

# Preparação e Avaliação da Solubilidade do Captopril em Dispersões Sólidas com Polietilenoglicol

## Autores

---

Carolina Ribeiro Camerin

## Orientador

---

Marco Vinicius Chaud

## Apoio Financeiro

---

Fapic

## 1. Introdução

---

A hipertensão arterial é a principal doença que acomete a população adulta em todo o mundo e um fator de risco, muito importante, para as doenças cardiovasculares (MAGALHÃES, 1998). No Brasil, a hipertensão é responsável por 1.150.000 internações/ano no Sistema Único de Saúde, com um custo aproximado de 475 milhões de reais (DATASUS,2006).

Os agentes anti-hipertensivos tem papel importante na redução dos níveis pressóricos. Dentre eles, o captopril (CAP), que regula a pressão sanguínea arterial através da inibição a enzima conversora de angiotensina (ECA) no sistema renina-angiotensina (RANG *et al.*,2004). Este fármaco é útil no controle da pressão em pacientes de todas as faixas etárias. Contudo, a única forma farmacêutica disponível é de comprimidos, o que dificulta o tratamento de pacientes com dificuldade de deglutição.

Em meio aquoso, este fármaco é facilmente oxidado a Dissulfeto de Captopril (PEIXOTO,2005), inviabilizando a obtenção de formas farmacêuticas líquidas para o uso oral.

A tecnologia das dispersões de sólidas (DS) muito utilizada para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, tem sido aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão (SETHIA & SQUILANTE ,2003)

AS DS são caracterizadas pela complexação de dois ou mais componentes sólidos. A biodisponibilidade do fármaco neste complexo fica dependente da estabilidade, solubilidade, constante de dissociação e da taxa de absorção.

## 2. Objetivos

---

Preparar DS de CAP e avaliar a influência dos meios e processos de preparação na solubilidade e estabilidade deste fármaco.

### 3. Desenvolvimento

---

#### 3.1. Curva de calibração do

CAP

As curvas de calibração foram obtidas usando metodologia de análise espectrométrica em comprimento de onda na faixa do ultravioleta (UV) e visível (VIS).

As soluções foram preparadas em meio aquoso nas concentrações de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 e 6,0 mg/ml. Utilizando o reagente de Folin Focault (VALENTINI *et al*, 2004) as soluções de CAP foram preparadas nas mesmas concentrações descritas acima.

Os testes foram realizados em triplicata com 2 leituras e a concentração de CAP determinada em  $\lambda=210$  nm (UV) e  $\lambda=670$  nm (VIS).

#### 3.2. Preparação das dispersões sólidas

As DS de CAP utilizando a técnica da dissolução seguida de evaporação do solvente, foram desenvolvidas tendo como carreadores Polietilenoglicol 6000 (PEG), açúcar invertido e açúcar invertido adicionado de ascorbato de sódio.

##### 3.2.1. Dispersões sólidas com PEG

As DS com PEG foram preparadas nas proporções relativas de 2:1 (CAP: PEG). CAP e PEG foram dissolvidos, separadamente, em etanol e depois misturados. A solução final foi transferida para o balão do rota-evaporador. Sob condições de pressão reduzida e temperaturas de  $50 \pm 3^{\circ}\text{C}$  o etanol foi evaporado. A DS foi transferida para placa de Petri e mantida à temperatura ambiente, em dessecador com umidade controlada (20%UR), até peso constante.

### **3.2.2. Dispersões sólidas com açúcar invertido**

e açúcar invertido associado a ascorbato de sódio

Com açúcar invertido foram preparadas nas proporções relativas de 1:2 e o ascorbato de sódio adicionado na proporção de 7,5%. Nestes casos tanto o fármaco como os carreadores foram dissolvidos em água e misturados por agitação mecânica. Etanol foi adicionado a esta solução a fim de provocar precipitação do complexo fármaco:carreador. O solvente foi evaporado em condições de pressão reduzida e temperatura de  $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . As DS foram mantidas à temperatura ambiente, em dessecador, com umidade controlada (20%UR), até peso constante.

