

Análise comparativa do maleato de enalapril 5 mg: referência *versus* genérico, similar e magistral

Comparative analysis of enalapril maleate 5 mg: reference *versus* generic, similar and manipulated

Ana Cristina Sousa Gramosa Vilarinho¹, Camila Bezerra Melo Figueirêdo², Lariza Darlene Santos Alves¹, Monica Felts de La Roca Soares¹

¹Programa de pós graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

²Departamento de ciências farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

* Correspondência:

E-mail: mfs.ufpe@gmail.com

RESUMO

Maleato de enalapril é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica, a qual é um grave problema mundial. Para avaliar a qualidade dos medicamentos utilizando tal fármaco, esta pesquisa visou analisar comprimidos de maleato de enalapril na dosagem 5 mg dos medicamentos genérico, similar e magistral em relação ao medicamento referência. Foram realizadas a determinação do peso médio, determinação da resistência mecânica, desintegração, uniformidade de conteúdo e dissolução, de acordo com compêndios oficiais. Com base nas respostas obtidas por meio dos ensaios preconizados em farmacopeia, o medicamento manipulado mostrou-se fora dos padrões estabelecidos com um teor de 137 %, ao contrário dos demais. Já em legislação relacionada à equivalência farmacêutica tanto o medicamento genérico como o manipulado estavam fora do especificado. Com base nisto, o medicamento similar foi o único aprovado nas metodologias utilizadas por ambos compêndios oficiais.

Palavras-chave: medicamentos; controle de qualidade; dissolução.

ABSTRACT

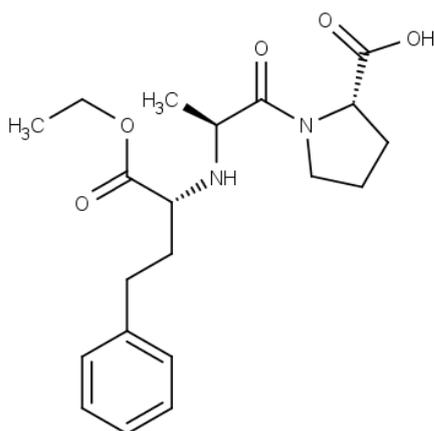
Enalapril maleate is one of the most used drugs to treatment to systemic arterial hypertension which is a serious global problem. To evaluate the quality of medicines using such drug, this search aimed analyzing tablets of enalapril maleate in dosage of 5 mg generic, manipulated and similar drugs compared to reference medicine. The determination of average weight, mechanical strength, desintegration, dissolution and content uniformity were performed according to official compendia. Based on the responses obtained through the tests advocated in pharmacopoeia, manipulated drugs showed up out of established patterns with a content of 137%, unlike the others. Already on legislation related to pharmaceutical equivalence, as the generic as manipulated drug were outside the specified. So, the similar medicine was the only accredited in the methodologies used by both official compendia.

Keywords: medicines; quality control; dissolution.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é um grave problema de saúde no Brasil e no mundo. Ela é uma doença comum com uma grande variedade de causas, por isso apresenta alta morbidade e mortalidade, além disso, os custos com tratamentos medicamentosos são elevados (SANTIAGO et al., 2014). A redução do número de néfrons, a ativação do sistema renina-angiotensina, e o estresse oxidativo são potenciais mediadores da hipertensão na idade adulta (WU et al., 2014), se tornando um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Basicamente, há duas abordagens terapêuticas para a hipertensão arterial: o tratamento baseado em modificações do estilo de vida (perda de peso, incentivo às atividades físicas, alimentação saudável, etc.) e no tratamento medicamentoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Dentre esses, o maleato de enalapril (Figura 1) é amplamente utilizado, sendo o 5º medicamento mais vendidos nas Farmácias Populares do Brasil (BRASILSUS, 2010).

Figura 1. Estrutura química do enalapril.



Este medicamento encontra-se disponível comercialmente nas formas de comprimido e cápsula, fato este que corrobora com a necessidade de avaliação comparativa destes. Nos Estados Unidos da América a agência reguladora, a *Food and Drug Administration* (FDA), autoriza a intercambialidade entre formas farmacêuticas distintas, ou seja, um comprimido pode ser intercambiado por uma cápsula. Já no Brasil a agência reguladora, a ANVISA, não autoriza tal prática. Nesse sentido, a realização dos estudos de equivalência farmacêutica possibilita analisar a equivalência entre a qualidade

estabelecida para os produtos, e consequentemente a possibilidade de intercambialidade (PIANETTI et al., 2009).

