

# CONTROLE DE QUALIDADE E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS DE METFORMINA

## *QUALITY CONTROL AND PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE IN METFORMIN TABLETS*

## *CONTROL DE CALIDAD Y EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA EN COMPRIMIDOS DE METFORMINA*

Thayna Melo<sup>1</sup>  
Vinicius Bednarczuk de Oliveira<sup>2</sup>

### **Resumo**

A metformina é um medicamento muito importante comercializado por diversas marcas como o mais utilizado para redução dos níveis de açúcar no sangue, por conta da popularidade e eficácia contra a diabetes. As pessoas comumente se questionam se as medicações genéricas têm a mesma qualidade e eficácia dos remédios de referência. Por conta do crescimento do mercado de genéricos no Brasil muitos laboratórios acompanham essa tendência farmacêutica. Para responder a essas dúvidas, verificou-se, por meio de testes físico-químicos de peso médio, friabilidade, dureza e doseamento por titulação a qualidade, o efeito, a eficácia e a segurança de seis laboratórios, um responsável pela medicação de referência e cinco pelas opções genéricas.

**Palavras-chave:** equivalência farmacêutica; genéricos; Metformina.

### **Abstract**

Metformin is a very important drug marketed by several brands as the most widely used for lowering blood sugar levels, because of its popularity and effectiveness against diabetes. People often wonder whether generic medications have the same quality and effectiveness as the reference drugs. Because of the growth of the generic market in Brazil many laboratories are following this pharmaceutical trend. To answer these questions, the quality, effect, efficacy, and safety of six laboratories, one responsible for the reference medication and five for the generic options, were verified by means of physicochemical tests of average weight, friability, hardness, and titration dosage.

**Keywords:** pharmaceutical equivalence; generics; Metformin.

### **Resumen**

La metformina es un medicamento muy importante comercializado por diversas marcas como el más utilizado para la reducción de los niveles de azúcar en la sangre, dada su popularidad y eficacia contra la diabetes. Las personas frecuentemente se preguntan si las medicaciones genéricas tienen la misma calidad y eficacia de los medicamentos de referencia. Dado el crecimiento del mercado de genéricos en Brasil, muchos laboratorios acompañan esa tendencia farmacéutica. Para contestar a esas dudas, se verificó, por medio de pruebas fisicoquímicas de peso medio, friabilidad, dureza y dosificación por titulación, la calidad, el efecto, la eficacia y la seguridad de seis laboratorios, uno de ellos responsable por la medicación de referencia y cinco por las opciones genéricas.

**Palabras-clave:** equivalencia farmacéutica; genéricos; Metformina.

---

<sup>1</sup> Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Internacional Uninter. E-mail: teixeirathay@hotmail.com.

<sup>2</sup> Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná e Professor pelo Centro Universitário Internacional Uninter. E-mail: vinicius.ol@uninter.com.

## 1 Introdução

A diabetes tipo 2 acomete cerca de 382 milhões de pessoas, das quais 46% não sabem ter a doença. Estima-se que, até 2035, a quantidade de indivíduos diabéticos aumente para 592 milhões (NETO, 2015). A diabetes tipo 2 é comum em pessoas obesas, em razão de maus hábitos alimentares e sedentarismo (SILVA, 2006; PINTO, 2011). Indivíduos com essa patologia são mais suscetíveis a acidente vascular cerebral, doenças cardíacas, complicações microvasculares, além de neuropatia periférica, cegueira e falência renal (NETO, 2015). Em idosos e pessoas de meia-idade a doença pode acarretar artropatias, hiperlipidemia, hipertensão, alterações cardíacas e insuficiência coronária (STORPIRTIS; PINHO, 2001).

Considera-se a Metformina, fármaco de ação para a diabetes tipo 2, de primeira linha para esse tipo de doença, principalmente em pessoas com excesso de peso ou obesidade (PINTO, 2011). Sua fórmula molecular  $C_4H_{11}N_5HCl$  provém da Guanidina, ativo da *Galega Offinalis*, classe conhecida como *Biguanidas*, cujas características organolépticas o tornam praticamente inodoro, com o pó branco, higroscópico, cristalino e um pouco amargo (NETO, 2015).

A classe das Biguanidas é aplicada em outras medicações, como a Fenformina, agregada à terapêutica em 1957, e a Buformina, em 1958. Contudo, esta última foi logo retirada enquanto a Metformina e a Fenformina foram profusamente comercializadas até que, em 1970, interrompeu-se a venda da Fenformina por causar acidose láctica, de modo que a Metformina continuou muito utilizada como única representante de sua classe.

Tal composição hoje consta na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) por ter baixa toxicidade, grande eficiência terapêutica e poucos efeitos adversos, com um leve declínio nos níveis de insulina e diminuição de glicose, além de ser notável a atenuação de incidência vascular em pacientes obesos. Por conta disso, é a principal escolha para tratamento da diabetes tipo 2 (NETO, 2015).

