

Scientific Electronic Archives

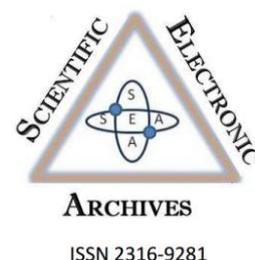
Issue ID: Sci. Elec. Arch. 9:2 (2016)

May 2016

Article link:

http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=263&path%5B%5D=pdf_96

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Determinação da uniformidade de meia dose de comprimidos de Metformina

Half Uniformity dosage of Metformin hydrochloride in tablets of different brands

C. L. Oliveira¹, E. F. Souza², L. L. Guimaraes¹, P. G. Sampaio¹, V. C. G. Soares¹,
E. M. S. Francesconi¹, A. É. Bighetti¹, S. A. Marques¹

¹ Centro Universitário Padre Anchieta

² Universidade Federal De Mato Grosso – Campus Sinop

Author for correspondence: salmeidamarques@uol.com.br

RESUMO: A Metformina é um dos medicamentos mais prescritos no mundo para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. As experiências profissionais com o uso da Metformina mostram ser um medicamento muito eficaz na redução da glicemia plasmática. A prática do meio corte dos comprimidos de Metformina vem sendo uma técnica muito utilizada, sendo justificada para obtenção da dose prescrita, devido ser muitas vezes não encontrada comercialmente, sendo algumas vezes também relacionada com a redução de custos. Na maioria dos casos essa prática é realizada independente do sulco presente no comprimido e das recomendações do fabricante. O objetivo desse estudo foi analisar o conteúdo da substância ativa disponível em meio comprimido, sendo analisada após a partição, feita através do cortador de comprimidos. Os valores da uniformidade de meia dose da Metformina foram irregulares, não seguindo os valores que teoricamente deveriam constar, ou seja, 425mg ou 100% de princípio ativo, sendo assim considerados ruins. Em comparação com os três Laboratórios, o Laboratório A foi o que apresentou o melhor resultado, com média de porcentagem de princípio ativo de 98,72%. Já o que apresentou o pior resultado foi o Laboratório C, com média de porcentagem de princípio ativo de 73,33%, estando abaixo do laboratório B, com média de porcentagem de princípio ativo de 121,40%. Os melhores resultados obtidos pelos Laboratórios A e B se devem ao sulco divisor nesses comprimidos, o que não tinha nos comprimidos do Laboratório C. Os resultados alcançados nesse trabalho mostram que independente do laboratório, a prática de corte do comprimido não deve ser realizada, devido às altas diferenças de teor nas metades dos comprimidos devido a dificuldade desse procedimento. Isso compromete a eficácia da terapêutica e o tratamento seguro, sendo que por inúmeras vezes essa prática é indicada pelos próprios médicos e profissionais da saúde.

Palavras-chaves: Metformina. Uniformidade. Teor. Divisão. Comprimido Revestido. Espectrofotometria.

ABSTRACT Metformin is one of the most prescribed medications in the world for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The professional experience with the use of a drug Metformin shown to be very effective in lowering plasma glucose. The practice of cutting through the tablet Metformin has been a widely used technique and is justified for obtaining the prescribed dose, because often not be found commercially and is sometimes also related to cost reduction. In most cases this is done regardless of circulation groove present in the tablet and the manufacturer's recommendations. The aim of this study was to analyze the content of active ingredient available in half tablet being looked after partition, made through the cutter pills. The values of uniformity half dose of Metformin were irregular, not following the values that theoretically should be included, in other words 425mg or 100% active ingredient and are therefore considered bad. Compared with the three laboratories, A presented the best results, with an average percentage of active principle of 98.72%. Already presented the worst result was the lab C, mean percentage of active principle of 73.33%, below the lab B, mean percentage of active principle of 121.40%. Best results obtained by A and B are due to the groove divider these tablets, the tablets had no laboratory C. The results obtained in this work show that despite the laboratory, the practice of cutting the pill should not be performed due to the high level differences in the half dosage. This compromises the effectiveness of therapy and safe treatment, and numerous times this practice is recommended by medical practitioners and professionals health.

Keywords: Metformin. Uniformity. Content. Division. Coated tablet. Spectrophotometry.

Introdução

O *diabetes mellitus* é uma doença metabólica caracterizada pela ausência ou deficiência na secreção de insulina ou ainda pela resistência periférica ao hormônio, afetando o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e de proteínas, resultando em hiperglicemia e glicosúria. A ocorrência de problemas na síntese de glicogênio nos músculos esqueléticos é o sinal inicial do diabetes do tipo 2 ou *diabetes mellitus* não dependente de insulina (NIDDM) (Silva-Costa et al, 2008). Segundo a Associação Brasileira de Diabetes, o Brasil possui aproximadamente 12 milhões de diabéticos, sendo que no ano de 2011 houve a morte de mais de 1.700 pessoas (Associação Brasileira de Diabetes, 2012).

Vários medicamentos têm sido utilizados para o controle dessa doença: Metformina, Glibenclamida, Glicazida, Glimepirida, entre outros (Associação Brasileira de Diabetes, 2012).