A obrigatoriedade desse estudo surgiu através da Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999, que determina que para um medicamento genérico a necessidade de comprovação da sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento de referência. Paralelamente, em relação ao medicamento similar, de acordo com a RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, após 1º de dezembro de 2004 todos os medicamentos foram obrigados a apresentar equivalência farmacêutica e, até 2014, todos devem apresentar também o teste de bioequivalência. Para o estudo de equivalência farmacêutica, o medicamento teste e referência devem cumprir em sua totalidade, com os requisitos da monografia individual da monografia farmacopeica do produto (BRASIL, 2010).

Diante do exposto e da atual demanda da manipulação desse medicamento em farmácias magistrais, esta pesquisa teve como objetivo avaliar a qualidade das diferentes categorias de produtos farmacêuticos a base do maleato de enalapril 5 mg, incluindo os medicamentos industrializados genérico, similar, além do medicamento magistral, comparando-os ao de referência.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais e equipamentos

As análises foram realizadas com quatro categorias de produtos a base do maleato de enalapril 5 mg, designadas como Rf (referência - L. LK004), Gn (genérico - L. 11051944), Si (similar - L. 83800211) e Mg (magistral - n. 004). Selecionou-se o medicamento Rf por meio de consulta no sítio eletrônico da ANVISA; as marcas dos medicamentos Gn e Si foram selecionadas aleatoriamente; e, por fim, o comprimido Mg foi cedida por uma Farmácia de Manipulação da cidade de Teresina (PI – Brasil). Foram utilizadas vidrarias calibradas, além de solventes e reagentes de grau analítico.

As análises foram realizadas utilizando balança analítica (Chio®, modelo JK-200), espectrofotômetro UV-Vis (Varian®, modelo Cary 30), friabilômetro (Nova ética®, modelo 300-1), durômetro (marca Nova Ética®, modelo 298), desintegrador (Nova Ética®, modelo 301-3AC), dissolutor (Nova Ética®, modelo 299/6) e agitador vortex (Biomixer®, modelo QL-901).

Métodos

Validação da metodologia analítica para determinação de enalapril por meio de espectroscopia de adsorção ultravioleta

Os métodos foram avaliados quanto aos parâmetros de linearidade, exatidão, precisão, especificidade, intervalo e robustez. A curva de calibração foi preparada a partir de uma solução estoque de 55 µg/mL de maleato de enalapril em tampão fosfato pH 6,8, obtendo-se as seguintes concentrações: 4,4, 4,95, 5,5, 6,05 e 6,6 µg/mL. Estas curvas foram feitas em triplicata e analisadas em espectrofotômetro UV-Vis em 215 nm, conforme observado em análise de varredura.

Avaliação Comparativa

Para a avaliação comparativa entre os tipos de medicamentos Gn, Si e Mg em relação ao Rf, realizou-se as seguintes análises, de acordo com Farmacopéia Brasileira (2010):

Determinação do Peso Médio

Foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada uma das categorias analisadas (Rf, Gn, Si, Mg). Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora dos limites especificados ($\pm 10,0\%$), porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Determinação da Resistência Mecânica

Teste de Friabilidade

Para determinar a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica, pesou-se 20 unidades de cada categoria e, utilizando o friabilômetro, as amostras foram submetidas à velocidade de 25 rpm/min durante 4 minutos. Após, foram retirados os resíduos de pó da superfície dos comprimidos e estes foram novamente pesados.

Teste de Dureza

A fim de estabelecer a resistência mecânica dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura, 10 unidades de cada categoria foram individualmente analisadas em durômetro, o qual mediu a força aplicada diametralmente.

Desintegração

O teste foi realizado com 6 comprimidos de cada categoria, inserindo-os em seis tubos do desintegrador, mantido com água purificada

à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão. A partir de então, foi observado o tempo total de desintegração dos comprimidos

Uniformidade de Conteúdo

Foram inicialmente analisados 10 comprimidos de cada categoria, individualmente. Cada um deles foi transferido para balão volumétrico de 50 mL com tampão fosfato pH 2,2, obtendo uma solução a 0,1 mg/mL. As amostras foram deixadas no vortex até desintegração total do comprimido. Depois, as amostras foram agitadas mecanicamente por 30 min e, em seguida, filtradas, desprezando os primeiros 5 mL. O mesmo procedimento foi adotado para a obtenção da solução maleato de enalapril a 0,1 mg/mL.