### **3.2.3.Preparação das dispersões sólidas com quitosana**

As DS com quitosana foram preparadas pelo método da reticulação, seguido de evaporação do solvente. A proporção relativa de CAP:quitosana era 1:2. O CAP foi dissolvido em água purificada e a quitosana em ácido clorídrico (HCl). As soluções foram misturadas por agitação mecânica. Em seguida o glutaraldeído foi adicionado, gota a gota, a essa solução, em quantidade suficiente para promover a reticulação da quitosana. A separação da DS do meio de dissolução foi feita por filtração seguida de centrifugação do filtrado. As partículas da DS foram transferidas para placa de Petri e mantidas à temperatura ambiente, em dessecador, com umidade controlada (20%UR), até peso constante.

## **3.4.Preparação das Misturas Físicas**

As misturas físicas (MF) do fármaco com os carreadores foram feitas nas mesmas proporções das DS. Fármaco e carreador foram misturados em gral de porcelana com auxílio de pistilo.

### **3.5.Taxa de oxidação do**

CAP

A taxa de oxidação do CAP foi avaliada em água purificada e HCl 1,0N

#### **3.5.1.Solução aquosa**

Para avaliar a taxa de oxidação do CAP, uma solução aquosa na concentração de 4mg/ml, foi preparada a partir da MF, DS e CAP livre.

Amostras de 10,0 ml de cada uma das soluções anteriormente preparadas foram transferidas para erlemeyer e colocadas sob agitação mecânica. Alíquotas de 5,0 ml foram retiradas das amostras nos tempos de 5, 10, 30, 60, 90 e 120 minutos. O volume foi mantido constante pela adição do mesmo volume de água destilada. O experimento foi feito em duplicata.

As alíquotas foram analisadas em espectrofotômetro (UV 210nm), os resultados são a média de 2 leituras.

#### **3.5.2.Solução de HCl 1N**

Para avaliar a taxa de oxidação do CAP em HCl 1,0N, uma solução deste fármaco foi preparada na concentração de 0,5mg/mL a partir da MF, DS e CAP livre. Amostras de 5,0 ml foram retiradas nos tempos 5 ; 20 ; 40 e 80 minutos com a reposição simultânea do volume retirado. As amostras foram filtradas e tratadas com reagente Foulin Ciocalteau. O experimento foi feito em duplicata. As alíquotas foram analisadas em espectrofotômetro (vis. 670nm), os resultados são a média de 2 leituras.

### **3.6. Solubilidade do CAP**

A solubilidade do CAP livre, na MF e na DS foi avaliada em água e HCl 1,0 N. Para determinar a solubilidade foram pesadas amostras equivalentes a 100mg de CAP. A cada amostra foi acrescentado o meio de dissolução, de forma que a concentração final de CAP fosse equivalente a 1,5g%, equivalente a uma solução saturada. Os experimentos foram feitos em duplicata. Cada sistema foi agitado mecanicamente por 120 minutos. Decorrido este tempo às amostras foram filtradas em papel de filtro quantitativo. A concentração de CAP foi determinada por espectrofotometria (UV-210nm e VIS-670nm).

## 4. Resultados

---

O CAP foi o primeiro fármaco de inibidores da ECA desenvolvido para o tratamento da hipertensão. Apesar da evolução e a descoberta de novos fármacos o CAP continua sendo a fármaco de escolha entre aqueles inibidores da ECA. Este fármaco apresenta um grupamento sulfidríla, farmacologicamente importante, que é o responsável pela sua degradação oxidativa em meio aquoso. A formação de radical livre no grupamento sulfidríla e conseqüente formação de radical peróxido leva ao estado oxidado da molécula. A falta de estudos de pré-formulação pode induzir a erros farmacotecnicamente graves. Diferentemente do que acontece em outros casos, a oxidação do CAP não altera a coloração do meio de dissolução, de forma que se possa percebê-la através de análise física. Desta forma, o risco terapêutico de formulações líquidas contendo CAP é bastante significativo. Este fato tem inviabilizado o desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas causando uma série de inconvenientes para o uso deste fármaco. Assim, é relevante, científica e socialmente, qualquer esforço que se faça no sentido de aumentar a estabilidade do CAP, na forma de solução, e possibilitar o uso do mesmo para a melhoria das condições de vida de pacientes com dificuldade de deglutição, em especial crianças.