Por ser medicação tão importante contra a diabetes muitos laboratórios trabalham com essa composição, porquanto o tempo de patente para a medicação de referência encerrou, de modo que surgem os chamados genéricos, cuja criação depende de equivalência farmacêutica em relação aos dois medicamentos, isto é, o de referência e o genérico. Isto significa que o laboratório deve comprovar a mesma forma farmacêutica entre ambos, bem como mesma base, sal e afins em relação ao de referência. Assim, atesta-se que a medicação terá igual eficácia clínica ou efeito adverso (STORPIRTIS, 2004).

A medicação de referência, geralmente, é inovadora, isto é, estudada e testada para comprovação de segurança e eficácia antes do registro e da comercialização (BRASIL, 2004). Todos os lotes passarão pelas mesmas etapas até a reprodução em larga escala. Na medicação genérica, os testes precisam ser repetidos *in vitro* para atender às especificações do produto de referência (STORPIRTIS, 2004; KOROLKOVAS, 1995), visto que as medicações genéricas ganham gradativamente mais espaço no Brasil (ARAÚJO *et al.*, 2010).

Algumas características de farmacocinética cujas menções são importantes dizem respeito a biodisponibilidade dos comprimidos de metformina, de 50–60%, ao tempo de meia-vida de aproximadamente seis horas, e às concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, alcançadas entre 24–48 horas (ANVISA, 2010a; NETO, 2015). Contudo, as doses têm oscilação alta, de 500 a 3000 mg/dia. Normalmente iniciadas em 500 mg duas ou três vezes ao dia, aumentam progressivamente até 1 g três vezes ao dia (STORPIRTIS; PINHO, 2001). Em vista das diversas marcas de Metformina, o objetivo desta pesquisa é realizar um estudo de controle de qualidade físico-química de seis marcas desse produto de diferentes laboratórios.

## 2 Materiais e métodos

### 2.1 Material

- Balança Analítica Bioprecisa Modelo FA2104N;
- Friabilômetro Nova Ética Modelo 300;
- Durômetro Manual Nova Ética Modelo 0020819.
- Utilizaram-se os seguintes reagentes:
  - Cromato de Potássio;
  - Nitrato de Prata.

### 2.2 Métodos

Os testes ocorreram nos laboratórios do Centro Universitário Campos de Andrade — Uniandrade; os de equivalência utilizaram seis laboratórios, um destes responsável pelo medicamento de referência e os outros cinco por genéricos diferentes, feitos com comprimidos de Metformina de 500 mg, liberação prolongada e todos os estudos realizados em triplicata. Os ensaios foram de peso médio, friabilidade, dureza e doseamento por titulação, seguindo as normas da Farmacopeia Brasileira com algumas alterações.

### 2.3 Peso médio

Determinou-se o peso médio inicial com a Balança Analítica, individualmente, três comprimidos de cada uma das amostras testadas de Metformina 500 mg (ANVISA, 2010b).

### 2.4 Friabilidade

Para verificar a estabilidade dos comprimidos em relação a agentes externos, como atrito, estes são submetidos, um a um, ao equipamento Friabilômetro, aparelho que rotaciona o medicamento durante quatro minutos, por 100 rotações, como recomendado pela farmacopeia. Retirados do aparelho, removem-se resíduos de pó dos comprimidos, novamente pesados individualmente. A diferença em relação à primeira pesagem é o valor da média final (ANVISA, 2010b).

### 2.5 Dureza

No teste de dureza, submetem-se três comprimidos de cada uma das amostras de Metformina 500 mg, individualmente, à ação do aparelho Durômetro Manual, medindo a força necessária para esmagá-los. Tal teste se aplica principalmente a comprimidos não revestidos, permitindo determinar sua resistência ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial (ANVISA, 2010b).

### 2.6 Doseamento

Nesta titulação, o cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) do cloridrato ( $\text{HCl}$ ) da molécula de metformina reage com os íons  $\text{Ag}^+$  (aq) para formar o precipitado de cloreto de prata ( $\text{AgCl(s)}$ ). Realizaram-se três titulações sucessivas de 25,0 mL com 1 comprimido de metformina e  $\text{AgNO}_3$  0,100 mol/L, empregando o indicador  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ . A média do volume de nitrato de prata obtida em cada titulação foi de 24,9 mL, apresentando boa concordância quando comparada ao volume teórico de 25,0 mL. O ensaio ocorreu em triplicata.

## 3 Resultados e discussão

Na Tabela 1 estão os resultados obtidos no estudo de controle de qualidade.

