

LIMA, D.M.; SANTOS, L.D.; BORGES-DE-OLIVEIRA, R.; DINIZ, D.G.A.; TORRES, I.M.S.; LIMA, E.M. **Avaliação da estabilidade de diferentes especialidades farmacêuticas do anti-hipertensivo enalapril** In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG - CONPEEX, 3., 2006, Goiânia. **Anais eletrônicos do XIV Seminário de Iniciação Científica** [CD-ROM], Goiânia: UFG, 2006. n.p.

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE DIFERENTES ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS DO ANTI-HIPERTENSIVO ENALAPRIL

LIMA, Dione Marçal ¹; **SANTOS**, Leandro Dias ²; **BORGES-DE-OLIVEIRA**, Rodinelli ³; **DINIZ**, Danielle Guimarães Almeida, ⁴; **TORRES**, Ieda Maria Sapateiro ⁵; **LIMA**, Eliana Martins ⁶.

Palavras-chave: Enalapril, Estabilidade, Hipertensão.

1. INTRODUÇÃO (justificativa e objetivos)

A hipertensão arterial sistêmica é um distúrbio comum e geralmente progressivo, caracterizado pela elevação sustentada da pressão arterial, é considerada a doença cardiovascular mais comum (Katsung, 2003), sendo um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal, acidente vascular cerebral e de outras cardiopatias (He & Whelton, 1997; Rang *et al*, 1997; Fuchs & Wannmacher, 1998). Diversos estudos controlados indicam claramente que o controle da pressão arterial é capaz de reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular (Fuchs & Wannmacher, 1998), sendo, portanto necessário a utilização de medidas de prevenção, detecção e tratamento.

O agente anti-hipertensivo enalapril é um pró-fármaco que na corrente sanguínea é convertido por desesterificação num inibidor da enzima conversora da angiotensina, o enalaprilato. A eficiência deste fármaco no controle da hipertensão arterial tem sido demonstrada através de diversos estudos controlados. Mas, a estabilidade das formulações contendo o maleato de enalapril tem sido alvo de diversas investigações (Stanisz, 2003).

Os testes de estabilidade visam prover evidências sobre a qualidade dos fármacos e medicamentos sob a influência de uma variedade de fatores ambientais tais como temperatura, umidade, oxigênio ou luz e ainda recomendar as condições de acondicionamento e estocagem, período de reteste e estabelecer sua meia-vida [ICH Q1A(R)].

Alguns estudos indicam uma influência da temperatura e da umidade na estabilidade do enalapril, podendo quando submetido a uma temperatura e umidade elevadas formar dois produtos de degradação: enalaprilato (hidrólise) e dicetopiperazina (ciclização) (Al-Omari *et al*, 2001; Stanisz, 2003).

As formulações das diferentes especialidades farmacêuticas do enalapril (enquadradas nas categorias referência, genéricos ou similares) disponíveis no mercado farmacêutico devem apresentar garantia de sua estabilidade para atenderem não menos que o efeito terapêutico desejado.

O objetivo da pesquisa é analisar diferentes especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado (categoria: referência, genéricos e similares) quanto a sua estabilidade frente a temperatura e umidade.

2. METODOLOGIA

2.1. Obtenção das amostras

Foram analisados comprimidos de 20 mg do medicamento enalapril nas seguintes especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado: referência (1), genéricos (4) e similares (4). As amostras foram adquiridas junto a Distribuidoras de medicamentos na cidade de Goiânia, Goiás.

2.2. Ensaio de estabilidade

As amostras em suas embalagens primárias foram submetidas aos ensaios de estabilidade acelerada frente a temperatura e umidade em estufa climatizadora (Nova Ética, 420 CLD), nas condições descritas na Tabela 1 e avaliadas quanto ao perfil de dissolução e ao teor.

Tabela 1 – Condições gerais preconizadas pela ANVISA para ensaios de estabilidade

| Estudo | Condições de Estocagem | Tempo de Análise |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Longa duração | 30°C±2°C/ 75%UR±5% | 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses |
| Acelerada | 40°C±2°C/ 75%UR±5% | 0, 3, e 6 meses |

Fonte: ANVISA. Resolução nº1, de 29 de julho de 2005.

