) cristal e o cloreto de polivinilideno (PVDC) revestido de PVC nas cores cristal e vermelho. Com a embalagem de PVC-PVDC-vermelho obteve-se os melhores resultados, constituindo-se numa barreira adequada para a umidade e para gases em geral.

PALAVRAS-CHAVE – Captopril, cloreto de polivinilideno, dissulfeto de captopril, policloreto de vinila.

SUMMARY – Captopril is a potential enzyme inhibitor converted to be taken orally, indicated for high blood pressure treatment and on congestive cardiac arrest. It is susceptible to suffer an oxidative degradation to the toxic captopril sulphide product, needing to be controlled in air exposure. The aim of this study was to evaluate the captopril tablets in a blister wrapping with moldable film in crystal material tube (PVC) and in a crystal and red colored tube (PVDC). The one that wrapped in a red PVC-PVDC gets the best results in an adequate barrier against moist and gases in general.

KEYWORDS – Captopril, polyvinyliden chloride, disulphide of captopril, vinyla polychloride.

INTRODUÇÃO

Uma década atrás a embalagem dos produtos era geralmente considerada como prioridade secundária para muitas indústrias farmacêuticas, vista somente como a etapa final da fabricação. Mas agora as empresas devem considerá-la logo nos primeiros passos do desenvolvimento do processo (Pilchik, 2001).

A seleção da embalagem começa com a determinação das características físicas e químicas do produto e das suas necessidades de proteção. Os materiais selecionados têm que protegerem a preparação das condições ambientais, não reagirem com o produto, não conferirem sabores ou odores ao produto, não serem tóxicos e serem adaptáveis a equipamento de embalagem de velocidade elevada (Lachaman, 2001).

As embalagens em blister são usadas em aproximadamente 85% das formas farmacêuticas sólidas. Os quatro principais componentes das embalagens em blister para produtos farmacêuticos são o filme termomoldável, o material do verso, o revestimento para selagem a quente e a tinta de impressão (Pilchik, 2001).

O filme moldável geralmente é incolor e transpa-

rente, mas pode ser escurecido para proteger produtos sensíveis à luz. O filme moldável de policloreto de vinila é chamado de PVC rígido porque é praticamente isento de agentes amolecedores. O PVC rígido é um material bastante transparente, resistente e com uma baixa TTVA (taxa de transmissão de vapor de água). Ele exibe excelente termomoldabilidade, uma alta resistência à dobra, boa resistência química, baixa permeabilidade a óleos, gorduras e substâncias aromáticas, fácil impressão e baixo custo. O uso de PVC tem atraído muitas críticas porque sua combustão produz emissões de hidrócloro e, sob condições desfavoráveis, dioxinas altamente tóxicas (Pilchik, 2001).

O material mais utilizado como barreira de umidade em blisters de uso farmacêutico com moldagem térmica é o cloreto de polivinilideno (PVDC). A natureza cristalina do PVDC é que lhe confere as propriedades de barreira apresentadas pelo material. O PVDC não pode ser utilizado como monofilme devido ao seu custo relativamente elevado e às suas propriedades mecânicas. As melhores propriedades do produto como um todo são obtidas pela combinação de PVDC com uma camada suporte de PVC (Hunte, 1999).

Recebido em 08/8/2006

¹ Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos – NCQMC; ² Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos – LTM;

³ Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE.

O material do verso fornece a base ou o componente estrutural principal sobre o qual a embalagem final do blister é construída. Precisa ser escolhida de acordo com o tamanho, forma e peso do produto bem como o estilo da embalagem a ser produzida. Deve garantir que a TTVA seja pelo menos tão baixa quanto aquela dos filmes moldáveis. O alumínio duro é o material mais largamente usado em blisters (Pilchik, 2001).

Pertencente à classe dos anti-hipertensivos, o captopril é indicado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética (Harrold, 2002). Para os pacientes, ele representa a superação de uma série de restrições e, sobretudo, o aumento da expectativa de vida (Magalhães, 1998). O fármaco é suscetível de sofrer alterações pela exposição à umidade, provocando aumento do produto de degradação, dissulfeto de captopril acima do índice permitido e forte odor.

