

ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE ESTEARATO DE ERITROMICINA

CALIL, L.N., KIRSCH, J.L., SCHAPOVAL, E.E.S.

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL

INTRODUÇÃO: A atividade terapêutica depende não só da atividade intrínseca da substância ativa, mas fundamentalmente da fórmula e forma farmacêutica em que a mesma está contida. Assim sendo, a avaliação de biodisponibilidade de fármacos é de extrema importância, uma vez que diferenças nas absorções de uma mesma substância ativa pode levar a problemas de sub ou superdosagem. A eritromicina é um antibiótico do grupo dos macrolídeos, utilizada basicamente contra microorganismos gram positivos e comercializada na forma de base livre, sal e éster. A forma base e sal são menos tóxicas que o éster, porém, são instáveis em meio ácido podendo ser inativadas em contato com suco gástrico, o que justifica a comercialização na forma de comprimidos revestidos. Devido a diferentes processos de manufatura e formulações empregados por diversos laboratórios, objetiva-se através deste trabalho a avaliação de biodisponibilidade de 3 formulações de eritromicina estearato (250 mg), acompanhada de uma análise físico-química dos mesmos.

MATERIAL E MÉTODOS: Os reagentes empregados foram de grau analítico. Os comprimidos revestidos de estearato de eritromicina (250 mg) procedentes de 3 laboratórios farmacêuticos foram designados de A, B e C. O padrão estearato de eritromicina foi obtido da CIBRAN (644 ug/mg de eritromicina base). As amostras dos laboratórios A, B e C foram submetidas a análise físico-química pelos testes: caracteres organolépticos, dimensões, peso médio, dureza, desintegração, umidade e identificação. A quantificação das amostras foi realizada através do método microbiológico de difusão em ágar adaptado da F. Bras. IV em delineamento 3x3, empregando-se o *Micrococcus luteus* ATCC 9341. As concentrações de padrão e amostra foram 0.5, 1.0 e 2.0 ug/ml e os resultados foram calculados e determinados graficamente. O estudo "in vivo" foi realizado empregando-se 12 coelhos machos da raça Nova Zelândia, pesando entre 1,9-3,9 kg. Os comprimidos foram administrados aleatoriamente em delineamentos cruzados completos com intervalos de 1 semana. As coletas foram realizadas a 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 e 10.0 horas após a administração. As concentrações séricas foram determinadas pelo método microbiológico de difusão em ágar através de uma curva padrão elaborada com as seguintes concentrações: 0.0156, 0.0625, 0.25, 1.0 e 4.0 ug/ml. A curva padrão foi preparada para cada experimento e ajustada pelo método dos mínimos quadrados da determinação da reta de regressão e coeficiente de correlação. As curvas de concentração sérica obtidas foram ajustadas através do suporte computacional SAEG, utilizando o modelo cúbico de regressão que segue a equação $\hat{y}=a+bx+cx^2+dx^3$. Os parâmetros farmacocinéticos de área sob a curva (ASC_{0-10}), pico de concentração máxima (C_{max}) e tempo do pico de concentração máxima (t_{max}) foram obtidos utilizando método trapezoidal e graficamente pelo método dos resíduos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Os resultados obtidos para a análise físico-química podem ser observados na tabela I. As concentrações percentuais de eritromicina obtidas através do cálculo e gráfico para as amostras dos laboratórios A, B e C estão demonstradas na tabela II.

TABELA I: Resultados obtidos da análise físico-química dos comprimidos revestidos de estearato de eritromicina das amostras dos laboratórios A, B e C.

TESTE	RESULTADOS		
	LABORATÓRIO A	LABORATÓRIO B	LABORATÓRIO C
Caract. organolépticos	Compr. circulares, lisos, rosa forte.	Compr. cilíndricos, lisos, alaranjados.	Compr. circulares, lisos, amarelos.
Dimensões: diâmetro (mm)	13.09 (0.064)	6.56 (0.054)	12.42 (0.055)
espessura	6.10 (0.073)	5.26 (0.170)	5.80 (0.094)
comprimento		19.22 (0.082)	
Peso médio (mg)	797.37 (0.022)	564.06 (0.014)	542.66 (0.024)
Dureza (Min. 6.5 Kg)	14.38 (0.603)	9.96 (1.2)	8.88 (1.24)
Desintegração	Todos compr. deintegraram em 65 minutos.	019 desintegrou aos 7 min. e o último aos 35 min.	Todos desintegraram até 15 minutos.
Umidade (Max 4%)	5.76%	3.1%	4.02%
Identificação: Reação de coloração	positiva	positiva	positiva

TABELA II: Atividade percentual de eritromicina dos comprimidos revestidos de estearato de eritromicina (250 mg) das amostras dos laboratórios A, B e C.