### 4.1. Curva de Calibração do CAP

As curvas de calibração foram usadas para determinar a concentração de CAP presente nas amostras. Os coeficientes de correlação ( $r$ ) foram 0,9977 ( $\lambda=210\text{nm}$ ) e 0,9948 ( $\lambda=670\text{nm}$ ), em água. Em HCl 1,0N 0,9958

Tanto em água quanto em HCl 1,0N o coeficiente de correlação obtido para a regressão linear é indicativo de uma relação linear entre a absorbância e a concentração do soluto e, portanto, de acordo com a lei de Beer.

### 4.2. Avaliação da taxa de oxidação do CAP

Taxa de oxidação é a quantidade de fármaco degradado em um determinado tempo. Esta taxa é de grande importância em estudos de formulação, uma vez que influencia diretamente os resultados terapêuticos e o prazo de validade dos medicamentos. A degradação oxidativa do CAP ocorre devido a formação de radical livre no grupamento sulfidríla e a conseqüente formação de radicais peróxido.

A taxa de oxidação do CAP em meio aquoso está apresentado na **tabela 1**. Os resultados mostram uma taxa de oxidação bastante elevada ao final de 120 minutos. Considerando os valores absolutos a taxa de oxidação do CAP nas DS foram superiores ao CAP livre e MF.

Quando o carreador utilizado foi açúcar invertido a oxidação do CAP foi mais rápida, chegando a 100% antes de 5 minutos tanto para a DS como para a MF. Nossos resultados estão em desacordo com aqueles obtidos por SAM & HO, 1998 que apontava uma estabilidade do CAP em concentrações de 1%, 10% e 30%(p/v) veiculado em soluções aquosas com açúcar invertido. Quando a DS de CAP com açúcar invertido foi preparado na presença de ascorbato de sódio a taxa de oxidação não foi alterada em relação à anterior, preparada apenas com açúcar invertido.

A **tabela 2** mostra a taxa de oxidação em meio ácido do CAP livre e nas DS e MF com quitosana. O meio ácido foi utilizado neste estudo devido a solubilidade da quitosana nestas condições. Os resultados mostram

uma taxa de oxidação para o CAP livre para a MF, semelhante àquela apresentada em meio aquoso. Este resultado mostra que a taxa de oxidação não diminui em meio fortemente ácido, apesar das características ácidas do CAP. Nas DS o CAP não pode ser quantificado até o tempo de 80 minutos. Este resultado pode estar relacionado com a formação de microesferas ou microcápsulas de quitosana contendo CAP. Esta hipótese poderia ser confirmada a partir de estudos com análises de difração raio-X, espectroscopia de IV e análise térmica diferencial. Esta hipótese deverá ser avaliada em novos projetos, uma vez que pode ter sido obtido um sistema de liberação controlada do CAP a partir das DS com quitosana via técnica de reticulação.

### 4.3. Solubilidade do CAP

A solubilidade do CAP em água, HCl 0,1N são apresentados na tabela 3. O fato do CAP ser um fármaco de características ácidas, esperava-se um aumento da solubilidade em água (pH 6-7). A menor concentração de CAP encontrada neste meio, esta relacionado, mais provavelmente, com a maior taxa de oxidação do que com a solubilidade do CAP. A maior solubilidade do CAP livre em água purificada e HCl 0,1N era esperado. Os carreadores, por serem hidrossolúveis, em condições não "sink" aumentam o nível de saturação do meio. A solubilidade do CAP nas DS e MF com açúcar invertido e açúcar invertido+ascorbato de sódio não foram realizadas devido a alta taxa de oxidação apresentada por estes compostos. A solubilidade do CAP nas DS e MF com quitosana não foram apresentadas devido a taxa de liberação ser superior a 80 minutos.

Apesar dos resultados insatisfatórios encontrados neste estudo achamos que é possível conseguir um sistema que viabilize a administração de CAP na forma líquida. DS com carreadores hidrossolúveis, sendo utilizado como excipientes para preparações extemporâneas, efervescentes ou não, seria uma forma farmacêutica promissora.

