

Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina

Physico-chemical quality assessment of metformin hydrochloride tablets and capsules

MELO, C.C.; PEREIRA, D.B.S.; ANDRADE, V.F.*

Faculdades Santo Agostinho, Montes Claros/MG, Brasil

Autor Correspondente: *Valéria Farias Andrade

Rua Francisco Tajedor, 461- Planalto, CEP: 39404-669, Montes Claros/MG, Brasil | E-mail: valfarmaco@gmail.com |

Telefone: (38) 99123-6191

Recebido em 29/03/2019; Aceito em 05/04/2019

Resumo

No mercado brasileiro existe uma variedade de formulações de cloridrato de metformina, cada um apresentando características de qualidade fundamentadas em ensaios prévios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no entanto, esse grau de exigências não é o mesmo para todos os tipos de formulações. Além disso, existem algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada, quando comparados aos processos realizados pelas indústrias farmacêuticas. A realização do controle de qualidade é de extrema importância para que a segurança, eficácia e credibilidade dos medicamentos sejam asseguradas junto à população que irá consumi-los. Neste trabalho, objetivou-se avaliar a qualidade de formulações magistrais e industrializadas do cloridrato de metformina 850mg comercializadas em farmácias da cidade de Montes Claros – MG. No processo metodológico essas amostras foram submetidas aos seguintes testes: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e doseamento. Todos os testes físicos realizados cumpriram as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. O teste de doseamento para os comprimidos estavam dentro do especificado já para a amostra de cápsula foi abaixo do especificado. Sendo assim, mais estudos devem ser desenvolvidos em análises quantitativas, principalmente em farmácias magistrais para garantir a qualidade desse produto.

Palavras-chaves: Controle de Qualidade, Metformina, Montes Claros-MG.

Abstract

In the Brazilian market there are a variety of formulations of metformin hydrochloride, each presenting quality characteristics based on previous tests required by the National Health Surveillance Agency, however, this degree of requirements is not the same for all types of formulations. In addition, there are some technological and quality control limitations inherent to the custom production process, when compared to the processes performed by the pharmaceutical industries. The achievement of quality control is extremely important so that the safety, efficacy and credibility of the medicines are assured to the population that will consume them. The objective of this study was to evaluate the quality of metformin hydrochloride 850mg commercialized in pharmacies in the city of Montes Claros - MG. In the methodological process these samples were submitted to the following tests: average weight, friability, hardness, disintegration and dosing. All the physical tests performed complied with the specifications described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The dosing test for the tablets were within the specified range for the capsule sample was below specified. Therefore, more studies should be developed in quantitative analyzes, mainly in pharmacies to ensure the quality of this product.

Keywords: Quality Control, Metformin, Montes Claros-MG.



INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* é uma doença de fatores etiológicos múltiplos, identificada principalmente por uma diminuição ou ausência na produção de insulina pelas células *Betas das ilhotas* pancreáticas, podendo ser acompanhada pelo comprometimento da ação da mesma no organismo devido à diminuição da sensibilidade dos receptores celulares. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) inclui quatro classes clínicas: Diabetes *mellitus* tipo 1, Diabetes *mellitus* tipo 2, outros tipos específicos de Diabetes *mellitus* e Diabetes *mellitus* gestacional (PERES, 2013).

Para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 a metformina é um dos medicamentos mais indicados, faz parte da classe das biguanidas fruto de estudos dos efeitos da *Galega officinalis*. O seu uso é relatado desde a Idade Média para o tratamento da poliúria do diabetes apresentando grande eficiência e toxicidade baixa (NETO et al., 2015).

O cloridrato de metformina está disponível no mercado brasileiro na forma farmacêutica de comprimidos, nas concentrações de 500 mg, 850 mg e 1g/comprimido, mas também pode ser encontrada na forma farmacêutica de cápsulas, produzidas por farmácias de manipulação (LAPORTA et al., 2013).

Os comprimidos de referência são considerados como inovadores, investigados originalmente pelo laboratório fabricante, que apresentam em sua composição ao menos um fármaco ativo, sendo objeto de patente por parte da empresa ligada ao seu desenvolvimento. É registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, e sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (FREITAS et al., 2014).

