

ESTUDO COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE METFORMINA COMERCIALIZADOS NO INTERIOR DE GOIÁS

COMPARATIVE STUDY OF PHYSICAL-CHEMISTRIES PROPERTIES OF THE COMPRESSED CLORIDRATE OF METFORMINA COMMERCIALIZED IN THE INTERIOR OF GOIÁS

Tiago de Jesus Rodrigues¹, Alice da Cunha Morales Álvares²

Como citar:

Rodrigues TJ, Álvares ACM. Estudo comparativo das propriedades físico-químicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no interior de Goiás. Rev. Cient. Sena Aires. 2017; 6(2): 126-33.

RESUMO

A adoção de medidas para verificação da qualidade dos medicamentos deve ser uma preocupação constante dos consumidores e das agências reguladoras oficiais. Com a diversidade de marcas de medicamentos existentes com o mesmo princípio ativo, levantou-se o questionamento se esses remédios seriam equivalentes, demonstrando os mesmos resultados que o medicamento de referência. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo comparativo dos comprimidos de metformina comerciais disponíveis nas cidades do interior de Goiás e certificar se estes medicamentos estão de acordo com as especificações da farmacopéia e aptos para o consumo da população. As amostras foram analisadas em relação ao aspecto, dureza, peso médio, desintegração, teor e dissolução do fármaco in vitro. As três marcas de produtos contendo cloridrato de metformina 1g avaliadas, quando submetidas aos testes de aferição de qualidade, mostraram-se representativas de um lote de qualidade satisfatória, apresentando propriedades que as qualificaram, segundo os testes realizados, como um produto adequado para o uso terapêutico.

Descritores: Comprimidos; Metformina; Equivalência; Controle de qualidade; Medicamentos genéricos.

ABSTRACT

The adoption of measures to ensure the quality of medicines must be a constant concern of the consumers and the official regulatory agencies. Although the diversity of existing brands with the same active ingredient drugs, the question arose whether these drugs were equivalent, demonstrating the same (bioequivalent) as the brand-name drug. Thus, the present study aimed to conduct a comparative study of commercial tablets of metformin available in the cities of the interior of Goiás and certify whether these drugs are in accordance with the specifications of the pharmacopeia and fit for public consumption. The samples were analyzed for appearance, hardness, weight, disintegration, dissolution and content of the drug in vitro. The three brands of products containing metformin hydrochloride 1g evaluated when subjected to the quality assessment tests, were representative of a lot of satisfactory quality, showing properties that qualify, according to tests conducted as a product suitable for use therapeutic.

Descriptors: Pills; Metformin; Accounting; Quality control; Generic drugs.

REVISA

¹ Acadêmico de Farmácia.
Faculdade de Ciências e Educação
Sena Aires.

² Farmacêutica. Doutora em
Farmácia. Faculdade de Ciências e
Educação Sena Aires.
pharmalice@gmail.com

Recebido em: 10/06/2017
Aceito em: 14/08/2017

ORIGINAL

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* pode ser definido como uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com consequentes distúrbios do metabolismo lipídico e proteico.¹ O diabetes compreende sintomas como sede e fome excessivas, fraqueza muscular, perda de peso e elevação da glicose na urina.²⁻³

O Diabetes *Mellitus* é uma epidemia mundial representando um grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. O envelhecimento da população e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada, *fast-foods* e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes em todo o mundo.⁴

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de portadores da doença em todo o mundo era de 177 milhões em 2000, com a expectativa de alcançar 350 milhões de pessoas em 2025.⁴

Dentro dos vários tipos de diabetes, a forma mais prevalente e responsável por 80% a 90% de todos os casos é o diabetes mellitus tipo 2. Sendo uma entidade heterogênea, caracterizada por distúrbios da ação e secreção da insulina, e ocorre geralmente em pessoas obesas em virtude de maus hábitos alimentares, sedentarismo e stress.⁵⁻⁷

