



Avaliação de STARCAP 1500™ numa formulação de cápsula de Cloridrato de propranolol

Franklin J. Gulian, Budhi H. Simon, Kurt A. Fegely, Gus B. LaBella, and Thomas P. Farrell; Colorcon, West Point, PA, USA

OBJETIVOS

Comparar as propriedades de fluxo de STARCAP 1500™ com as de outros excipientes comumente utilizados em enchimento de cápsulas e avaliar o desempenho de STARCAP 1500 numa formulação de cápsulas de gelatina duras de cloridrato de propranolol.

INTRODUÇÃO

Os pós para utilização em enchimento de cápsulas devem apresentar boa fluidez, não serem adesivos e suficientemente coesivos para formar tarugos com baixas forças de compressão.¹ O índice de compressibilidade de Carr consiste de um parâmetro comumente utilizado para indicar a fluidez, e tem sido correlacionado à variação do peso de enchimento de cápsulas.^{2,3} Em alguns casos, podem ser necessários valores intermediários do índice de Carr para evitar problemas de enchimento frequentemente associados a uma baixa fluidez (alto índice de Carr) ou a uma fluidez excessiva (índice de Carr baixo).^{2,4} Maior fluidez corresponde a uma menor coesividade, o que pode ser prejudicial à formação de tarugos ou à sua transferência quantitativa.^{2,4}

As propriedades de encapsulamento de STARCAP 1500 foram previamente demonstradas numa máquina de doseamento de movimento contínuo ed alta velocidade IMA Imatic 200, operando a 100.000 cápsulas por hora com um peso de enchimento de 380mg em cápsulas de tamanho 1 e um desvio padrão relativo de 1,2%.

STARCAP 1500 é uma mistura co-processada única de amido de milho e amido pré-gelatinizado, desenvolvida para conferir propriedades de desintegração rápida ao longo das faixas de pH presentes no aparelho digestorio humano. STARCAP 1500 foi avaliado numa aplicação de cápsulas utilizando cloridrato de propranolol para demonstrar a sua estabilidade e suas propriedades de desintegração e dissolução. STARCAP 1500 foi também comparado com lactose.

METODOLOGIA

O índice de Carr foi calculado utilizando a seguinte equação, tendo os valores de densidade aparente e socada sido medidos de acordo com a USP <616> (método 1 em ambos os casos).

$$\text{Índice de Carr} = \left(1 - \frac{\text{Densidade aparente}}{\text{Densidade socada}} \right) \times 100$$

As cápsulas de gelatina de tamanho 1 foram preenchidas utilizando misturas de pó de cloridrato de propranolol (Medilon BP2000/EP) e STARCAP 1500 (Colorcon), pela Pharmaceutical Research Company, de Exton, PA (EUA). As cápsulas de gelatina foram fornecidas por Capsugel® e enchidas com 240 mg de pó (80% excipiente / 20% fármaco). As cápsulas foram armazenadas a 30°C / 65% de UR e 40°C / 75% de UR em frascos de PEAD selados a quente, com dessecante e algodão. Em tempos pré-estabelecidos, determinou-se o tempo de desintegração de 6 cápsulas em HCl 0,1 N, água deionizada (DI) e tampão fosfatos pH 6,8. Os perfis de dissolução de cloridrato de propranolol foram determinados de acordo com a monografia da USP para *Cloridrato de Propranolol Comprimidos*. Foram também obtidos perfis de dissolução utilizando água DI e tampão fosfato pH 6,8. Os ensaios foram determinados usando a monografia para *Cloridrato de Propranolol Comprimidos* USP, modificada para cápsulas (10 cápsulas esvaziadas em 400 ml de metanol e agitadas).

Outro conjunto de cápsulas foi preparado utilizando misturas de pó de cloridrato de propranolol e STARCAP 1500 ou cloridrato de propranolol e monohidrato de lactose *spray dried* numa relação de 75% de excipiente para 25% de fármaco. A lactose *spray dried* foi obtida junto à Foremost (Fast-Flo Lactose #316). As cápsulas de gelatina Capsugel, tamanho 0, foram enchidas utilizando um aparelho de enchimento de cápsulas MiniCap 50, até um conteúdo de fármaco de 50 mg.