As cápsulas gelatinosas duras são as formas farmacêuticas mais utilizadas nas farmácias de

manipulação devido a sua facilidade e versatilidade de produção, à fácil administração e aceitabilidade do paciente. De uma maneira geral, os medicamentos manipulados sofrem com algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada. É fundamental ressaltar que diferenças em relação às características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade e comprometer a intercambialidade (DEFÁVERI et al., 2012).

A avaliação da qualidade dos medicamentos é uma etapa imprescindível para que possa ocorrer a disponibilização dos mesmos para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade. Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como a utilização de matérias-primas e material de acondicionamento de má qualidade ou incompatíveis, a adoção de processos de fabricação inadequados, a inobservância das Boas Práticas de Fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar sua estabilidade (ABIDO; KNORST, 2014).

O controle de qualidade de medicamentos é essencial para garantir que um medicamento não trará prejuízos à saúde da população, pois se sabe que um mesmo fármaco produzido na mesma forma farmacêutica pode apresentar discrepâncias nas características físico-químicas quando comparadas com marcas diferentes, devido a diversos fatores como a qualidade das matérias-primas e métodos de produção (MESSA et al., 2014).

Alguns testes realizados pelo controle de qualidade durante o processo de produção são de suma importância como: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento (ANVISA, 2010).



Esses parâmetros devem ser garantidos durante a fabricação de seus produtos e as indústrias farmacêuticas necessitam cumprir as determinações impostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano e as farmácias de manipulação devem cumprir as normas impostas pela RDC 67/2007 que dispõe das análises de cápsulas manipuladas para garantia da qualidade (BRASIL, 2007; BRASIL, 2010).

Ambas as resoluções apresentam exigências mínimas a serem seguidas pelos estabelecimentos produtores, para que o medicamento seja comercializado com segurança. No entanto, quando se trata de medicamentos magistrais as exigências quanto ao controle de qualidade não são as mesmas que para os medicamentos industrializados (PERES, 2013).

A fim de contribuir com o aumento da garantia e segurança do Cloridrato de Metformina em suas formas farmacêuticas comercializadas: comprimido e cápsula manipulada, foram realizados testes físico-químicos para determinar a qualidade desses medicamentos.

METODOLOGIA

As análises físico-químicas dos comprimidos e cápsulas foram realizadas no laboratório de Controle de Qualidade das Faculdades Santo Agostinho – FASA e no laboratório da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, campus de Montes Claros. Para a realização dos testes foram utilizados comprimidos (referência) e cápsulas de 850mg de Cloridrato de Metformina. Todos os comprimidos utilizados foram de um mesmo laboratório e pertencente ao mesmo lote e todas as cápsulas foram obtidas de uma mesma Farmácia, de forma a evitar possíveis interferências inerentes ao processo produtivo.

Os ensaios realizados nos comprimidos foram: peso médio, friabilidade, dureza, doseamento e desintegração. Os ensaios realizados nas cápsulas foram: peso médio, doseamento e desintegração. Todos os métodos foram realizados em triplicata e de acordo com a Farmacopeia brasileira (ANVISA, 2010). Para esses ensaios foram utilizados os seguintes equipamentos: para peso médio a balança Shimadzu (modelo ATX 224), dureza o durômetro (marca: Ethick Technology, modelo 298 DGP), friabilidade o friabilômetro (marca: Ethick Technology, modelo:300-1), desintegração o desintegrador (marca: Ethick Technology, modelo: 301-1D), doseamento o espectrofotômetro (marca: Agilent Technologies, modelo: Cary 60 UV-Vis).

Foi elaborada uma curva de calibração, utilizando água purificada como solvente. A Curva Padrão foi obtida a partir da solução padrão com concentração de 2 mg/L. Foram transferidas diferentes alíquotas para balões volumétricos. O volume final dos balões volumétricos foi completado com o solvente (água purificada). A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 232 nm. As soluções feitas para a curva padrão estão descritas na Figura 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes físico-químicos são imprescindíveis para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos comprimidos e cápsulas magistrais, pois indicam se o produto foi produzido de forma adequada, com utilização da matéria-prima adequada nas quantidades ideais (TEIXEIRA et al., 2016).