O diagnóstico de diabetes é feito quando a glicemia de jejum fica acima de 126mg/dl e com outros exames confirmatórios (curva glicêmica, glicemia pós dextrosol e glicemia pós-prandial). Resultados entre 100 e 126mg/dl é classificado como glicemia alterada ou disglucemia. O tratamento atual para diabetes *mellitus* tipo 2 visa manter o controle glicêmico adequado menor que 100mg/dl, seja com dieta hipocalórica, aumento da prática de exercícios físicos ou uso de medicações.^{5,6}

Existem no momento diversas opções terapêuticas que podem ser utilizadas isoladamente ou em associações: sensibilizadores da ação de insulina (metformina, tiazolidinedionas), anti-hiperglicemiantes (acarbose), secretagogos (sulfonilurêias, repaglinida, nateglinida), drogas anti-obesidade e/ou insulina.⁸⁻⁹

O cloridrato de metformina é o medicamento de escolha para a maioria dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.⁴ Atua como um hipoglicemiante oral diminuindo a liberação hepática de glicose, principalmente pela inibição da gliconeogênese, aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina e reduz a absorção de glicose pelo trato gastrointestinal. Em doses de 1000 mg a 2500 mg ao dia, durante três meses, reduz de 9% a 30% a produção basal de glicose. Além de reduzir os níveis de glicemia, também reduz os níveis de colesterol e de triglicerídeos circulantes, associado ao declínio das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e de baixa densidade (LDL).¹⁰

As doses desta medicação podem variar de 500 mg até 3 g, diárias, divididas em duas ou três administrações. Sua meia-vida varia de 4 a 9 horas e atinge concentração plasmática máxima, geralmente, dentro de 2 a 3 horas após a administração. É excretada principalmente pela urina na forma inalterada.¹¹

O cloridrato de metformina está disponível no mercado brasileiro sob a forma farmacêutica de comprimidos, nas concentrações de 500 mg, 850 mg e 1g/comprimido, mas também pode ser encontrado na forma farmacêutica de cápsulas produzidas em farmácias de manipulação.¹²

A eficácia clínica de uma preparação farmacêutica não é atribuída somente à atividade intrínseca da substância ativa. Os componentes da formulação e os processos de fabricação podem afetar o comportamento do medicamento no organismo, dando origem a casos de ineficácia e de intoxicações.¹³

Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa, brilhante e destituída de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação a espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica.¹⁴⁻¹⁵

A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade.¹⁶

Pelo fato de o cloridrato de metformina estar representando uma alternativa terapêutica muito utilizada no tratamento de Diabetes tipo 2, tornou-se interessante realizar um estudo comparativo dos comprimidos de cloridrato de metformina comerciais disponíveis nas cidades do interior de Goiás.

MÉTODO

A escolha da cidade de Luziânia para a execução desta pesquisa se deu principalmente pelo grande número de drogarias existentes.

A cidade de Luziânia está localizada no estado de Goiás, região Centro-Oeste do Brasil. Localiza-se a 200 km de Goiânia e aproximadamente 60 km de Brasília. Segundo relatos do IBGE, em 1 de julho de 2014, a população de Luziânia corresponde a 188.181 habitantes, sendo a quinta maior cidade do estado de Goiás, ficando atrás apenas da capital Goiânia com 1.393.579 habitantes, e das cidades de Aparecida de Goiânia com 500.619 habitantes, Anápolis com 357.402 habitantes e Rio Verde com 197.048 habitantes.¹⁷

Amostras

Foram avaliadas amostras de comprimidos de cloridrato de metformina 1 grama de três laboratórios farmacêuticos. As amostras dos medicamentos foram adquiridas em Drogarias, sendo denominados como R para a referência, G para o genérico e S para o similar, preservando a divulgação dos nomes dos laboratórios por questões éticas.