**Tabela 1:** Resultados obtidos no controle de qualidade da metformina.

Amostras	Peso Médio	Friabilidade	Dureza	Doseamento
	Mg	%	Kg	Mg/cp
<b>Genérico 1</b>	0,52 ± 0,002	0,83 ± 0,004	14,87 ± 1,858	492 ± 0,457
<b>Genérico 2</b>	0,59 ± 0,012	0,22 ± 0,0013	11,20 ± 0,700	486 ± 1,332
<b>Genérico 3</b>	0,61 ± 0,002	0,00 ± 0,002	12,57 ± 0,321	517 ± 2,421
<b>Genérico 4</b>	1,03 ± 0,005	0,32 ± 0,005	15,23 ± 1,537	505 ± 0,201
<b>Genérico 5</b>	0,86 ± 0,005	0,19 ± 0,009	14,80 ± 0,141	512 ± 0,866
<b>Referência</b>	1,03 ± 0,004	0,39 ± 0,005	14,80 ± 0,100	504 ± 0,189

### 3.1 Peso médio

Segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010b), a variação entre os resultados deste ensaio pode ser de até 7,5%. Todos os comprimidos analisados das seis amostras estão no padrão esperado. A variação da porcentagem de cada laboratório foi de 0,38%, 2,03%, 0,31%, 0,48%, 0,58% e 0,38%. O valor mais alto é do genérico 2, com pouco mais de 2%, enquanto os outros laboratórios não chegaram a 1%. Comparados ao do medicamento de referência, os valores dos genéricos estão adequados.

### 3.2 Friabilidade

Para os valores de Friabilidade, espera-se, de acordo com a Farmacopeia V (2010), que nenhum resultado perca mais de 1,5% da massa. Todas as seis amostras analisadas estavam dentro dos valores esperados. O genérico 3 apresentou resultado zero para friabilidade. Comparando esses valores com o de referência, o único a ter um pouco de alteração foi o genérico 1, embora ainda conforme os padrões aceitáveis.

### 3.3 Dureza

Na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010b) consta que o teste de dureza é apenas de caráter informativo, porém, o ideal é quebrar com no mínimo 3 kg (PEIXOTO, 2005). A partir desses dados, todos os comprimidos estão consoantes aos valores padrão. O que demorou mais para se romper, com cerca de 15 kg, foi o genérico 4, e o que se rompeu mais facilmente foi o genérico 2, com 11 kg.

### 3.4 Doseamento

A finalidade do doseamento é medir a quantidade de princípio ativo em cada comprimido (XAVIER; SOUSA, 2013). Na farmacopeia consta que a variação máxima desse resultado é 5%, de modo que, para amostras analisadas de comprimidos de metformina 500 mg, os valores podem variar de 475 mg até 525 mg. Todas as amostras analisadas estão dentro dos valores desejados. Os genéricos 2 e 3 tiveram valores um pouco alterados, porém, ainda conforme o padrão estabelecido.

#### 4 Conclusão

Ao comparar os resultados obtidos nos testes com os medicamentos genéricos e os de referência, todos estão conforme o padrão de qualidade desejados. Os valores diferentes não foram suficientes para prejudicar o efeito terapêutico, ou mesmo para alterar a eficácia ou os efeitos adversos em relação ao medicamento de referência.

As pessoas comumente se questionam se as medicações genéricas têm a mesma qualidade e eficácia dos remédios de referência, e, através de testes como os apresentados neste artigo, verificou-se que os medicamentos analisados estavam de acordo com os parâmetros exigidos pela Farmacopeia Brasileira. Na indústria farmacêutica o controle de qualidade é fundamental, de maneira que os farmacêuticos devem estar sempre atentos e cuidadosos em relação a essas questões.

#### Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2010a. v. 2. 852 p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010b. v. 1. p. 1159.

ARAÚJO, Lorena Ulhôa *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S.l.], v. 28, p. 480-492, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n.º 310, de 1º de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2004.

KORALKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 13-15.

NETO, Edilson Martins Rodrigues *et al.* Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015. DOI: <https://doi.org/10.17765/1983-1870.2015v8n2p355-362>.

PEIXOTO, Maíra Moreira *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=289&path%5B%5D=278>. Acesso: 26 jan. 2022.

PINTO, Daniel *et al.* Norma terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina: uma perspectiva crítica. **Acta Medica Portuguesa**, Lisboa, v. 24, n. 2, p. 331-338, 2011. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/5016/1/Diabetes\\_mellitus2.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/5016/1/Diabetes_mellitus2.pdf). Acesso em: 26 jan. 2022.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006.  
STORPIRTIS, Sílvia *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 9, p. 51-56, 2004. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303>. Acesso em: 26 jan. 2022.

STORPIRTIS, S.; PINHO, J. de J. R. G. de . Estudo comparativo “in vitro” das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 37, n. 1, 2001.

VIEIRA, Fabiola Sulpino; ZUCCHI, Paola. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 444-449, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000300012>.

XAVIER, M. P.; SOUSA, S. F. Análise do teor de ácido acetilsalicílico 100mg em comprimidos comercializados no município de Gurupi-TO. **Revista Amazônia**, Gurupi, v. 1, n. 3, p. 35-42, 2013. Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/517>. Acesso em: 26 jan. 2022.