## 5. Considerações Finais

---

As DS de CAP com carreadores hidrodispersíveis foram obtidas. Contudo não foi possível, a partir dos processos e dos carreadores utilizados, minimizar a taxa de oxidação do CAP. A técnica de preparação de DS pelo método da reticulação com quitosana é viável e pode ser bastante promissora em sistemas de liberação controlada, nestes casos um fator a ser controlado é o índice de reticulação.

## Referências Bibliográficas

---

**HIPERTENSÃO ARTERIAL.** Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Disponível em <<http://hiperdia.datasus.gov.br/>> Acesso em: 15de agosto de 2006.

MAGALHÃES, L. B. N. Anti-hipertensivos. In : SILVA, P. **Farmacologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 66, p.647-657.

PEIXOTO, M.M., SANTOS, A.F.J., SANTOS, C.A., CAETITÉ, E.J. Avaliação da qualidade de comprimidos de Captopril dispensados em feira de Santana – BA. **Infarma**, v.16. nº13-14. 2005

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. and MOORE, P.K. **Farmacologia**. 5ª Ed..Rio de Janeiro: Elsevier,2004. p.337

SAM, W. J. & HO.P.C. Stability of captopril in invert sugar solution. **Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics**. Volume 23 P.451 dezembro/1998

SETHIA, S. & SQUILLANTE, E. Solid dispersion: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier System**. v.20, n.2-3, p.215-247. 2003.

VALENTINI, S.R., SOMMER, W.A. & MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de Captopril– comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade. **Acta Scientiarum. Health Sciences**. V.26,n.2, p.357–264, 2004.

**Tabela 1:** Taxa de oxidação do CAP na DS e MF com PEG 6000 nas proporções relativas de 2:1. (n=12)

Tempo (em min)	Concentração de CAP ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\pm$ s			Taxa de Oxidação do CAP (( $\mu\text{g/ml}$ ) $\pm$ s		
	livre	DS	MF	%livre	%DS	%MF
5	5,46 $\pm$ 0,45	4,53 $\pm$ 0,01	4,36 $\pm$ 0,24	-	-	-
10	4,88 $\pm$ 0,36	3,20 $\pm$ 0,08	3,99 $\pm$ 0,27	-	19,95	0,17
30	2,49 $\pm$ 0,45	2,52 $\pm$ 0,05	3,05 $\pm$ 0,89	37,63	36,76	23,61
60	2,50 $\pm$ 0,26	2,29 $\pm$ 0,11	3,17 $\pm$ 0,16	37,28	42,72	20,73
90	2,32 $\pm$ 0,48	1,84 $\pm$ 0,36	2,95 $\pm$ 0,01	34,56	42,62	26,24
120	2,61 $\pm$ 0,01	2,29 $\pm$ 0,19	2,45 $\pm$ 0,19	41,88	53,76	38,70

**Tabela 3.** Solubilidade do CAP em cada amostra em  $\mu\text{g/ml}$ . A concentração inicial utilizada foi de 4  $\mu\text{g/ml}$ .

	DS ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\pm$ s	MF ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\pm$ s	CAP livre ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\pm$ s
água	3,490 $\pm$ 0,344	3,531 $\pm$ 0,204	4,542 $\pm$ 0,431
HCl	3,9035 $\pm$ 0,326	4,265 $\pm$ 0,314	4,754 $\pm$ 0,238

**Tabela 2:** Taxa de oxidação do CAP na DS e MF quitosana em HCl 1,0N nas proporções relativas de 1:2 (n=12)

Tempo (em min)	Concentração de CAP(mg/ml)±s			Taxa de Oxidação		
	livre	DS	MF	%livre	%DS	%MF
5	0,338±0,015	-	0,418±0,046	32,4	-	16,4
20	0,266±0,0005	-	0,342±0,016	46,8	-	31,6
40	0,279±0,0005	-	0,242±0,0005	44,2	-	51,6
80	0,181±0,023	-	0,177±0,002	36,4	-	64,6