O teste de peso médio tem por finalidade verificar se os comprimidos e cápsulas de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Constatando assim, a eficiência do processo de pesagem e de encapsulação. Este parâmetro está relacionado com o teor de substância ativa contida nas cápsulas e comprimidos, uma vez que, observada a diferença de peso entre os mesmos, não se pode

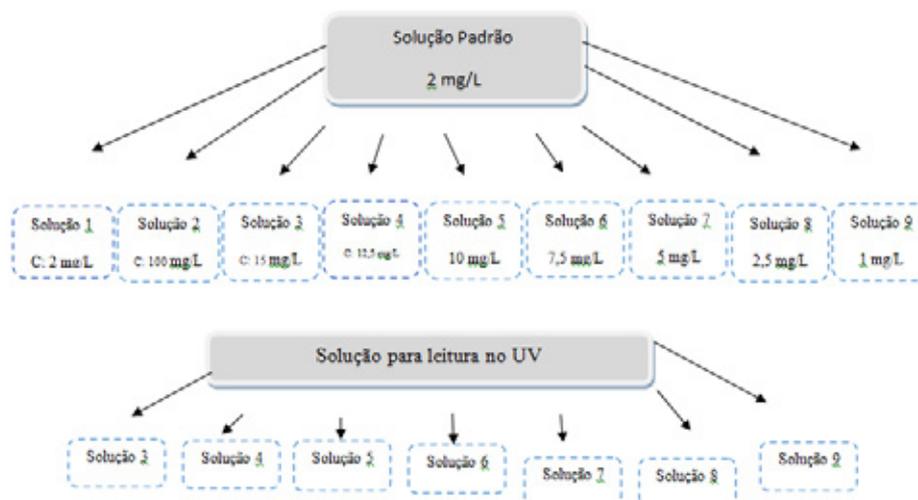


Figura 1. Diluições da curva padrão.

garantir que todos contêm o mesmo teor de princípio ativo, acarretando na perda da dosagem correta, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento (BARROS, 2013).

O limite de variação de peso aceitável para comprimidos acima de 250mg é de $\pm 5\%$ e para cápsulas com 300 mg ou mais é aceitável $\pm 7,5\%$ de variação (ANVISA, 2010).

A variação do peso médio inferior ou superior ao especificado pode interferir nas análises de doseamento e desintegração das cápsulas magistrais e nas análises de desintegração, doseamento, dureza e friabilidade do comprimido (ANVISA, 2010).

Os comprimidos e cápsulas magistrais analisados cumpriram o teste de peso médio, estando dentro dos limites especificados (Tabela 1). Pode-se observar que as cápsulas possuíam peso maior que os comprimidos, essa variação é aceitável uma vez que as cápsulas são realizadas manualmente (ALMEIDA e FILHO, 2010).

Os testes de friabilidade e dureza são bem semelhantes e ao mesmo tempo diferentes, pois o teste de friabilidade permite avaliar a resistência do comprimido ao desgaste, sendo um parâmetro de grande importância para a verificação da

perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos, o teste de dureza garante a integridade dos comprimidos permitindo que ele suporte os choques mecânicos nos processos de revestimento, drageamento, embalagem e transporte (BIANCHIN et al., 2010).

Uma friabilidade acima dos valores especificados pela farmacopéia brasileira 5ª ed e alterações no peso médio, pode acarretar perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento. Também podem interferir diretamente na aceitabilidade do tratamento pelo paciente que, devido à presença de alterações (rachaduras, esfarelamento), muitas vezes observadas pelo próprio paciente durante a administração do medicamento, o levam a desacreditar na eficiência destes, interrompendo o tratamento (BIANCHIN et al., 2010). Os testes de friabilidade e dureza dos comprimidos estão dentro do especificado pela Farmacopéia Brasileira (Tabela 1).

A desintegração é importante para avaliar se há excesso de compactação, quantidades inadequadas de agentes desintegrantes e escolha dos excipientes, ocorrendo por meio de pequenas partículas, que favorece a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Geralmente esse teste é útil como

instrumento de controle da qualidade das formas farmacêuticas convencionais, onde permite verificar se os comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira, para comprimido 30 minutos e cápsulas 45 minutos (BARROS, 2013). Neste trabalho para o ensaio de desintegração, tanto os comprimidos quanto as cápsulas estavam dentro do especificado (ANVISA, 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. Testes de controle de qualidade de Cloridrato de Metformina em duas formas farmacêuticas diferentes

Testes	Comprimidos (Referência)	Cápsulas (Magistral)
Peso Médio	902,63 mg	955,38 mg
Desintegração	8,26 min	10,95 min
Friabilidade	0,073 %	—
Dureza	114,11 N	—

