

# ESTUDOS CINÉTICOS DE FOTODEGRADAÇÃO DO MALEATO DE ENALAPRIL POR ESPECTROSCOPIA DE FTIR

Daniel Moreno Garcia<sup>1</sup>; Antonio Carlos Fávero Caires<sup>2</sup>

Estudante do Curso de Ciências Biológicas; e-mail: danielm-g@hotmail.com <sup>1</sup>  
Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: caires@umc.br <sup>2</sup>

**Área do Conhecimento: Espectroscopia**

**Palavras-chave: Maleato de enalapril; FTIR; fotodegradação; ECA**

## INTRODUÇÃO

Maleato de enalapril é uma pró-droga inibidora da enzima conversora de angiotensina (ECA), de fórmula molecular  $C_{20}H_{28}N_2O_5, C_4H_4O_4$  e peso molecular 492,5. Atua reduzindo a pressão sanguínea e produzindo efeitos hemodinâmicos benéficos em pacientes com falência cardíaca congestiva principalmente pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A clivagem da angiotensina I em angiotensina II é inibida. Esta possui ação vasoconstritora que estimula a secreção de aldosterona e hormônio antidiurético. (Munson, 1996; McEvoy, 1999).

Possui uma pequena atividade farmacológica até ser hidrolisado no fígado à enalaprilato inibidor ativo da ECA. É comercialmente disponível como maleato de enalapril e difere estruturalmente do enalaprilato pela presença de um grupo etoxicarbonil ao invés de um grupo carboxílico na posição 1 da 1-alanil-1-prolina. Estas modificações estruturais resultam em aumento da absorção gastrointestinal do enalapril comparado ao enalaprilato o qual é fracamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Administrado sob a forma do sal maleato aumenta-se a biodisponibilidade sistêmica do enalaprilato, inibidor ativo da ECA, que é fracamente absorvido em humanos em razão de sua alta polaridade.

Como já vem sendo descrito na literatura por muitos autores e publicado recentemente, em 2008 por Bhardwaj *et al.*, o maleato de enalapril é uma droga muito fotossensível, onde qualquer variação de temperatura, umidade, luz e calor, induzem sua degradação em três fotoprodutos primários sendo um deles o próprio principio ativo, o enalaprilato e em outros dois fotoprodutos secundários. Devido à grande importância de se conhecer e verificar possíveis alterações e suas influências no processo de assimilação e absorção pelo corpo muitos métodos analíticos já foram propostos para o estudo da degradação desta droga anti-hipertensiva, como Espectroscopia de RMN, HPLC, microscopia e isoterma, FT-IR e Espectrofluorimetria, humano.

## OBJETIVOS

Tivemos como objetivo investigar por Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho o processo cinético de degradação do maleato de enalapril, comparando os principais fármacos comercializados no Brasil, considerando suas várias origens de procedência e de industrialização. A técnica analítica proposta é rápida, barata e eficiente para o controle de confiabilidade e segurança nas formulações que se utilizam desta droga.

## METODOLOGIA

O maleato de enalapril utilizado para este estudo foi obtido através de quatro diferentes medicamentos genéricos comercializados no Brasil, utilizando como padrão o maleato

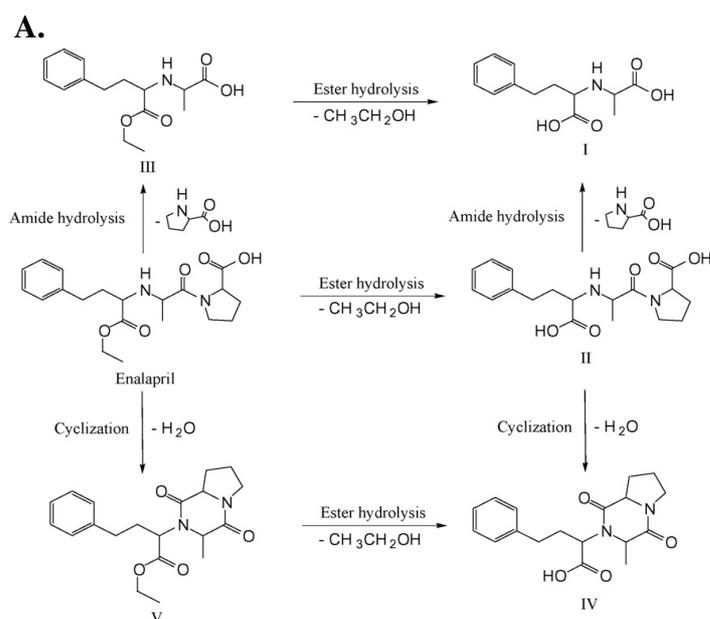
de enalapril (CAS No. 76095-16-4) adquirido da Sigma Aldrich (pureza  $\geq 98\%$ ). Todos os reagentes utilizados possuem o maior grau de pureza disponível comercialmente e a água utilizada para o preparo das soluções é bidestilada e purificada pelo sistema Milli-Q.