2.3. Teste de Dissolução

Os ensaios de dissolução foram realizados em equipamento Vankel VK 7000 e Espectrofotômetro Cary 50 (Varian) on Line, em sistema *total solution*. Sendo utilizado como meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8 conforme método descrito na USP XXVIII (U.S. Pharmacopeia, 2004), em aparato 2, com temperatura do banho em 37°C ± 0,5°C e rotação de 50 rpm por um período de 30 minutos.

2.3. Análise do teor de enalapril nas amostras nos tempos propostos para ensaio de estabilidade através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) acoplada a detector Ultra-Violeta (UV):

Preparação das amostras:

Foram pesados individualmente 10 comprimidos de cada amostra em estudo. Após ser calculado o peso médio, era tomada uma quantidade relativa ao peso médio de um comprimido e preparado uma solução de 100 mL em tampão fosfato de sódio pH 2,2. As amostras eram posteriormente filtradas em unidade filtrante Millex 0,45 µm e em seguida injetadas no HPLC. As condições cromatográficas utilizadas foram: coluna C 18 (4,6 mm X 25 cm), fase móvel acetonitrila/tampão fosfato 2,2 (25:75), fluxo 1,5 mL/min., temperatura de 60° C e detecção em 215 nm.

3. RESULTADOS

Todas as amostras analisadas no tempo zero e trinta dias de ensaio de estabilidade tiveram dissolução em 30 minutos superior a 80% como pode ser observado na Tabela 2. Atendendo os níveis mínimos exigidos pela USP XXVIII (U.S. Pharmacopeia, 2004). Os resultados referentes ao tempo 90 e 180 dias previstos para realização completa do ensaio de estabilidade ainda não atingiram o tempo preconizado para serem obtidos.

Tabela 2 – Quantidade do fármaco enalapril (%) de diferentes especialidades farmacêuticas dissolvido em 30 minutos no tempo zero e trinta dias do ensaio de estabilidade.

| Especialidade farmacêutica | % dissolvida em 30 min. (t=0) | % dissolvida em 30 min. (t=30) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Referência | 93,5 | 93,4 |
| A genérico | 93,5 | 89,6 |
| B genérico | 95,9 | 94,7 |
| C genérico | 93,3 | 94,4 |
| D genérico | 96,3 | 94,5 |
| A similar | 90,1 | 85,6 |
| B similar | 94,4 | 92,7 |
| C similar | 95,6 | 98,7 |
| D similar | 97,5 | 98,8 |

Em relação ao teor de enalapril detectado nas diferentes especialidades em estudo, houve amostras que não sofreram processo de degradação e mantiveram o teor exigido do fármaco ($\pm 10\%$) de acordo com a USP XXVIII (U. S. Pharmacopeia, 2004), como pode ser visto através da Tabela 3 e Figura 1 e 2; no entanto houve amostras que em trinta dias de estudo foi detectado uma perda significativa no teor do fármaco enalapril em função da sua degradação frente a temperatura e umidade elevada (Tabela 3). A Figura 3 mostra o cromatograma representativo da detecção do enalapril (t.r. 11,3 min.) e um de seus produtos de degradação, a dicetopiperazina (t.r. 31,8 min.).

Tabela 3 – Teor de enalapril (20 mg) detectado nas diferentes amostras no tempo zero e trinta dias do ensaio de estabilidade.

| Especialidade farmacêutica | Teor de enalapril (mg) (t=0) | Teor de enalapril (mg) (t=30) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Referência | 20,30 | 19,84 |
| A genérico | 17,03 | 15,43 |
| B genérico | 20,38 | 19,84 |
| C genérico | 20,25 | 20,14 |
| D genérico | 19,41 | 17,91 |
| A similar | 16,94 | 15,52 |
| B similar | 20,26 | 19,38 |
| C similar | 18,73 | 17,20 |
| D similar | 20,08 | 19,56 |