Dissolução

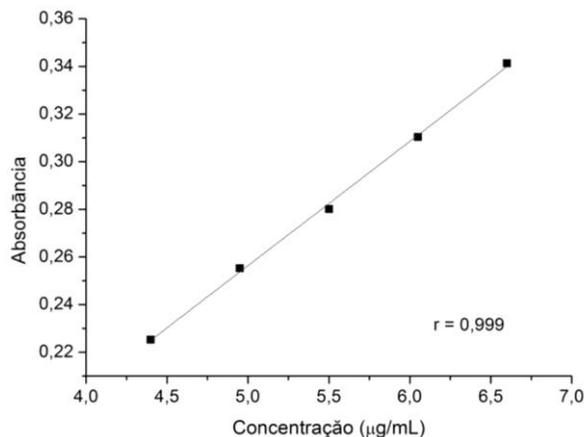
Para avaliar as características de liberação do fármaco, o ensaio de dissolução foi conduzido com 12 comprimidos de cada categoria, com dissolutor contendo 900 mL de tampão fosfato pH 6,8 como meio de dissolução. A cuba foi mantida à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, com o aparato pá (Aparato 2) e velocidade de agitação de 50 rpm. As coletas foram realizadas nos tempos 10, 15, 20, 30 e 45 min. Por fim, as amostras foram imediatamente filtradas e analisadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação à validação do método de quantificação do enalapril, este se mostrou exato, preciso, específico e robusto em tampão fosfato pH 6,8 utilizando o comprimento de onda de 215 nm, determinado pela análise de varredura. O método apresentou linearidade, com um coeficiente de correlação (r) de 0,999, de acordo com Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

Em relação à determinação do peso médio, os comprimidos de todos os medicamentos analisados estavam de acordo com o estabelecido no compêndio oficial utilizado, estando com variação $\leq 10\%$, onde o Rf foi menos variável que os demais. Em relação à friabilidade, os mesmos, também, ficaram dentro do estabelecido, com perda de massa inferior $\leq 1,5\%$. Neste caso, nota-se que o Gn apresentou comprimidos mais friáveis corroborando com a dureza obtida de 3,95, a menor entre os medicamentos analisados, ao contrário do medicamento Mg que foi mais resistente à quebra (Tabela 1).

Figura 2. Linearidade do maleato de enalapril em tampão fosfato pH 6,8 a 215 nm.



Legenda: coeficiente de correlação (r).

Tabela 1. Análise da variação do peso médio, friabilidade e dureza das classes de medicamentos avaliadas.

Classe	Varição do peso médio (%)	Friabilidade (%)	Dureza (Kgf)	Desintegração (min)
Rf	± 0,91	0,25	7,2	3,1
Gn	± 4,24	0,99	3,9	7,5
Si	± 2,42	0,00	7,9	0,2
Mg	± 1,63	0,06	10,5	3,3

Em relação à desintegração, todos os medicamentos apresentaram desintegração total em menos de 30 min, como estabelecido (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Nota-se que o medicamento Gn, que apresentou maior sensibilidade a choques mecânicos, apresentou maior tempo de desintegração (7,5 min). Já o Si foi o de desintegração mais rápida (0,2), seguido do Mg e Rf, que se desintegraram em 3,3 min e 3,1 min, respectivamente (Tabela 1). As diferenças observadas nesta análise podem estar relacionadas com os excipientes utilizados e com as técnicas de produção selecionadas pelos fabricantes.

De acordo com a monografia do maleato de enalapril, o teor deve estar entre 90 % e 110 % da quantidade declarada (4,5 a 5,5 mg/comprimido) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Com relação à tabela 2, observa-se que apenas o medicamento magistral se mostrou fora das especificações, apresentando teor superior ao exigido, podendo potencializar os riscos à saúde do paciente, incluindo seus efeitos adversos (Tabela 2).

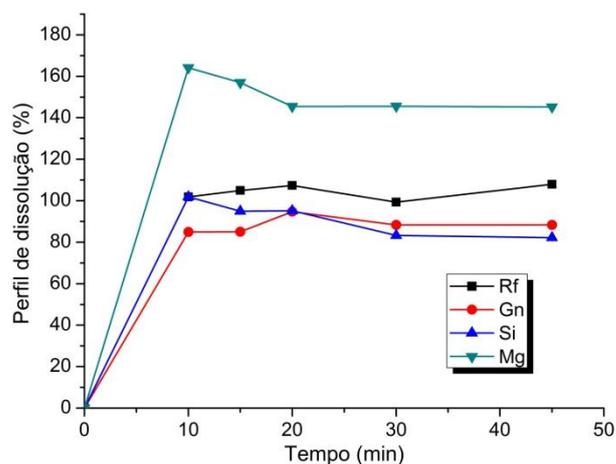
Tabela 2. Resultados da análise do teor dos comprimidos de maleato de enalapril 5 mg.

