

# DESENVOLVIMENTO DE GRÂNULOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA CONTENDO MALEATO DE ENALAPRIL POR TÉCNICA DE RESFRIAMENTO DE MATERIAL FUNDIDO

Ana Paula Montandon de OLIVEIRA\*, Talita A. CUNHA, Elaine DARRONQUI, Danielle G. A. DINIZ, Ricardo N. MARRETO.

Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal de Goiás - Brasil.

[\\*montandonap@hotmail.com](mailto:*montandonap@hotmail.com)

Palavras-chaves: maleato de enalapril; estabilidade; granulação; aglutinantes hidrofóbicos.

## INTRODUÇÃO

O Maleato de enalapril (ME) é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial devido à sua ação vasodilatadora (SILVA, 2006). Após a administração oral, o enalapril é convertido em enalaprilato através da hidrólise de seu grupamento éster etílico. O enalaprilato é considerado a forma ativa do fármaco, no entanto, o enalapril é preferível ao enalaprilato em formas farmacêuticas orais devido à sua maior absorção no trato gastrointestinal (IP; BRENNER, 1987).

O ME também pode sofrer alteração química via ciclização com formação de dicetopiperazina (AL-OMARI et al., 2001).

Oliveira (2006) demonstrou que um aumento na estabilidade do enalapril pode ser observado quando do revestimento dos seus cristais por materiais hidrofóbicos, como a cera de carnaúba (CC).

A granulação por resfriamento de material fundido (*hot melting granulation*) é um processo bastante conveniente para a obtenção de produtos sólidos preparados a partir de materiais hidrofóbicos. Nessas técnicas o aglutinante é adicionado aos pós na forma fundida ou é submetido à fusão após mistura prévia no leito de pós (GOKHALER; SUN; SHUKLA, 2005). Os métodos de granulação por resfriamento de material fundido apresentam enorme potencial econômico e tecnológico, pois permitem um processamento livre de solvente e a diminuição de etapas do processo (WONG; CHEONG; HENG; 2005). Um dos equipamentos mais empregados para

esse tipo de processamento é o granulador de alto cisalhamento. Nesse equipamento, a mistura dos pós é realizada pela ação de uma pá agitadora que se movimenta sob alta velocidade. A fusão do aglutinante inicia a etapa de massificação (formação dos aglomerados amolecidos). Em seguida, o resfriamento do recipiente que encerra o produto leva a formação de um material sólido particulado, os grânulos.

O objetivo desse trabalho foi obter grânulos contendo enalapril e aglutinante hidrofóbico por técnica de resfriamento de material fundido em granulador de alto cisalhamento, visando ampliar a estabilidade desse importante fármaco em formas farmacêuticas sólidas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Grânulos de enalapril foram obtidos pela adição de quantidades diferentes do aglutinante hidrofóbico ácido esteárico (Chemax, Brasil) em granulador de alto cisalhamento DIOSNA<sup>®</sup> P/VAC 10-60 (Alemanha). O diluente adicionado às formulações foi a lactose 200 (Milkaut, Argentina). O maleato de enalapril (Zhejiang Huahai Pharmaceutical, China) foi adicionado às formulações na concentração de 5% (m/m). Croscarmelose (ISp, Brasil) foi utilizada como desintegrante.

Os grânulos obtidos foram classificados utilizando um conjunto de tamises e um analisador automático (Haver EML, Canadá) e o rendimento de fração útil foi calculado como a porcentagem de massa dos grânulos retidos entre os tamises de abertura de malha de 0,180 e 0,710 mm.

O conteúdo de umidade dos grânulos foi determinado gravimetricamente (Ohaus, Brasil). O fluxo dos grânulos foi indiretamente avaliado pela análise da densidade de compactação e cálculo do fator de Hausner.

A fração útil foi misturada ao lubrificante estearato de magnésio 0,5% (m/m) e submetida à compressão em compressora rotativa Lawes (2000 08-PSC MANU, Brasil) utilizando jogo de punções redondo de 7,5 mm de diâmetro.

A desintegração dos comprimidos foi avaliada em desintegrador Nova Ética (301/AC). A dureza e friabilidade dos comprimidos foram determinadas em durômetro Nova Ética 298 DGP e friabilômetro Nova Ética 300. A dissolução do ME a partir dos comprimidos obtidos foi avaliada de acordo com metodologia

farmacopéia (United States Pharmacopoeia, XXI) em dissolutor VK7000 Total Solution (Varian Inc, EUA) acoplado a espectrofotômetro Cary 50 (Varian Inc, EUA)

A análise de teor e uniformidade de conteúdo do ME nos comprimidos obtidos foi realizada em cromatógrafo 410 (Varian Inc, EUA) com detector de UV e coluna C18, conforme descrito por Lima, Oliveira e Lima (2008).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Grânulos contendo 10% de ácido esteárico (AE10) foram obtidos pela técnica de resfriamento de material fundido e foi observado rendimento de fração útil de 61%. O tamanho médio das partículas nessa amostra foi de 0,196 milímetros e o fator de Hausner (indicador de fluxo) calculado foi de 1,26, que é considerado aceitável. Além disso, o conteúdo de umidade dessa amostra foi de 6,4% (m/m), nível adequado para garantir a estabilidade da forma farmacêutica.