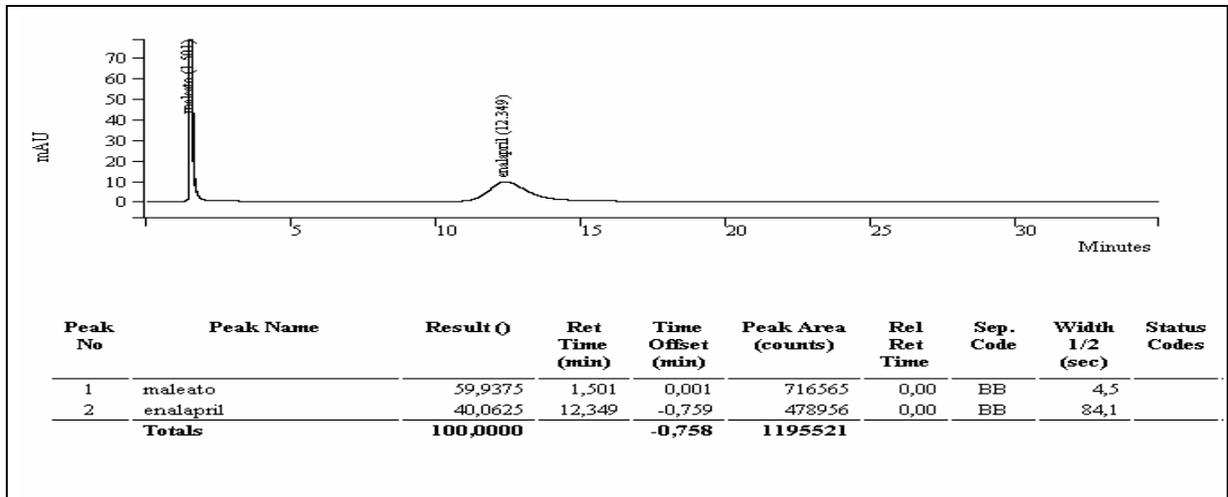


Fig.1 – Cromatograma enalapril 20 mg – Referência R (t=30)

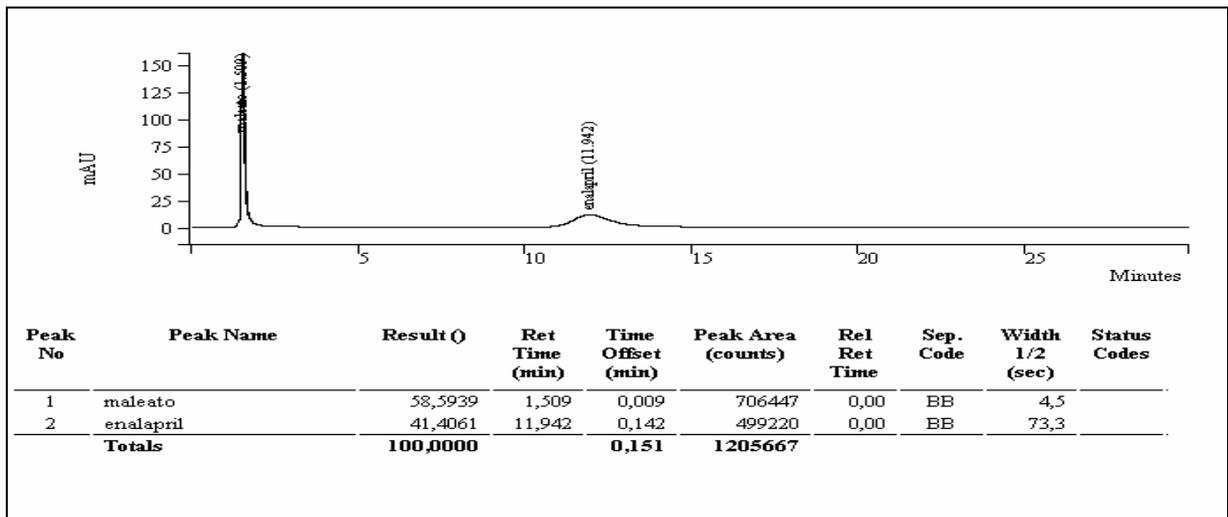


Fig. 2 – Cromatograma enalapril 20 mg – genérico B (t=30)

