



## PERFIL DE ESTABILIDADE E LIODISPONIBILIDADE DOS COMPRIMIDOS DE MALEATO DE ENALAPRIL DE DIFERENTES ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

LIMA, Dione Marçal (PG) <sup>(1)</sup>; SANTOS, Leandro Dias (IC) <sup>(1)</sup>; LIMA, Eliana Martins (PQ) <sup>(1)</sup>.

(1) Faculdade de Farmácia . UFG. [dmarcal@farmacia.ufg.br](mailto:dmarcal@farmacia.ufg.br)

Palavras-chave: estabilidade, enalapril, diferentes especialidades.

### 1. INTRODUÇÃO

A estabilidade de uma formulação farmacêutica pode ser considerada um fator determinante para garantir a qualidade do medicamento e conseqüentemente a eficácia do tratamento. Vários fatores podem influenciar a estabilidade de um produto farmacêutico, entre eles o impacto da exposição do produto diante de variáveis ambientais e quantidade dos ingredientes de uma formulação (propriedades físico-químicas dos componentes ativos e inativos), tecnologia envolvida no processo de fabricação e as condições de transporte e estocagem do produto (MURTHY e GHEBRE-SELLASSIE, 1993).

O **enalapril**, fármaco alvo desse estudo, é um pró-fármaco após a administração oral, é rapidamente absorvido e, hidrolisado em seu metabólito ativo, o **enalaprilato**, um potente inibidor da ECA (STANISZ, 2003).

Vários estudos têm confirmado a eficácia terapêutica do enalapril no tratamento da hipertensão essencial e renovascular, bem como no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ESPINEL et al., 1990). No entanto, alguns estudos indicam que a estabilidade do maleato de enalapril pode ser afetada quando submetido a altas temperaturas e umidade (STANISZ, 2003). Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a estabilidade do maleato de enalapril em comprimidos de diferentes especialidades farmacêuticas, avaliando o seu teor de princípio ativo e sua liodisponibilidade.

### 2. MATERIAL E MÉTODO

Foram incluídos no estudo 9 (nove) especialidades farmacêuticas do fármaco maleato de enalapril 20 mg na forma de comprimidos foram utilizados no estudo de avaliação da estabilidade acelerada: medicamento Referência (denominado R); 4-Genéricos (denominados A, B, C e D) e 4-Similares (denominados A, B, E e F). Genéricos A e B e Similares A e B respectivamente pertencentes ao mesmo fabricante.

As amostras foram submetidas ao ensaio de estabilidade acelerada de acordo os parâmetros descritos na RDC Nº 1/2005 da ANVISA e o *Guideline on stability testing* [ICH Q1A(R2)], 2003. As amostras em sua embalagem primária foram armazenadas em estufa climatizadora sob 40°C±2°C/ 75%UR±5%. Nos tempos 0, 30, 90 e 180 dias do ensaio de estabilidade, amostras das diferentes especialidades foram retiradas da

estufa e analisadas quanto ao teor de princípio ativo utilizando metodologia de HPLC e submetidas ao teste de dissolução.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 mostra os valores da quantificação do enalapril obtida em todas as amostras incluídas nesse estudo nos diferentes tempos do ensaio de estabilidade acelerada. Na análise do teor de enalapril, foi detectada quantidade inadequada do fármaco em duas amostras já no tempo zero do ensaio de estabilidade (Genérico A e Similar A), e a formação progressiva de produtos de degradação do enalapril à medida que aumentava o tempo de exposição às condições forçadas de temperatura e umidade.

Ao final do ensaio de estabilidade acelerada, mais de 50% das especialidades farmacêuticas analisadas foram reprovadas de acordo com as especificações descritas na monografia do fármaco na USP (2004), onde a variação que pode ocorrer na quantidade de fármaco ativo em relação à quantidade discriminada na formulação não pode exceder a  $\pm 10\%$  em relação ao teor declarado pelo fabricante.

**Tabela 1** - Teor de enalapril (20 mg) detectado nas diferentes especialidades farmacêuticas no ensaio de estabilidade nos tempos (0, 30, 90 e 180 dias).

Amostras	Teor enalapril em mg (t=0)	Teor enalapril em mg (t=30)	Teor enalapril em mg (t=90)	Teor enalapril Em mg (t=180)
Referência	20,30	19,84	19,65	18,83
Genérico A	<b>17,03</b>	15,43	12,24	9,65
Genérico B	20,38	19,84	19,76	18,18
Genérico C	20,25	20,14	18,25	18,05
Genérico D	19,41	17,91	15,20	12,97
Similar A	<b>16,94</b>	15,52	11,74	8,39
Similar B	20,26	19,40	19,40	18,54
Similar E	18,73	17,20	15,99	15,03
Similar F	20,08	19,56	16,80	13,58

Valores calculados a partir da equação:  $Y = (- 7175,6058 + 2,49181E6) * X$  ( $R = 0,99979$ )