Taketomo & Corpuz (1990) estudou a estabilidade dos papelitos de captopril sob três diferentes condições de estocagem durante um período de 24 semanas; as análises da substância por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) revelaram uma concentração maior que 90% da inicial durante 12 semanas; dissulfeto de captopril foi detectado em amostras estocadas em sacos plásticos após 24 semanas; o captopril foi estável por 24 semanas em sacos plásticos protegidos contra a umidade, mostrando que a droga sofre reações de oxidação quando exposto a umidade.

O presente trabalho foi planejado de maneira a avaliar comprimidos de captopril 25 mg acondicionados em embalagem com os filmes moldáveis de policloreto de vinila (PVC-Cristal) e o cloreto de polivinileno revestido de PVC nas cores cristal e vermelho (PVC-PVDC-Cristal e PVC-PVDC-Vermelho) sob condições controladas de temperatura e umidade.

A avaliação do estudo de estabilidade no modelo longa duração, durante os seus seis primeiros meses, realizou-se de acordo com a Resolução – RE nº 1, de 29 de julho de 2005 (Guia para a realização de estudos de estabilidade).

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de comprimidos contendo 25mg de captopril foram manipuladas no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE pelo método de compressão direta e acondicionadas em embalagens tipo blister com três tipos diferentes de filmes moldáveis (PVC-Cristal, PVC-PVDC-Cristal e PVC-PVDC-Vermelho). Armazenadas em câmara climática com controle de temperatura (30° +/- 2°C) e umidade relativa (75 +/- 5%) sendo as análises realizadas durante 6 meses nos tempos 0, 3 e 6 meses.

Na avaliação do estudo de estabilidades foram efetuados testes físicos, tais como, peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e os testes químicos, de dissolução, uniformidade de conteúdo e teor, descritos na Farmacopéia Brasileira (1998).

A metodologia utilizada para a determinação do teor do ativo e do produto de degradação foi a cromatografia líquida de alta eficiência, provido de coluna de 250mm de comprimento e 4,6mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a

grupo octadecilsilano (5µm). A fase móvel foi preparada pela mistura de ácido fosfórico 0,11%, água purificada e metanol (45:55).

A solução padrão de captopril foi preparada pesando-se 100mg do padrão de captopril, transferindo-o para um balão volumétrico de 100mL. Em seguida, diluiu-se com a fase móvel, colocando-se em banho ultrassônico por 15 minutos, completando-se o volume com a fase móvel e com homogeneização da solução obtida.

A solução padrão de dissulfeto de captopril foi preparada pesando-se 10mg do padrão de dissulfeto de captopril, transferindo-o para um balão volumétrico de 10mL adicionando fase móvel. Em seguida transferiu-se 3mL da solução de dissulfeto de captopril de concentração 1mg/mL para balão de 100mL, completando o volume com fase móvel.

As amostras foram preparadas em triplicata, sendo pulverizados vinte comprimidos, pesando-se 300mg do pó e transferindo-se para balões volumétricos de 50mL. Acrescentou-se 30mL de fase móvel, colocando-se em banho ultrassônico por 15 minutos e completando-se o volume com a fase móvel, com homogeneização e filtração das soluções obtidas. Após a preparação das amostras e dos padrões realizou-se leituras com injeções (20µL).

O teor de captopril e o limite de dissulfeto foram calculados, a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostras na forma de sinais (picos) cromatográficos. A Farmacopéia Brasileira (1998) estabelece como especificações um teor de captopril entre 90% e 110% da quantidade declarada (25 +/- 2,5mg/comprimido) e um limite máximo de 3% de dissulfeto de captopril.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente trabalho, realizou-se o estudo de estabilidade no modelo longa duração, de comprimidos de captopril 25mg, nos primeiros seis meses, investigando a influência dos tipos de filmes moldáveis para embalagens tipo blister sobre as propriedades do fármaco. Os resultados obtidos na análise físico-química dos três tipos de filmes moldáveis PVC-Cristal, PVC-PVDC-Cristal e PVC-PVDC-Vermelho encontram-se descritos na **Tabela I**.

Os resultados para o doseamento do fármaco e da impureza obtidos para cada amostra estão descritos nas **Figuras 1 e 2**.