CONCENTRAÇÕES PERCENTUAIS		
LABORATÓRIO	MÉTODO GRÁFICO	CÁLCULO
A	109,60	108,60
B	92,23	93,70
C	102,00	102,80

Através da análise dos dados físico-químicos observa-se que em relação ao peso médio todas as amostras encontram-se de acordo com os 5% exigidos pela F. Bras. IV, com coeficiente de variação maior (4.42%) para o laboratório C. Já a espessura, que fornece indícios da qualidade da tecnologia de fabricação, demonstra uma maior variabilidade para as amostras do laboratório B e maior homogeneidade para o laboratório A. As amostras deste laboratório apresentaram uma maior dureza, o que pode influir diretamente na velocidade de desintegração, a qual observa-se que somente este laboratório preenche os critérios de desintegração (permanecer intactos no suco gástrico e desintegrar até 45 min. em tampão fosfato) exigidos pelos códigos oficiais. Os critérios de dureza e desintegração são importantes, pois relacionam-se com a velocidade de dissolução e absorção dos fármacos. O percentual de umidade superior das amostras do laboratório A deve-se, provavelmente, ao revestimento acetofalato de celulose empregado, que é permeável à umidade, sendo uma das desvantagens já que a decomposição hidrolítica pode ocasionar a cisão dos componentes do revestimento, provocando perda das propriedades entéricas. As concentrações séricas médias de eritromicina obtidas para as amostras dos laboratórios A, B e C e os parâmetros farmacocinéticos podem ser observados nas tabelas III e IV.

TABELA III: Concentrações séricas médias de eritromicina ($\mu\text{g/ml}$) obtidas após a administração oral de comprimidos revestidos de estearato de eritromicina em dose única das amostras dos laboratórios A, B e C.

LABORATÓRIOS	TEMPO (h)							
	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
A	0.59	0.62	0.71	1.04	1.94	2.61	2.35	0.50
B	0.23	0.37	0.62	0.92	0.99	0.64	0.23	0.15
C	0.18	0.38	0.70	1.20	1.63	1.46	0.87	0.56

TABELA IV: Parâmetros farmacocinéticos de ASC_{0-10} , C_{max} , t_{max} obtidos após a administração oral de comprimidos revestidos de estearato de eritromicina (250 mg) das amostras dos laboratórios A, B e C.

LABORATÓRIOS	ASC_{0-10}	C_{max}	t_{max}
	($\mu\text{g.h/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	(h)
A	16,78	2,55	3,02
B	6,34	0,76	2,06
C	10,98	1,41	2,80

Observa-se que as amostras do laboratório A são mais intensamente absorvidas, com C_{max} e ASC_{0-10} superiores em relação as amostras dos outros dois laboratórios. Este resultado deve-se, possivelmente, a uma melhor qualidade tecnológica de elaboração, aos adjuvantes empregados na formulação e, principalmente pelo revestimento utilizado que apresentam-se coerente com suas propriedades gastro-resistentes. As amostras dos laboratórios B são revestidas com material polimérico solúvel em meio ácido EUDRAGIT E, justificando-se, deste modo, uma menor concentração sérica, e uma velocidade de absorção mais rápida.

CONCLUSÃO: Através do exposto, conclui-se que as amostras do laboratório B apresentaram uma quantidade menor de substância ativa absorvida em relação aos laboratórios A e C. O pico de absorção máxima, bem como a quantidade absorvida foram superiores para as amostras do laboratório A.

BIBLIOGRAFIA:

1. BOGGIANO, B.G., GLEESON, M. Gastric acid inactivation of Erythromycin Stearate in polid dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, v.65, n.4, p. 497-502, 1981.
2. CONDUIT, S.M., LILLEY, K.D. and MARTIN, B.K. Bioavailability study of erythromycin. *ACTA THER*, v.13, n.1, p.5-16, 1987.
3. GENNARO, A.R. (Ed.). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 17 ed. Easton: mack, 1985.
4. RITSCHER, W.A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 2.ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1982.