Os perfis de dissolução iniciais (USP, *Cloridrato de propranolol comprimidos*) foram comparados com perfis obtidos nos tempos de 1, 3 e 6 meses de armazenamento a 40°C / 75% de UR. As cápsulas também foram armazenadas durante um mês num prato aberto em condições de 40°C / 75% de UR.

A viscosidade foi medida em dispersões a 10% de sólidos corrigidas relativamente à umidade e utilizando um Analisador Visco Rápido fabricado por Newport Scientific.

RESULTADOS

Índice de Carr

Os resultados mostram que o índice de Carr de STARCAP 1500 é comparável ao dos excipientes habitualmente usados para o enchimento de cápsulas.

Tabela 1: Índice de Carr para os Excipientes de Enchimento de Cápsulas

STARCAP 1500	20,3
Celulose microcristalina, 90 M	24,7
Lactose spray dried (monohidrato)	20,5

Tempo de desintegração

As figuras a seguir mostram resultados do tempo de desintegração em HCl 0,1 N, água DI e tampão fosfato pH 6,8 com cápsulas de STARCAP 1500 cloridrato de propranolol (Figuras 1-3). As barras representam os intervalos de confiança de 95%. Observou-se uma pequena variação do tempo de desintegração médio nos diferentes meios: 81, 110 e 87 segundos, respectivamente, em 0,1 N HCl, água DI e tampão fosfato pH 6,8. Embora estas diferenças sejam estatisticamente significativas, a diferença máxima foi de apenas 90 segundos para todas as amostras, seja no tempo zero ou provenientes da estabilidade.

Figura 1: Tempo de desintegração da cápsula em HCl 0,1 N
80% de STARCAP 1500, 20% de fármaco, enchimento com 240 mg

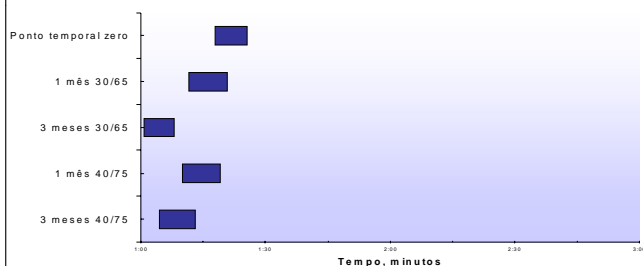


Figura 2: Tempo de desintegração da cápsula em água DI
80% de STARCAP 1500, 20% de fármaco, enchimento com 240 mg

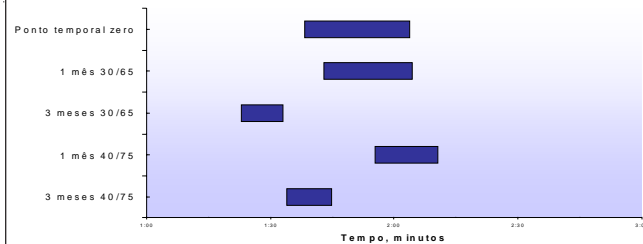
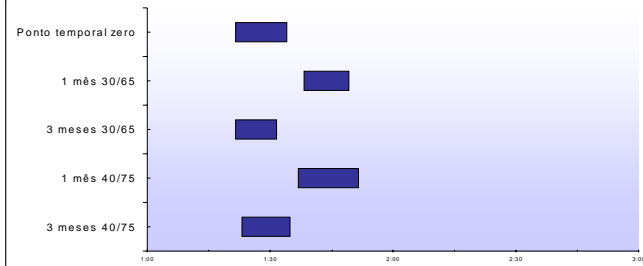


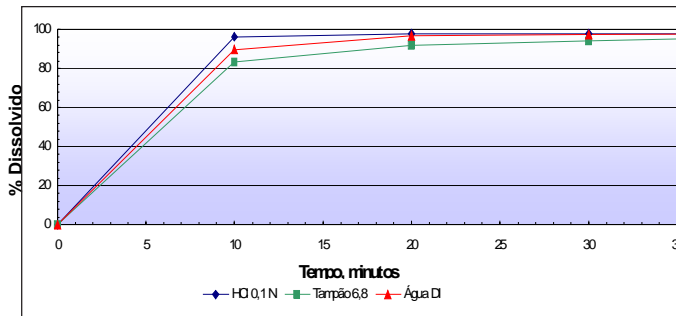
Figura 3: Tempo de desintegração da cápsula em tampão fosfato pH 6,8
80% de STARCAP 1500, 20% de fármaco, enchimento com 240 mg