Aspecto dos comprimidos

Os comprimidos de cada fabricante foram examinados quanto as suas características externas como cor, formato, integridade, presença ou ausência de revestimento, gravações entre outros.¹⁸

Variação de peso dos comprimidos

Foram pesados 20 comprimidos de cada lote de ambos fabricantes, e anotado os valores individuais e realizado os cálculos estatísticos referentes a média.¹⁸ foi utilizada uma balança analítica da bioprecisa.

Dureza

Para este ensaio foram utilizados 10 comprimidos de cada lote, e calculado a media, e as variações correspondentes.¹⁸ Foi utilizado um durômetro para comprimidos digital portátil modelo 298-dgp.

Tempo de desintegração

Seguindo-se as especificações da farmacopéia brasileira seis comprimidos de cada lote foram colocados individualmente, em tubos padronizados de um desintegrador de comprimidos modelo série 301 da Ethik Technology, cujos discos foram sobrepostos aos mesmos, o sistema foi imerso em água destilada aquecida entre 36 a 38°C.¹⁸

Ensaio do teor de substância ativa

Preparação do padrão: foi pesado quantitativamente cerca de 100 mg de cloridrato de metformina padrão de trabalho e transferido para um balão volumétrico de 100ml, em seguida foi adicionado cerca de 50 ml de água purificada e dissolvido, foi completado o volume com água purificada e pipetado 1,0ml da solução e transferido para um balão volumétrico de 100 ml, em seguida foi diluído e completado o volume com água purificada. Concentração final: 0,01 mg/mL cloridrato de metformina.¹⁸

Preparação da amostra: Para este ensaio foi determinado o peso médio de 20 comprimidos. Foi triturado e pesado a quantidade equivalente a 0,10 pesos médios (correspondente a 100 mg de cloridrato de metformina) por comprimido, em seguida transferido para um balão volumétrico de 100 ml e adicionado 50 ml de água purificada, foi completado o volume com água purificada. Em seguida foi pipetado 1,0 ml da solução e transferido para um balão volumétrico de 100 ml, diluiu-se e completou-se o volume com água purificada, concentração: 0,01 mg/ml cloridrato de metformina. Determinou a absorbância das soluções padrão e amostra, em espectrofotômetro vision elite 8g2, a 232 nm, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm e água purificada como branco.¹⁸

Dissolução

Preparação do padrão: foram pesadas quantitativamente cerca de 100,0 mg de cloridrato de metformina padrão de trabalho e transferido para um balão volumétrico de 100ml, foi adicionado cerca de 50 ml do meio de dissolução e dissolvido, foi completado o volume com o meio de dissolução, em seguida foi pipetado 1,0ml da solução e transferido para um balão volumétrico de 100 ml, foi diluído e completado com água. Concentração: 0,01 mg/ml cloridrato de metformina.¹⁸

Preparação da amostra: foram pesados 6 comprimidos individualmente e transferidos um comprimido para cada cuba, contendo 900ml de meio de dissolução. Após 45 minutos de rotação foi retirado uma alíquota de 20 ml e filtrado em papel filtro quantitativo. Foi Pipetado 1,0 ml da solução e transferido para um balão volumétrico de 100 ml. Foi diluído e completado o volume com água. Concentração 0,0111 mg/ml cloridrato de metformina.¹⁸

Foi determinado as absorbâncias das soluções padrão e amostra, em espectrofotômetro vision elite 8g2, a 223 nm, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm, e água como branco.¹⁸

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que um mesmo medicamento produzido em uma mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo (qualidade das matérias-primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes, métodos de produção adotados, etc.).¹⁸

Durante a produção de comprimidos alguns fatores devem ser controlados, fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica, com isso, as amostras foram submetidas às análises físicas e os resultados obtidos foram comparados com as especificações da farmacopéia brasileira.^{18,19}

Na avaliação do aspecto foi observado que os comprimidos eram oblongos com uma pequena camada de revestimento branco e não foram detectados alterações referentes ao aspecto, cor e odor das amostras analisadas.