A curva padrão do cloridrato de metformina teve como objetivo avaliar a linearidade dos métodos e a faixa de concentração de leitura espectrofotométrica em UV. A avaliação da linearidade de um método

analítico é fundamental para a garantia de obtenção de resultados seguros e confiáveis na determinação do teor de fármacos em produtos farmacêuticos. O coeficiente de correlação é definido como medida da intensidade ou do grau de associação entre as amostras analisadas. O coeficiente de correlação é definido como medida da intensidade ou do grau de associação entre as amostras analisadas (BARROS, 2013).

Os resultados referentes ao desenvolvimento da curva de calibração do Cloridrato de Metformina utilizando água purificada como solvente, na faixa de 1,0 mg/L a 15,0 mg/L, pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 232 nm, apresentaram valores próximos à unidade, o valor de R² próximo de 1, indicativo de linearidade do ensaio nas concentrações estudadas (Figura 2).

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Onde efeitos relativos

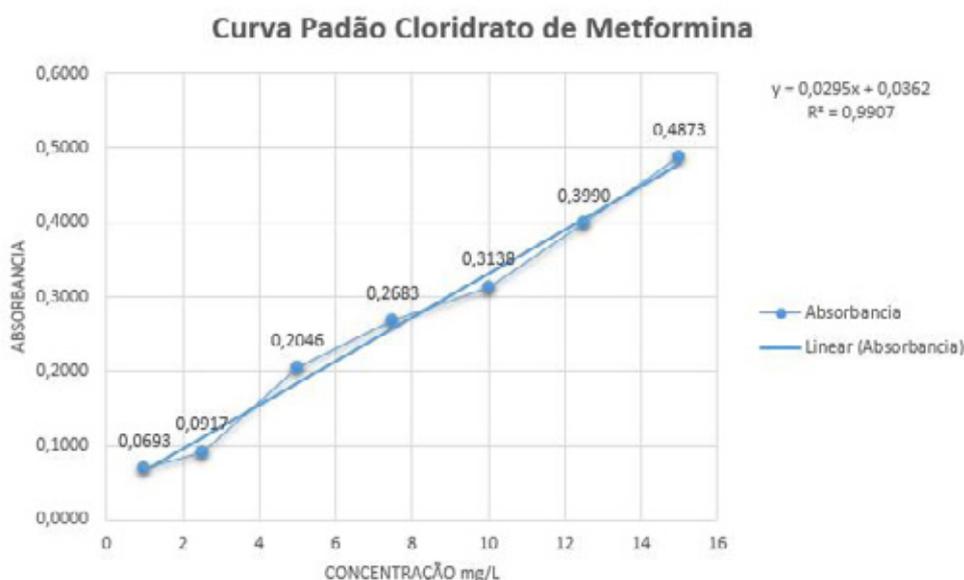


Figura 2: Curva Padrão de Cloridrato de Metformina

sobre dosagem ou sub-dosagem do fármaco pode causar efeitos adversos da toxicidade e ineficácia terapêutica ao paciente que já se encontra debilitado (BARROS, 2013).

Observando a Tabela 2, é possível notar que os teores de cloridrato de metformina encontrados nas cápsulas manipuladas estão abaixo daqueles preconizados pela Farmacopeia Brasileira, que são de 95% a 105%, mostrando a reprovação das amostras nesse critério, uma vez que isso pode ser devido à uniformidade da dose, pelo fato das cápsulas serem preenchidas manualmente (ALMEIDA, FILHO, 2010). Já os comprimidos (referência) apresentaram o teor dentro do especificado (ANVISA, 2010).

A literatura internacional aponta duas categorias de medicamentos de baixa qualidade: “counterfeit drug” e “substandard drug”. Enquanto a primeira refere-se a erros deliberados ou fraude nos excipientes/fármacos utilizados, a segunda abrange os desvios de qualidade sem dolo proposital, não apresentando a qualidade especificada para o produto. O problema encontrado no presente trabalho, em relação às cápsulas, pode se enquadrar na segunda categoria de medicamentos, correspondendo a desvios da qualidade não proposital (BIANCHIN et al., 2010).