Tempo de dissolução

Os resultados da dissolução demonstram que a taxa de liberação é rápida e independente do pH. (A diferença aparente aos 10 minutos está dentro do limite de incerteza com uma confiança de 95%.) A estabilidade química e a compatibilidade com o fármaco são indicados pelos dados obtidos do ensaio de teor decorridos 3 meses de armazenamento em estresse a 40°C / 75% de UR em frascos de PEAD, conforme se mostra abaixo, na Figura 4.

Figura 4: Dissolução de Propranolol HCl com STARCAP 1500



Ensaio de Propranolol HCl

	(%)
Ponto temporal zero	101
1 mês 40°C / 75% UR	100
3 meses 40°C / 75% UR	98

STARCAP 1500 comparado com lactose

Abaixo, mostra-se a estabilidade de STARCAP 1500 relativamente à lactose. O sistema de lactose desenvolve um atraso no perfil de dissolução a 40°C / 75% UR em frascos de PEAD com dessecante e algodão. (A diferença no perfil de seis meses no ponto temporal de 10 minutos é maior do que o limite de confiança 95% ilustrado na Figura 5). O sistema STARCAP 1500 não apresenta qualquer alteração no perfil de dissolução (Figura 6). Foi obtido o mesmo resultado a partir das amostras em prato aberto com um mês.

Figura 5: Dissolução de Propranolol HCl com lactose
HCl 0,1 N, Frascos de PEAD

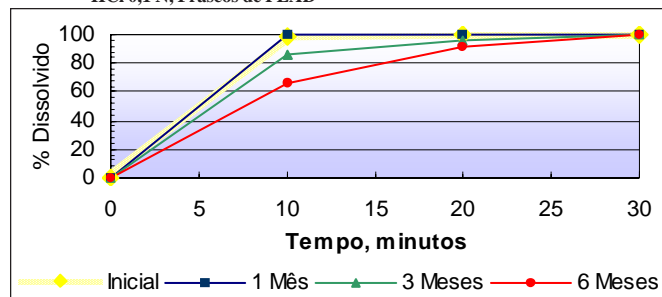
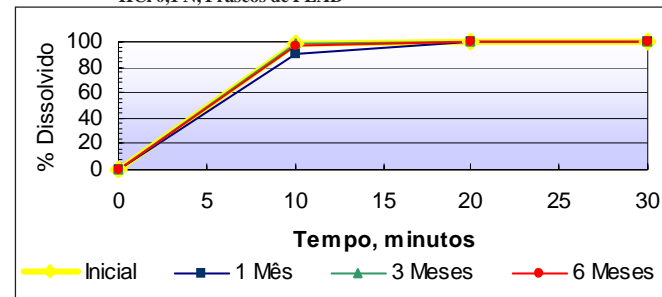


Figura 6: Dissolução de Propranolol HCl com STARCAP 1500
HCl 0,1 N, Frascos de PEAD

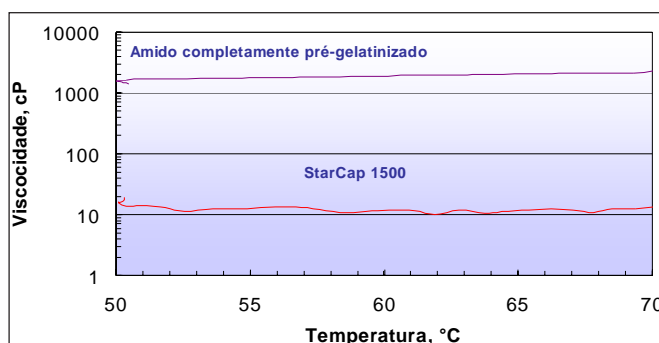


STARCAP 1500

STARCAP 1500 apresenta um baixo grau de gelatinização e não se gelatiniza por exposição a ambientes de pH presentes no sistema digestório humano. Portanto, STARCAP 1500 é incapaz de produzir géis de alta viscosidade, passíveis de reduzir as taxas de dissolução ou prolongar o tempo de desintegração. A viscosidade de uma dispersão de STARCAP 1500 a 10% de sólidos (base seca) é 2 ordens de grandeza menor de que a de um amido completamente pré-gelatinizado (Figura 7).