Medicamento	Teor (%)	Dosagem (mg/comprimido)
Rf	90,40	4,52
Gn	95,11	4,76
Si	94,80	4,74
Mg	137,44	6,87

Assim, verifica-se a importância do teste de teor em identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração de princípio ativo indicada na fórmula. A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente. Por outro lado, o medicamento com um teor de princípio ativo abaixo da concentração indicada resultará em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do paciente (PEIXOTO et al., 2005).

Em relação ao perfil de dissolução, é estabelecido que os comprimidos devem apresentar não menos que 80% da quantidade declarada (Q) dissolvida em 30 min (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). De acordo com o perfil de dissolução demonstrado na figura 1, observou-se que em 10 min todo o fármaco se dissolveu e, assim, em relação a esse parâmetro todas as categorias avaliadas se mostraram em conformidade com o especificado.

Figura 3. Perfil de dissolução dos medicamentos Gn, Si, Mg e Rf.



No entanto, ao analisar o perfil gerado pelo medicamento Mg, nota-se que a porcentagem dissolvida é superior às demais apresentando, em 30 min, 145 % de fármaco

dissolvido no meio. Este fato corrobora com o teor deste medicamento, o qual se encontra acima do limite permitido.

A Farmacopéia Brasileira (2010) institui ainda que, se cada unidade de comprimido, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Mas se a média de doze unidades testadas é maior ou igual a Q , e se nenhuma unidade testada apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Como foi feita a dissolução com 12 comprimidos, priorizou-se a segunda especificação. Na figura 2, observa-se que ao final da dissolução todos se mostraram em conformidade com o especificado.

Porém, segundo a Resolução RDC nº 31/2010 (ANVISA), deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos medicamentos por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15, 20 e 30 min. Em relação ao coeficiente de variação (CV) no ponto 15 min, este não pode exceder 10% (BRASIL, 2010). De acordo com a tabela 3, observa-se que os medicamentos Mg e Gn apresentaram CV fora da especificação.

Tabela 3. Variação dos medicamentos Gn, Si e Mg no tempo 15 min, em relação ao medicamento Rf.

Classe de Medicamento	CV (%)
Gn	14,88
Si	7,07
Mg	29,77

Dessa forma, os medicamentos Gn e o Mg estão dentro dos critérios de qualidade no que diz respeito a Q dissolvida em 30 min, porém eles não seriam intercambiáveis com o Rf, visto que o CV% no perfil de dissolução foi maior do que o estabelecido na resolução.

CONCLUSÃO

Com base no exposto, em relação aos parâmetros propostos pela Farmacopeia Brasileira, o medicamento manipulado apresentaria riscos ao paciente, visto que, a dosagem presente nele foi bem superior ao medicamento referência. Já os medicamentos genérico e similar estavam em conformidade com o compêndio oficial. No entanto, quando se considera legislação vigente sobre equivalência farmacêutica, além do manipulado, o genérico também não se enquadraria nos parâmetros exigidos por ele. Sendo assim, apenas a marca do medicamento similar utilizado foi mais fidedigna ao medicamento referência. Os

resultados desse estudo podem estar apoiados nos diferentes processos de fabricação deste medicamento ou mesmo na natureza dos excipientes que compõe a formulação. Estes dados, juntamente com as diferentes características físicas e físico-químicas do fármaco oriundo de diversos fornecedores, contribuem para gerar diferenças nos testes de equivalência farmacêutica e nos resultados de biodisponibilidade que, no caso dos genéricos, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Resolução nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe Sobre a Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 12 ago. 2010;

BRASIL. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 02 jun. 2003;

BRASILSUS. Farmácia Popular do Brasil cumpre sua meta de acessibilidade a medicamentos, 2010. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br>>. Acesso em: 27 set. 2011, 18:30;

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010;

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Cadernos de Atenção Básica: Hipertensão Arterial Sistêmica. n 15. Brasília (DF), 2006;

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v. 16, n.13-14, 2005;

PIANETTI, G. A.; CÉSAR, I.C.; NOGUEIRA, F. H. A. Equivalência Farmacêutica de Medicamentos. In: STORPITIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN,C.; GAI, M. N. **Ciências Farmacêuticas:**

Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009;

SANTIAGO, L. M.; PEREIRA, C.; BOTAS, P.; SIMÕES, A. R.; CARVALHO, R.; PIMENTA, G.; NETO, G. Hypertensive patients in a general practice setting: Comparative analysis between controlled and uncontrolled hypertension. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 7-8, p. 419-424, 2014;

WU, T. H.; KUO, H. C.; LIN, I. C.; CHIEN, S. J.; HUANG, L. T.; TAIN, Y. L. Melatonin prevents neonatal dexamethasone induced programmed hypertension: Histone deacetylase inhibition. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 144, p. 253-259, 2014.