Como o resultado obtido estava próximo ao limite mínimo de aceitação, há a possibilidade de que o desvio da qualidade possa estar sendo ocasionado pelo uso de fármacos de má qualidade ou pela degradação do mesmo. No entanto, este fato também remete à dúvida de que o fabricante poderia propositalmente estar utilizando fármacos em quantidades inferiores a dose declarada, porém próximas ao limite de aceitação, com o intuito de reduzir o custo de fabricação e poder oferecer um produto com custos menores em um processo onde o critério de aquisição é o menor preço (BIANCHIN et al., 2010).

Tabela 2. Determinação do teor de Cloridrato de Metformina 850 mg das cápsulas (magistrais) e comprimidos (referencia).

Amostras	Absorbância Média	Concentração (mg/L)	Teor do Cloridrato de Metformina (%)
Padrão	0,7410	23,9	----
Comprimido (Referência)	0,7203	23,2	97,206 %
Cápsulas (Magistral)	0,6871	22	92,726 %

CONCLUSÃO

O controle de qualidade dos comprimidos está de acordo com as especificações exigidas, estando aptos para consumo, já as cápsulas magistrais foram aprovadas no ensaio de peso médio, desintegração e reprovadas no teste de doseamento, sendo necessário mais estudo em análises quantitativas de fármacos, principalmente em farmácias magistrais, pois a resolução nº67/2007 da ANVISA não atende e não garante totalidade e qualidade dos medicamentos manipulados, nos quais mais uma vez o produto final (medicamento) é colocado em “descredibilidade”, junto aos prescritores e aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Faculdades Santo Agostinho pelo suporte dado durante o trabalho. A Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) pela disponibilização do material necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIDO, A; KNORST, M.T. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil. Rev. Bras. Farm. 95 (1): 529 – 600, 2014.
- ALMEIDA, C.L.M; FILHO, N.P.A. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. Rev. Bras. Farm. 91 (3): 119-25, 2010.



ANVISA. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. V.1 e V.2. 5ª edição, 2010.

BARROS, B. R. Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas sendo comercializadas no Município de João Pessoa-PB, 2013. Monografia (Farmacêutica generalista pelo Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal da Paraíba). Paraíba, 2013.

BIANCHIN, D.M; BLATT, R. C; SOARES, S.A; GUERREIRO, K.C.I. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil, 2010. Dissertação (Programa UNISUL de Iniciação Científica (PUIC) na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Rio Grande do Sul, 2010.

BRASIL. Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

BRASIL. Resolução RDC nº 17 de 16 de Abril de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

DEFÁVERI, S.A.M; LAPORTA, V. L; SANTOS, R.M; SILVEIRA, L.R; ALVES, P. M E RUBIM, M. A. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. Rev. Ciên. da Saú., Santa Maria, 13(1): 71-83, 2012.

FREITAS, G; PILOTO, R.A.J; FILHO, N.A.M; GOUVEIA, S.M. Equivalência entre medicamentos de referência, genéricos

e similares nas terapêuticas medicamentosas crônicas anti-hipertensivas. Braz. Jour. Surg. Clin. Res. – BJSCR, 6(1): 47-53, 2014.

LAPORTA, V.L.; BRUM, F.T.; JÚNIOR P.R.F.; SANTOS R.M.; GONÇALVES, A.C. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. Rev. Ciên. Farm. Básica Apl. 34(2): 235-244, 2013.

MESSA, V.R.; FARINELLI, B.C.F.; MENEGATI, C.F. Avaliação da qualidade de comprimidos de Hidroclorotiazida: Medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. Rev. Inter. 8(1), 2014.

NETO, R.M.E.; MARQUES, L.A.R.V; FERREIRA, M.A. D.; LOBO, P.L.D.; JÚNIOR, F.J.G.; CAMARÃO, G.C.; MORAES, M.E. A. Metformina: Uma revisão da literatura. Revista de Saúde e Pesquisa. Maringá (PR) 8(2): 355-362, 2015.

PERES, G.F. Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg referência, genérico e similar. 2013. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília). Brasília, 2013.

TEIXEIRA, A.D; OLIVEIRA, H.B; SILVA, M.H.; FURTADO, H.V.V.; HOT, R.C. Avaliação do controle de qualidade da dipirona sódica: de Referência, similar, genérica e manipulada, comercializadas no município de Teófilo- Otoni, MG. Rev. Mult. do Nord. Min.. Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, 2016.