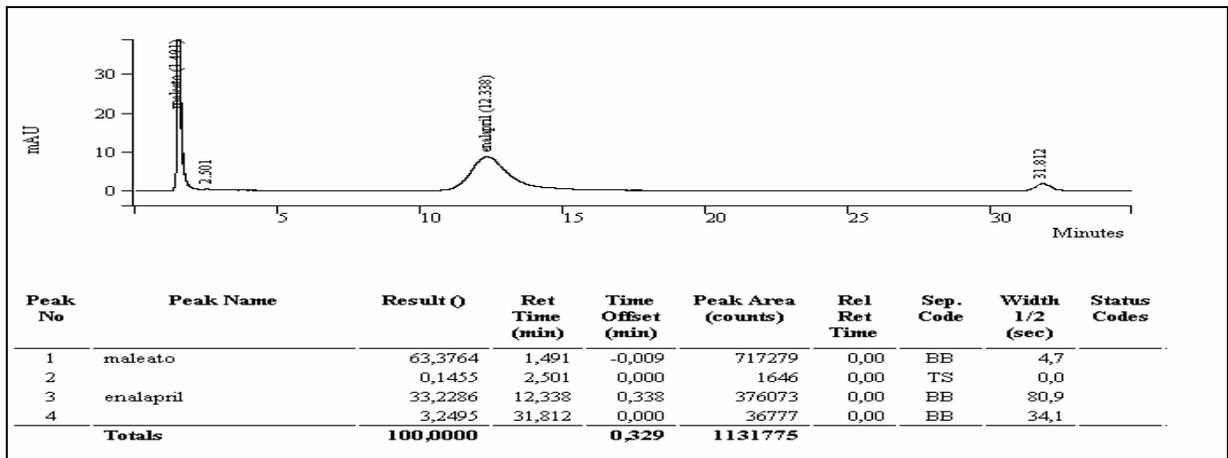


Fig. 3 – Cromatograma enalapril 20 mg – similar C (t=30)

4. CONCLUSÃO

Estes resultados demonstram que deve haver uma avaliação constante da qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado. Este trabalho poderá servir de subsídio para tomada de decisões na área de saúde pública, inclusive para órgãos reguladores. No mercado farmacêutico nacional é imprescindível desenvolver novos sistemas e métodos que visem preservar a forma de veiculação do fármaco e a otimização da terapêutica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Omari, M.M.; Abdelah, M.K.; Badwan, A.A.; Jaber, A.M. Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, England, v.25, p.893-902, 2001.

ANVISA. RE nº1, de 29 de julho de 2005. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, 2005.

Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 2ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 1998.

He, J.; Whelton, P.K. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med. Clin. North. Am.*, v.81, n.5, p.1077-1097, 1997.

Katzung, B.G. *Farmacologia básica e clínica*. 8 ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 2003.

ICH Q1 A (R). *U. S. Food and Drug Administration – Guidance for Industry Q1A Stability testing of news drugs substance and products*. Disponível em: <<http://www.acesdata.fda.gov/scripts/cder>>. Acesso em: agosto 2001.

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Farmacologia*. 3 ed. Rio de janeiro : Guanabara, 1997.

Stanisz, B. Evaluation of stability of enalapril maleate in solid phase. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Poland, v.31, p.375-380, 2003.

U.S. Pharmacopeia. The official compendia of standards. *The United States Pharmacopeial Convention*, Rockville, 2004.

FONTE DE FINANCIAMENTO – Capes - CNPq - FINEP

¹Aluna de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (UFG / UNB / UFMS). Faculdade de Farmácia - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, dmarcal@farmacia.ufg.br

⁶ Orientadora /Faculdade de Farmácia / UFG, eulima@farmacia.ufg.br