São de muita importância durante o processo de compressão os ajustes dos pesos dos comprimidos, devido as formulas esta baseada no peso das formas farmacêuticas. Este irá garantir ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento.

A monografia oficial determina que comprimidos revestidos com filme com o peso médio de 250 mg ou mais podem apresentar uma variação individual de peso das unidades de $\pm 5,0\%$.¹⁸

Tabela 1- Determinação de parâmetros físicos de peso. Goiás, 2014.

	Peso individual(g)	Peso médio (g)	Mínimo e Máximo Tolerado
R	1.051 a 1.073	1.060	1.007 a 1.113
G	1.064 a 1.116	1.083	1.028 a 1.137
S	1.062 a 1.133	1.091	1.036 a 1.145

A partir dos valores obtidos para os pesos individuais encontrados e do cálculo do peso médio, foi determinado o limite de variação, sendo, nesse caso $\pm 5,0\%$. Nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites especificados pela farmacopéia brasileira em relação ao peso médio e variações.

A fim de verificar a resistência dos comprimidos de cloridrato de metformina 1 g, foi realizado o teste de dureza que consiste na resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Este teste consiste em submeter o comprimido a ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessário para esmagá-lo. Durante a produção, determinações de dureza são realizadas a fim de verificar a necessidade de ajustes de pressão na máquina de compressão.¹⁸

Tabela 2- Determinação de parâmetros físicos de dureza. Goiás, 2014.

	Dureza individual (N)	Dureza Média (N)
R	424,0 a 326,5	373,97
G	423,0 a 334,5	400,75
S	424,0 a 398,0	414,65

Foi observado que todos os comprimidos foram rompidos com uma força média acima de 300N, considerando estes resultados aceitáveis pois a literatura oficial traz a dureza como informativo durante o controle em processo e não traz padrão Mínimo e Máximo para este teste, portanto, os comprimidos analisados apresentaram uma resistência adequada às abrasões e aos choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e o manuseio.¹⁸

Para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo.²⁰

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas.¹⁸

Tabela 3-Determinação parâmetros físicos de tempo de desintegração. Goiás, 2014.

	Tempo
R	7'48"
G	7'40"
S	9'55"

Na determinação do tempo de desintegração dos comprimidos de cloridrato de metformina 1g, observou-se que todos desintegraram antes do limite de tempo Máximo de 30 minutos, determinado pela farmacopéia Brasileira 5ª edição, sendo assim os comprimidos testados apresentam tempo de desintegração adequada.

A determinação do teor do princípio ativo permite verificar se a quantidade de fármaco declarado no rótulo do produto atende às especificações. Teores abaixo do limite especificado podem levar à falha no tratamento, enquanto teores acima podem resultar em efeitos adversos e/ou tóxicos.

Tabela 4 - Teor de cloridrato de metformina em comprimidos de 1g. Goiás, 2014.

	Mg/comprimido	% princípio ativo
R	990,30	99,03
G	983,00	98,30
S	965,50	96,55

Como mostrado na Tabela 4, o teor de metformina encontrado nas amostras com o valor declarado de 1g variou de 99,03 a 96,55% (990,3 a 965,50 mg/cp), conforme a farmacopéia Brasileira, 5ª edição, todas estão em conformidades, sendo que esta literatura determina que o teor de metformina deva estar entre 90% a 110% da quantidade declarada pelo fabricante.¹⁸

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação a biodisponibilidade, torna-se mandatório avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo.²¹

Tabela 5- Dissolução de cloridrato de metformina em comprimidos de 1g. Goiás, 2014.g

	Tempo	% princípio ativo
R	45'	99,20
G	45'	96,00
S	45'	97,30

De acordo com o procedimento metodológico e a farmacopéia brasileira 5ª edição a tolerância mínima de cloridrato de metformina dissolvido após 45 minutos e de 75%, portanto os comprimidos de cloridrato de metformina analisados estão de acordo com as especificações estabelecidas.¹⁸

CONCLUSÃO

Cada vez é mais necessária a confirmação da qualidade de produtos nas indústrias farmacêuticas. Isso auxilia no aumento da credibilidade das empresas junto à população em geral.