**Estudo de Espectrometria de FTIR:** As amostras comerciais e padrão do fármaco foram pulverizadas e pesadas, retirando uma amostra proporcional ao seu peso em gramas do material pulverizado, contendo o equivalente a 0,5 mg de maleato de enalapril e foram seladas com uma prensa hidráulica em pastilhas de KBr.

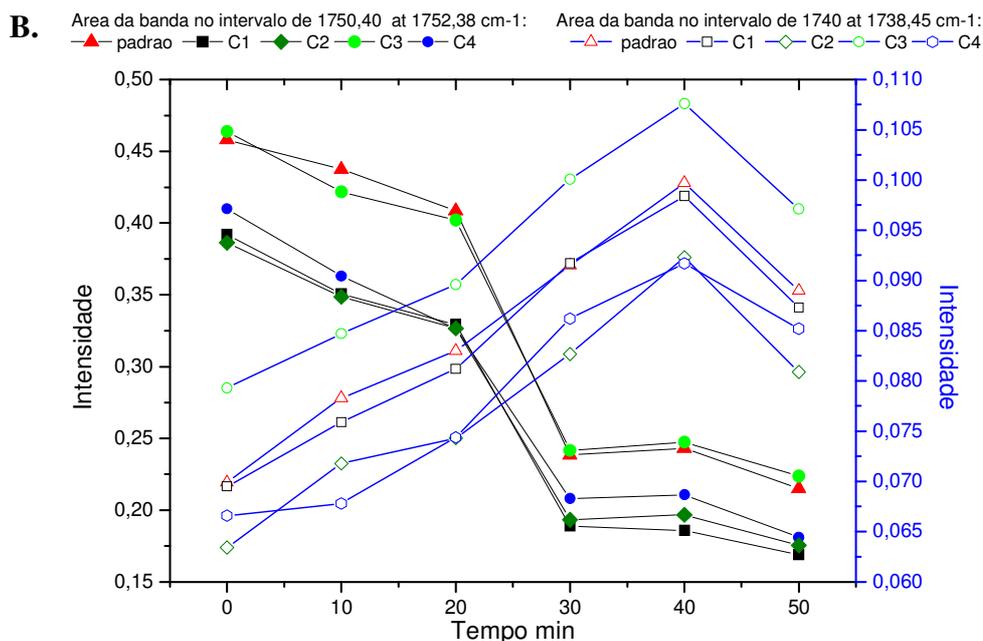
As pastilhas foram submetidas à radiação ultravioleta (365nm) durante 60, onde a cada 10 minutos de exposição, foram retirados espectros da amostra utilizando para isso, um Espectrofotômetro de Infravermelho Perkin Elmer modelo spectrum 100. Para cada espectro foram realizadas 128 varreduras, sendo que a combinação de todas as varreduras resulta em um espectro médio, representativo da amostra analisada que foi registrado na faixa espectral de 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ , com uma resolução de  $1\text{ cm}^{-1}$ . Devido à utilização de excipientes para a vinculação e confecção da droga em comprimidos foi necessário que os espectros obtidos das amostras comerciais fossem subtraídos do espectro da amostra padrão, a fim de obter a medida da absorção apenas do maleato de enalapril. Logo após os espectros foram submetidos ao método de deconvolução de Fourier, o qual tem como finalidade reduzir a largura das bandas dos espectros sem distorcer suas áreas relativas, proporcionando assim uma melhor análise das bandas de absorção em  $1751$  e  $1738\text{ cm}^{-1}$  atribuídas respectivamente ao estiramento carbonila do grupamento éster da molécula intacta do maleato de enalapril e do seu produto degradado a dicetopiperazina, utilizando para isso  $\Gamma = 3\%$  e  $\text{Lenght} = 63\%$  como parâmetros de deconvolução.

