

ESTUDO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DE RAMIPRIL E DAS INTERAÇÕES COM EXCIPIENTES

Gabriel L.B.Araujo¹(PG), Akimi M. Honda²(PQ), Jivaldo R.Matos³(PQ)*

¹Depto. de Farmácia FCF- USP - Av.Prof.Lineu Prestes ,580, CP 26077 CEP 05513-970 São Paulo-SP

²Depto. de P&D - Biolab Sanus Farmacêutica LTDA – Estr. de Itapeperica, 23480, CEP 05858-004 São Paulo-SP

³Depto. de Química Fundamental –IQ-USP, Av.Prof.Lineu Prestes, 748 CEP 05508-000 São Paulo-SP

*E-mail: jdmatos@usp.br

Palavras Chave: ramipril, compatibilidade, análise térmica

Introdução

O Ramipril é o pró-fármaco de seu metabólito ativo ramiprilato que inibe a enzima conversora de angiotensina (dipeptidilcarboxipeptidase I). É utilizado no tratamento dos quadros de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, além de reduzir a mortalidade em paciente pós-infarto do miocárdio¹. A estabilidade dos princípios ativos de fármacos, assim como sua compatibilidade com excipientes presentes em suas formulações é necessária a fim de que as propriedades terapêuticas sejam mantidas. Os estudos de compatibilidade por análise térmica podem ser utilizados para contribuir na etapa de pré-formulação de modo a prever possíveis interações físicas ou químicas entre este princípio ativo e excipientes utilizados na formulações².

Resultados e Discussão

As amostras de ramipril e dos excipientes (celulose microcristalina, lactose monohidratada, croscarmelose sódica e polivinilpirrolidona) foram fornecidas pela Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. As curvas TG/DTG (Fig. 1) foram obtidas entre 25 a 500°C a partir da termobalança TGA-50 (Shimadzu) sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹), β = 10°C min⁻¹ e massa de amostra de ~5 mg em cadinho de Pt. Essas curvas evidenciaram dois eventos de perda de massa entre 100-200 (m₁=4,2%); 200 - 400°C (m₂=93,3%).

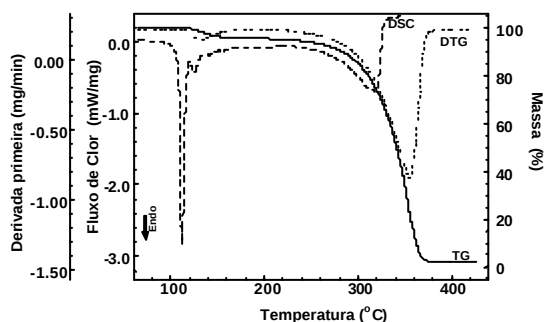


Fig. 1 -Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C min⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N₂ da amostra de Ramipril

A curva DSC (Fig.2) do Ramipril mostra um pico endotérmico à 112°C que corresponde à fusão 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

seguida de sua decomposição térmica a 123°C. Para o estudo da compatibilidade foram obtidas curvas TG/DTG e DSC das misturas físicas (proporção 1:1) do princípio ativo e excipientes. As misturas binárias não mostraram qualquer tipo de interação, conforme ilustrado na Figura 2. Isso pode ser concluído a partir do pico no sentido endotérmico, característico da fusão do fármaco, que aparece nas misturas físicas com todos os excipientes. As curvas TG/DTG (Figura não apresentada) evidenciaram que o perfil termogravimétrico para as misturas corresponde ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem individualmente para o fármaco e o respectivo excipiente. Isso reforça a inexistência de interação entre as espécies.

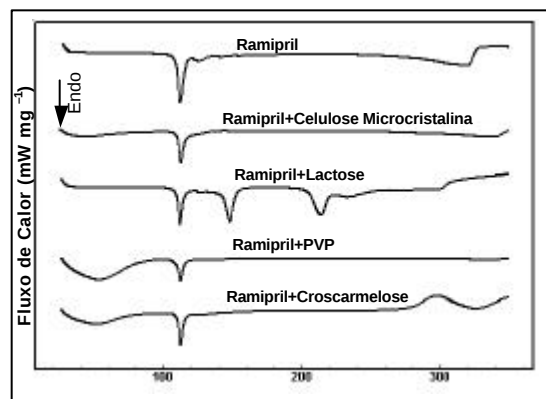


Fig. 2: Sobreposição das curvas DSC obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (100mL min⁻¹) e β =10°C min⁻¹ de ramipril e excipientes em mistura binária (1:1)

Conclusões

Estudos de compatibilidade utilizando as técnicas TG/DTG e DSC permitem concluir a inexistência de interações físicas ou/ químicas entre ramipril e os excipientes utilizados.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP e Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

¹ Martindale the Extra Pharmacopoeia (Hardcover) 31st ed. 1996.

² Araujo, A. A. S. ; Storpirtis, S. ; Mercuri, L. P. ; Santos Filho, M. ;
Carvalho, F. M. S. ; Matos, Jivaldo Do Rosário . Int. J. Pharm. ,
2003, 2260, 303.