Fatores econômicos tornam interessante a utilização de medicamentos genéricos e similares, como alternativa aos medicamentos de referência no tratamento de doenças agudas ou crônicas, desde que ambos tenham a sua eficácia e segurança equivalente.

As indústrias farmacêuticas brasileiras defendem a produção de

medicamentos similares como principal forma de crescimento da mesma, porém, não se deve pensar em medicamento separadamente em questão da saúde. Estes não podem ser tratados apenas como produtos comerciais, mas principalmente como agentes a serem utilizados na prevenção e tratamentos de enfermidades.

Existe no Brasil a necessidade de uma legislação mais exigente para o registro de medicamentos em geral. Espera-se que, com a publicação da RDC 133/03, as indústrias terminem de adequar a qualidade de todos os seus processos produtivos, garantindo maior qualidade para os medicamentos que chegam à população em geral.

As três marcas de produtos contendo cloridrato de metformina 1g avaliadas, quando submetidas aos testes de aferição de qualidade, mostraram-se representativas de um lote de qualidade satisfatória, apresentando propriedades que as qualificaram, segundo os testes realizados, como um produto adequado para o uso terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Gross JL, Vivolo SRGF, Franco L, Schimidt MI, Motta D, Quintão E, et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(1):16-26.
2. Berne RM, Genuth SM. *Fisiologia.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
3. Godoy P. Pâncreas Endócrino. In: Bogliolo L. *Patologia.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.p.1004-8.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. *Cadernos de Atenção Básica* Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
5. Expert Committe on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997; 20:1183-97.
6. Peixoto MM, Júnio AFS, Santos CAA, Júnior EC. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana-BA. *Infarma.* 2005; 40(13-14):69-73.
7. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes core.* 1997; 20:1183-97.
8. The Diabetes Control and Complications. Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA.* 1996; 276:1409-15.
9. Turner RC. The UK Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 3): 35-8.
10. Harvey R, Champe P. *Farmacologia ilustrada.* 2ª ed. Porto alegre: Artmed; 2002.
11. Larini L. *Fármacos e medicamentos.* Porto Alegre: Artmed; 2008.
12. Korolkovas A, França FFAC. *Dicionário terapêutico* Guanabara 2008-2009. Rio de janeiro: Guanabara koogan; 2008.
13. Carvalho LS. Formulação farmacêutica e biodisponibilidade III. Influência dos excipientes. *Rev Port Farm.* 1980; 30(2): 57-83.
14. Storpirtis S. Fundamentos científicos e conceitos utilizados em farmacocinética, biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. In: *Simpósio sobre Biodisponibilidade e Bioequivalencia de medicamentos* ; 1994. São Paulo, Brasil. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 1994. p.7.

15. Ansel HC, Popovich NG, Allen JRLV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. In: sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistema de liberação controlada. 6ª. Ed. São Paulo: Premier, 2000. p.175-250.
16. Peixoto MM, Júnio AFS, Santos CAA, Júnior EC. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana-BA. Infarma. 2005; 40(13-14):69-73.
17. Brasil. Censo Demográfico. Dados referentes ao Município de Luziânia Goiás, fornecidos em meio eletrônico. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013.
18. Brasil. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: Anvisa; 2010.
19. Ansel HCNG, Popovich LV, Allen Júnior LV. Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6ª ed. São Paulo: Premier; 2000.
20. Banker GS, Anderson NR. comprimidos. In: Lachman L, Lie Berman HA; Kanig JL. Teoria e pratica na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação calouste Gulbenkian; 2001. p. 509-96.
21. Arancibia A. Calidad biofarmacêutica. Estúdios in vitro y in vivo. Acta farm bonaerense. 1991;10(2):123-33.