A transmissão dos gases, vapores, ou líquidos através dos materiais de embalagem de plástico apresenta um efeito adverso sobre o prazo de validade do fármaco. A permeabilidade do vapor de água ou de oxigênio através da parede do filmes moldáveis para os comprimidos de captopril constitui um problema devido este ser sensível à oxidação. A temperatura e a umidade são fatores importantes que influenciam a permeabilidade do plástico ao oxigênio e à água. Um aumento da temperatura, por exemplo, traduz-se em um aumento da permeabilidade dos gases.

Analisando os resultados obtidos no estudo verifica-se que o fármaco é altamente reativo e seu processo de degradação a dissulfeto de captopril é acelerado pela umidade do ar e pela temperatura. Ambos demonstraram a importância de ser armazenado

TABELA I
Características físico-químicas dos comprimidos de Captopril 25mg obtidas no estudo de estabilidade de longa duração para os seis primeiros meses

Parâmetros	Especificações	Tempo (meses)	Embalagens		
			PVC-Cristal	PVC-PVDC-Cristal	PVC-PVDC-Vermelho
Peso Médio	150 mg +/- 7,5% (138,75 a 161,25mg)	0	150,25	150,25	150,25
		3	149,65	150,40	150,30
		6	153,15	150,85	151,25
Dureza	Mínimo 3 Kgf/cm ²	0	5,35	5,35	5,35
		3	4,31	4,73	4,71
		6	4,90	4,70	4,30
Friabilidade	Máximo 1,5% do peso médio	0	0,23	0,23	0,23
		3	0,38	0,36	0,32
		6	0,39	0,30	0,46
Desintegração	Máximo 30 min (água a 37° C)	0	41''	41''	41''
		3	1'13''	46''	1'03''
		6	1'09''	1'28''	1'12''
Dissolução	Não menos que 80% em 20 min	0	96,66	96,66	96,66
		3	105,71	103,83	105,04
		6	102,59	98,11	95,43
Uniformidade de Conteúdo	85 a 115%	0	98,66	98,66	98,66
		3	100,61	101,48	103,91
		6	89,46	102,32	86,13
Doseamento	90 a 110%	0	100,13	100,13	100,13
		3	98,44	98,39	97,88
		6	95,61	98,18	96,43
Dissulfeto de Captopril	<3%	0	0,39	0,39	0,39
		3	2,80	2,47	2,20
		6	4,01	2,56	2,45

em local adequado para que o mesmo apresente estabilidade durante o prazo de validade estabelecido e de se promover a integridade do produto farmacêutico durante o transporte e o uso.

Dependendo do gás e do plástico usado verificam-se diferenças importantes na permeabilidade. Uma vez que as moléculas não atravessam as zonas cristalinas, um aumento da cristalinidade do material deve diminuir a permeabilidade, encontrando-se assim valores diferentes a diferentes temperaturas (Lachman, 2001).

A penetração através de um plástico também pode ser muito afetada por aditivos e pela estrutura cristalina do plástico. Aditivos específicos, basicamente agentes plastificadores, podem aumentar muito a taxa de permeabilidade. Os plásticos muito cristalinos apresentam baixas taxas de permeabilidade à água (Remington, 2004).

O PVC constitui uma barreira adequada para a umidade e para os gases em geral, mas os plastificantes aditivados para conferir flexibilidade ao polímero reduzem estas propriedades.

Dentre todas as embalagens o PVC-PVDC foi quem demonstrou melhor desempenho reduzindo a permeabilidade ao gás e à umidade em blisters. A natureza cristalina do PVDC é que lhe confere as propriedades de barreira apresentadas pelo material.

Em geral, os filmes dos blisters quando adicionada uma camada de PVDC apresentam uma boa proteção contra o vapor de água e ao oxigênio. Quanto ao PVC, tem um baixo custo, mas não proporciona

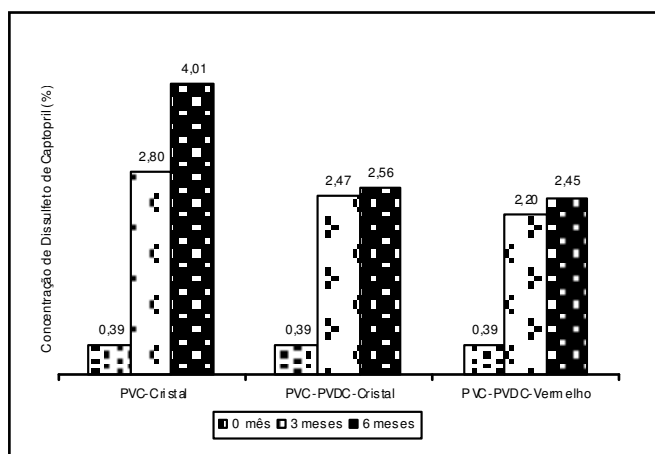


FIG. 1 - Concentração de Dissulfeto de Captopril nos comprimidos acondicionados em blister no período de 6 meses.