Por fim, as áreas relacionadas às bandas  $1751$  e  $1738\text{ cm}^{-1}$  foram calculadas dentro os intervalos de  $1750,40$  a  $1752,38\text{ cm}^{-1}$  e  $1740$  a  $1738,45\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, para cada espectro obtido.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO



**Fig1: A.** Rota de formação dos produtos de degradação I-V para o enalapril (Bhardwaj, *et.al* ., 2008). **B:** Curvas relacionadas com a mudança nas intensidades das áreas das bandas de absorção em  $1751$  e  $1738\text{ cm}^{-1}$  mensuradas nos intervalos de  $1750,40$ - $1752\text{ cm}^{-1}$  e  $1740$ - $1738,45\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, em função do tempo, para as amostras dos produtos comerciais (C1, C2, C3, C4) e padrão após irradiação ultravioleta.



De acordo com esquema representado pela fig.1:A., o enalapril exhibe três simultâneas rotas de degradação, as quais geram três fotoprodutos primários: fotoproduto V (Dicetopiperazina, DKP), fotoproduto II e o fotoproduto III (enalaprilato, droga ativa.). Enalapril pode ser identificado pela banda de absorção na região de 1751 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento carbonila de seu grupamento éster, que ao ser hidrolisado gera o fotoproduto II. Já a Dicetopiperazina (DKP) pode ser identificada pela banda de absorção na região de 1738 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento da mesma carbonila do grupamento éster presente no enalapril, que devido a mudanças conformacionais promovidas pela formação por hidrólise de uma dicetopiperazina (não presente no fotoproduto III), causa o deslocamento de sua banda de absorção para essa região.

A fotoquímica do enalapril foi acompanhada pela mudança na intensidade das bandas nas regiões de 1751 cm<sup>-1</sup> e 1738 cm<sup>-1</sup> (Fig.1B). O decaimento da banda na região de 1751 cm<sup>-1</sup> foi acompanhado durante 50 minutos, exibindo como demonstrado pela figura 1B, duas etapas com duas rampas de decomposição cada uma. Na primeira etapa, a banda apresenta um leve decaimento durante 20 minutos seguido de um decaimento brusco durante 10 minutos. Na segunda etapa, a intensidade desta banda em 1751 cm<sup>-1</sup> se mantém praticamente estável durante 10 minutos onde após 40 minutos de irradiação sofre um significativo decaimento (Fig.1B). Simultaneamente, a intensidade da área respectiva a banda de absorção na região de 1738 cm<sup>-1</sup>, aumenta linearmente durante 40 minutos onde ocorre um brusco decaimento, como demonstrado através da figura 1.

Estes resultados podem ser racionalizados considerando que durante os primeiros 20 minutos de irradiação, a perda da contribuição do grupamento éster respectivo ao enalapril (banda em 1751 cm<sup>-1</sup>), devida a formação da DKP e do fotoproduto II é substituída por uma contribuição mais alta do potoproduto III, este que exhibe um grupamento éster com estrutura similar a do encontrado no enalapril (Fig.1A). Então, o primeiro decaimento deveria corresponder à formação do potoproduto secundário I (Fig.1A). Após 40 minutos de irradiação, o concomitante decaimento das bandas 1751 e 1738 cm<sup>-1</sup> sugerem um início de degradação da dicetopiperazina para um secundário fotoproduto que segundo o esquema proposto por Bhardwaj em 2008 seria o fotoprotuto IV.

## **CONCLUSÕES**

Foi encontrada uma significativa heterogeneidade nos perfis cinéticos de degradação das amostras comerciais analisadas, sendo assim um alerta para o risco da perda do princípio ativo desta droga promovida pela manipulação e estoque do enalapril. Os resultados corroboram que a espectroscopia de FTIR é uma técnica simples rápida e eficiente para estudos cinéticos de estabilidade e qualidade de drogas.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BHARDWAJ, S. P.; Singh, Saranjit. Study of forced degradation behavior of enalapril maleate by LC and LC-MS and development of a validated stability-indicating assay method (2008). *Jornal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, V.46, 113-120

Munson, P. L. *Principles of Pharmacology – Basic concepts & Clinical Applications*. Chapman & Hall, New York, 1996.

MCEVOY, G.K. *AHFS Drug information 1999*. 40th Edition Revised American Society of Health-System Pharmacists, February, 1999.

OLIVA, M. L.; Sombra, L. L.; Olsina, R. A. e Masi, A. N. A New Florescent Assay for Enalapril Maleate (2005). *Jornal of Fluorescence*, V.15 (5), 723-728.