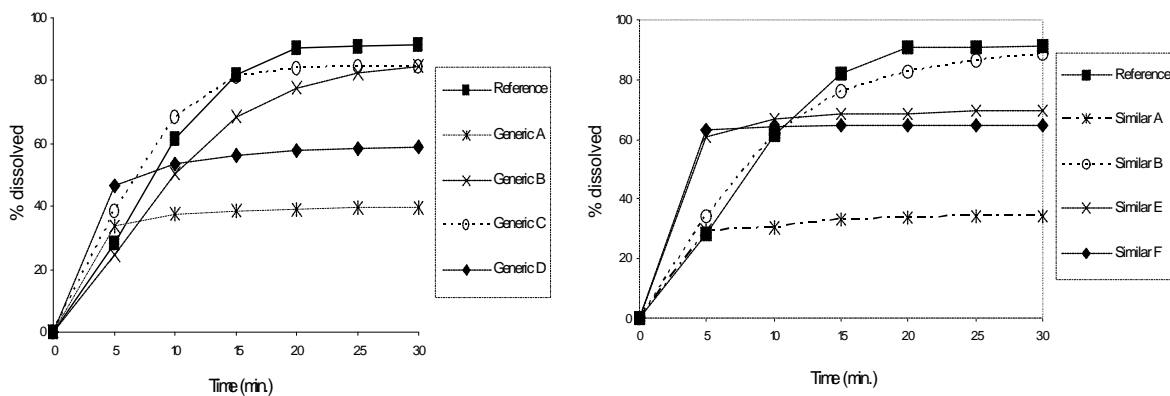
Avaliando os ensaios de dissolução, apenas quatro dos nove medicamentos inseridos no estudo apresentaram biodisponibilidade adequada após 180 dias de ensaio de estabilidade acelerada (Figura 1). As alterações observadas no perfil de dissolução do enalapril em alguns medicamentos analisados no estudo podem ser um indicativo de comprometimento da biodisponibilidade *in vivo*, podendo ocorrer prejuízos no sentido de se manter concentrações plasmáticas ideais, de acordo com a posologia recomendada. O teste de dissolução é considerado atualmente o método preditivo mais

sensível e confiável da disponibilidade do fármaco *in vivo*, para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral (MARCOLONGO, 2003).

Através do perfil de dissolução do fármaco também foi possível verificar que algumas amostras apresentaram rápida liberação inicial do fármaco de sua matriz, quando comparadas ao perfil de liberação contínua e gradual apresentada pelo medicamento referência. Possivelmente essas diferenças detectadas no perfil de dissolução sejam resultado de diferenças na natureza e proporção dos excipientes utilizados no processo farmacotécnico desses produtos. Uma vez que, ao se criar uma formulação de medicamento similar a um produto referência, a formulação deve conter mesmo princípio ativo, concentração, mesma forma farmacêutica, mas pode apresentar diferentes excipientes (MARCOLONGO, 2003).

#### 4. CONCLUSÕES

A constatação de que o maleato de enalapril possa ser facilmente degradado em condições ambientais pouco adversas foi comprovada através da verificação do teor inadequado de enalapril e pelas alterações detectadas em relação a liodisponibilidade de algumas das especialidades analisadas.



**Figura 1.** Comparação do perfil de dissolução entre o medicamento Referência e os medicamentos Genéricos testados (A) e o medicamento Referência e os medicamentos Similares testados (B) após 180 dias de ensaio de estabilidade acelerada.

O resultado da estabilidade da dissolução de um produto farmacêutico de uso oral durante sua estocagem é diretamente relacionado à qualidade e quantidade dos componentes de sua formulação (MURTHY e GHEBRE-SELLASSIE, 1993). Relatos encontrados na literatura mostram que, dois produtos idênticos ou equivalentes do mesmo fármaco, na mesma concentração e forma farmacêutica, mas diferindo quanto às matérias-primas usadas na formulação ou na tecnologia de produção, podem mostrar variações amplas em relação ao perfil de liberação do fármaco e conseqüentemente sua biodisponibilidade (OLIVEIRA, 2006).

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil, Resolução nº 1 da ANVISA de 29 de julho de 2005. Revoga a Resolução . RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 e Dispõe sobre o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, DF, 30 de jul. 2005.

ESPINEL, C. H.; WILLIAMS, J. L.; COUGHLIN, S. S. Enalapril and lisinopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Clinical Therapeutics*. v.12, p.181-190, 1990.

ICH Q1 A (R2). U. S. Food and Drug Administration . Guidance for Industry Q1A Stability testing of new drugs substance and products. disponível em:<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder>>. Acesso em: agosto 2003.

MARCOLONGO, R. *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*. Dissertação. Universidade de São Paulo 2003; 127p.

MURTHY, K. S.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.82, p. 113-126, 1993.

OLIVEIRA, R. B. *Influência de matrizes plásticas, hidrofílicas, hidrofóbicas e do revestimento com HPMC na estabilidade e dissolução de comprimidos de enalapril*. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2006; 161f.

STANISZ, B. Evaluation of stability of enalapril maleate in solid phase. *Journal Pharmaceutical Biomedical Analysis*. v. 31, p. 375-380, 2003.

USP XXVII. The official compendia of standards. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention; 2004.

---