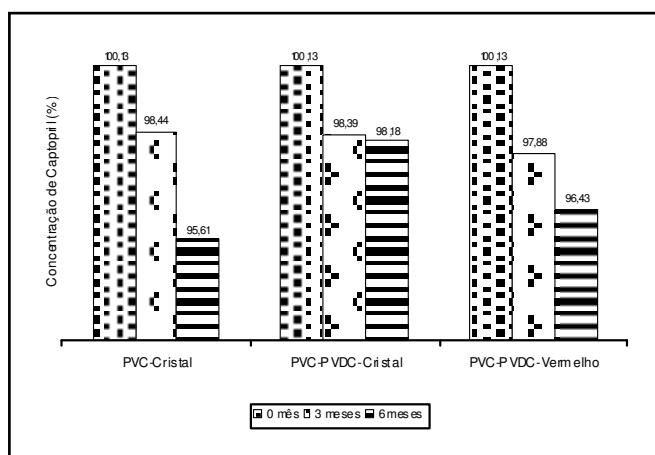


FIG. 2 - Concentração de Captopril nos tempos de 0, 3 e 6 meses nas formulações de comprimido de Captopril 25mg.

boas barreiras de proteção, comumente usado pela indústria farmacêutica. Apesar do blister de PVC serem bastante utilizados, ele não é recomendado para produtos sensíveis à ação do oxigênio e à umidade.

CONCLUSÃO

As preparações acondicionadas em blister de PVDC-Cristal e PVDC-Vermelho apresentaram resultados equivalentes para o produto de degradação, com isso, presume-se que a luz é um fator que pouco influencia na estabilidade de comprimidos de captopril.

As preparações farmacêuticas devem ser consideradas isoladamente com relação à embalagem a mesma deve proporcionar a estabilidade prolongada da preparação e conduzir à utilização segura e eficaz do paciente.

Recomenda-se a utilização de resinas de cloreto de polivilideno quando se deseja uma elevada barreira de proteção contra umidade, oxigênio e outras substâncias químicas.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova "Guia para a realização de estudos de estabilidade". Diário Oficial da União, Brasília, 01 ago. 2005.
2. Farmacopéia Brasileira, 4ª ed., São Paulo: Organização Andrei Editora, 1998.

3. Harrold, M. Angiotensin converting enzyme inhibitors, antagonists and calcium blockers. In: Williams, D. A., Lemke, T. L. Foye's principles of medicinal chemistry. 5th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 533-561.
4. Hunte, N. Blister packaging materials. Pharmaceutical & Medical Packaging News. N.7, 1999, p.36-38.
5. Lachman, L.; Hanna, S. A.; Lin, K. Controlo e garantia de qualidade. In: Lachman, L.; Lieberman, H. A.; Kanig, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 1357-1439.
6. Magalhães, L. B. N. C. Anti-hipertensivos. In: SILVA, P. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 647-657.
7. Pilchik, R. "Embalagem Farmacêutica tipo blister princípios e materiais", Pharmaceutical Technology, v.24, n.11, 2001, p.18-28.
8. Remington A. G., A. Ciência e a Prática da Farmácia. 20º ed., Rio de Janeiro: Editorial Guanabara Koogan S.A., 2004. 2208p.
9. Takemoto, C.K. & Corpuz, R. P. Stability of captopril in powder papers under three storage conditions, Am. J. Hosp. Pharm., v. 47, n. 8, 1990, p. 1799-1801.

Endereço para correspondência
Ítala Morgânia Farias da Nóbrega
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Cidade Universitária CEP 50670-901
Recife - PE - Brasil
e-mail: italamfnobrega@yahoo.com.br