STARCAP 1500 também se beneficia da atividade enzimática reduzida dos amidos não-gelatinizados.⁵ Isto melhora a estabilidade microbiológica e reduz a taxa de liberação de glicose no trato gastrointestinal.

Figura 7: Viscosidade de amidos - 10% de sólidos, Analisador Rapid Visco



CONCLUSÕES

O STARCAP 1500 é um excipiente estável baseado em amido co-processado, com propriedades de fluxo desenvolvidas para o enchimento de cápsulas. Seu índice de Carr é comparável ao da celulose microcristalina e lactose spray dried e um estudo prévio demonstrou que STARCAP 1500 apresenta excelentes propriedades de encapsulação em equipamento de escala produtiva com alta velocidade.

STARCAP 1500 tem propriedades de dissolução independentes do pH do meio. A taxa de liberação e o tempo de desintegração são estáveis em condições de armazenamento de 40°C / 75% UR.

O grau de gelatinização de STARCAP 1500 é baixo. STARCAP 1500 é mais resistente à degradação enzimática do que os amidos gelatinizados e não forma géis de alta viscosidade passíveis de atrasar a liberação do fármaco ou aumentar o tempo de desintegração.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer a David Ferrizzi, Alfred Skele, Buffy Young e Jennifer Payne por terem efetuado todos os trabalhos de laboratório para esta avaliação.

Referências

1. Dekker, Marcel (2002) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.
2. Heda, P. et. al., (2002) AAPS PharmSci., 4 (3), 17.
3. Tan, S. et. al., (1990) International Journal of Pharmacy, 61 (145-155).
4. Podczeczek, F., et. al., (1999) International Journal of Pharmacy, 185 (237-254).
5. Belitz, H., & Grosch, W., Springer-Verlag, Food Chemistry, 1987

Exposição e Reunião Anual da AAPS, Nashville, Novembro de 2005

Sede mundial

Colorcon
415 Moyer Blvd., P.O. Box 24, West Point, PA 19486-0024
Tel: 215-699-7733 Fax: 215-661-2605 Website: www.colorcon.com/pharma

e-mail: info@colorcon.com

Localizações	Telefone	Fax	Localizações	Telefone	Fax
<i>Estados Unidos</i>			<i>Ásia/Pacífico</i>		
Santa Ana, Califórnia	714-549-0631	714-549-4921	Singapura	65-6438-0318	65-6438-0178
Indianapolis Indiana	317-545-6211	317-545-6218	Fuji-gun, Shizuoka, Japão	81-5-4465-2711	81-5-4465-2730
Humacao, Porto Rico	787-852-3815	787-852-0030	Shanghai, China	86-21-5442-2222	86-21-5442-2229
<i>Europa</i>			Goa, Índia	91-832-288-3434	91-832-288-3440
Dartford, Kent, Inglaterra	44-1322-293000	44-1322-627200	Seul, Coreia	82-2-2057-2713	82-2-2057-2179
Bougival, França	33-1-3082-1582	33-1-3082-7879	<i>América Latina</i>		
Idstein, Alemanha	49-6126-9961-0	49-6126-9961-11	Buenos Aires, Argentina	54-11-4552-1565	54-11-45523997
Gallarate, Itália	39-0331-776932	39-0331-776831	Cotia, Brasil	55-11-4612-4262	55-11-4612-3307
Budapeste, Hungria	36-1-200-8000	36-1-200-8010	Bogotá, Colômbia	571-418-1202	571-418-1257
Istambul, Turquia	90-216-465-0360	90-216-465-0361	Caracas, Venezuela	58-212-442-4819	58-212-442-8724
Barcelona, Espanha	34-9-3589-3756	34-9-3589-3792	Santa Fe, México	52-55-3000-5700	52-55-3000-5701&02

As informações aqui presentes, de acordo com o nosso melhor conhecimento, são verdadeiras e rigorosas. Quaisquer recomendações ou sugestões serão feitas sem qualquer garantia, dado que as condições de utilização estarão fora do nosso controle. Qualquer informação aqui presente destina-se a servir como recomendação para a utilização dos nossos produtos, de forma a não infringir qualquer patente.