A obtenção dos grânulos a partir da formulação AE10 foi realizada em granulador de alto cisalhamento. Nesse procedimento a velocidade da pá agitadora foi mantida a 300 rpm, o elemento picador foi mantido a 2000 rpm e a temperatura do equipamento foi mantida em seu nível máximo (90°C). Durante a etapa de mistura (tempo que antecedeu a fusão do aglutinante) a ação do picador homogeneizou o tamanho das partículas da mistura, visto que o ácido esteárico se apresentou na forma de flocos, diferentemente dos outros materiais (lactose e ME). O tempo de massificação - período em que o aglutinante está amolecido ou liquefeito e, portanto, promove o crescimento da massa - foi relativamente prolongado (≈ 30 minutos). O resfriamento foi realizado sob temperatura ambiente após transferência do material para bandejas de aço inoxidável.

Comprimidos obtidos a partir da formulação AE10, após a simples mistura de estearato de magnésio, não sofreram desintegração em 30 minutos. Dessa forma, novos comprimidos foram preparados com a adição extragranular do desintegrante croscarmelose. A composição dos comprimidos obtidos está mostrada na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra os resultados da caracterização física dos comprimidos. É possível observar que a formulação AE10C promoveu a liberação total do fármaco do ME após 30 minutos do ensaio de dissolução.

Tabela 1. Composição dos comprimidos de maleato de enalapril

Componente (% m/m)	Formulações	
	AE10C*	AE25C**
Maleato de Enalapril	5,0	5,0
Lactose 200	82,5	71,5
Croscarmelose (Poliplasdone XL)	2,0	3,0
Ácido Esteárico	10,0	25,0

\*comprimidos obtidos a partir da formulação AE10 \*\* comprimidos obtidos a partir da formulação AE25

Tabela 2. Caracterização física dos comprimidos de maleato de enalapril

	AE10C	AE25C
Peso médio	203 mg	205 mg
Dureza	47,20 N	49,57 N
Friabilidade	0,17 ± 0,2	0,45 ± 0,4
Desintegração	10 segundos	30 minutos
Dissolução (n=6)	100%	88%

Em seguida, foram preparados grânulos contendo 25% (m/m) de ácido esteárico. A grande quantidade de aglutinante nessas formulações levou a formação de uma massa compacta e com aglomerados de grandes dimensões (*clusters*).

Dessa forma, novas condições operacionais foram estabelecidas visando obter um granulado com alto teor de aglutinante (25%) e com características físicas adequadas. Para tanto, a temperatura do equipamento e, por conseguinte, a temperatura do produto foi mantida em um nível inferior comparado aos processamentos anteriores. Além disso, o tempo gasto na etapa de massificação foi reduzido. Essas medidas levaram a formação de um produto granulado com características aceitáveis (AE25), entretanto, o rendimento do processo foi bastante reduzido. Os grânulos classificados como fração útil foram misturados com estearato de magnésio e croscarmelose extra (2%) e intragranular (1%), para então serem comprimidos (AE25C, Tabela 1). A caracterização dos comprimidos obtidos está apresentada na Tabela 2. Apesar do elevado teor de material hidrofóbico, foi

possível obter comprimidos de liberação imediata contendo ME. O ganho de estabilidade proporcionado pela presença do ácido esteárico está sob investigação.

## REFERÊNCIAS

AL-OMARI, M. M.; ABDELAH, M. K.; BADWAN, A. A.; JABER, A. M. Y. Effect of drug matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 25, p. 893-902, 2001.

GOKHALER, R.; SUN, Y.; SHUKLA, A. J. High Shear Granulation. In: Parikh, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group. 2005. p. 191-228.

IP, D. P. e BRENNER, G. S. Enalapril Maleate, In: **Analytical Profiles of Drug Substances**; v. 16. San Diego: Academic Press, 1987, p. 207-243.

OLIVEIRA, R. B. **Influência de matrizes plásticas, hidrofílicas e hidrofóbicas e do revestimento com HPMC na estabilidade e dissolução de comprimidos de enalapril**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2006.

SILVA, PENILDON. **Farmacologia**, 7. ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2006.

WONG, T. W.; CHEONG, W. S.; HENG, P. W. S. Melt granulation and peletization. In: Parikh, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group. 2005. p. 385-406.