A Metformina é uma das medicações antidiabéticas orais mais prescritas mundialmente, é encontrada na forma de comprimido revestido que atua como um hipoglicemiante oral, pertencente ao grupo das biguanidas (Santomauro Júnior et al, 2008), utilizada no tratamento de pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Ela apresenta diversos efeitos, como estímulo da atividade quinase dos receptores de insulina, leva a uma melhora da atividade das enzimas envolvidas na cascata de sinalização intracelular da insulina, aumento do transporte da proteína GLUT-4 até a membrana plasmática assim como sua atividade. Seu benefício vai até a diminuição do risco de complicações macrovasculares relacionadas a esta patologia como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Também levou a diminuição da lipólise e dos ácidos graxos livres circulantes, diminuição dos níveis séricos de triglicérides, diminuição da glicogenólise e da gliconeogênese hepáticas, além da diminuição do ganho de peso corporal e aumento da captação de glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos, tais como músculo esquelético e o tecido adiposo (Ferreira et al, 2009). Sua meia vida plasmática de eliminação é de 3 a 6 horas (Santomauro Júnior et al, 2008).

A Metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo ação hipoglicemiante em pessoas não diabéticas. Em diabéticos, a Metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar acidentes hipoglicêmicos, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfoniluréias. Além de sua ação antidiabética, a Metformina apresenta efeito protetor sobre os fatores de risco associados a angiopatia, provavelmente por sua ação sobre a resistência à insulina (Santomauro Júnior et al, 2008).

Para a utilização deste fármaco, alguns médicos prescrevem meio comprimido de 850mg,

mas o corte de medicamentos não é sempre indicado.

A partição de comprimidos vem sendo prática realizada há muitos anos. Em 1984, autores estudaram um total de 100 comprimidos de cada uma das 14 marcas de anti-hipertensivos comercializadas e obtiveram divisibilidade adequada, apenas para duas marcas. A divisão dos comprimidos tem sido muito praticada também em países como os Estados Unidos e no Canadá, com o objetivo de diminuição dos custos com medicação por planos de saúde para comprimidos com dosagens maiores existentes ou dosagens que não são vendidas no mercado. (Auricchio et al, 2010).

Na Alemanha esta prática também foi verificada usando aspectos relativos ao preço da medicação e dose oferecida na formulação e ocorre com ou sem existência de sulco no comprimido e do fabricante recomendar ou não a partição. Em farmácias comunitárias na Holanda autores relataram que 30% dos comprimidos dispensados, foram divididos por iniciativa do próprio paciente com objetivo de ingerir dose menor ou para facilitar a deglutição e que em torno de 11% dos comprimidos divididos não possuíam sulcos (Auricchio et al, 2010; Conti et al, 2007).

Nos Estados Unidos isso pode estar relacionado ao aspecto econômico pois planos de saúde tem se recusado a pagar por medicamentos e, dosagens menores de fármaco, quando estes existem em doses maiores no mercado. Um fator muito importante que muitos autores alegam é que a redução de custo baseada na partição de comprimidos não é adequada a todos os pacientes pois esquece-se de levar em conta as limitações naturais de certos grupos, como os idosos que, em alguns casos podem apresentar deficiências visuais ou ainda motoras que levam ao comprometimento em realizar a divisão dos comprimidos (Auricchio et al, 2010).

Auricchio et al, (2010) também cita um estudo com 94 voluntários sadios que realizaram a divisão de comprimidos de hidroclorotiazida de 25mg, e 41,3% obtiveram metades com desvios do peso em mais de 10% e que 12,4% dos voluntários desviaram em mais de 20%. Outra pesquisa realizada com comprimidos de atenolol e propranolol mostrou que os valores de uniformidade foram ruins, apesar de que a uniformidade do propranolol foi melhor que a do atenolol porque este apresenta um sulco divisor facilitando a operação de corte, o que não justifica a ação. Nos resultados a variação da dose da pessoa que está tomando meia dose do comprimido de propranolol 40mg está por volta de 90 a 112% e a variação da dose da pessoa que utiliza meia dose do comprimido de atenolol 50mg está por volta de 70 a 142%, ou seja, ora ela estará tomando doses que poderiam reduzir muito a sua pressão arterial, ora estará tomando doses que não seriam suficientes para normalizar sua pressão

arterial, podendo acarretar sérios riscos a sua saúde (Inhã e Gomes, 2011).

Pesquisadores também citam as diferenças características de cada comprimido, como tamanho, problemas com a qualidade dos sulcos. Portanto não devem ser divididos comprimidos sem sulcos ou marcas, os de liberação entérica, comprimidos espessos, comprimidos destinados à liberação modificada ou programada, comprimidos com fármacos de janela terapêutica estreita, comprimidos revestidos com filmes, associações de fármacos.(Conti et al, 2007; Auricchio et al, 2010).

Para uma maior segurança, não deve ser utilizada a outra metade do comprimido pois como exemplo da dipirona, o processo de degradação pode se iniciar logo após a partição do comprimido. A dureza do comprimido foi apontada como fundamental ao se verificar a facilidade em se partir comprimidos sulcados a fim de se produzir metade ou fragmentos com uma maior uniformidade do teor. Este fato foi verificado na validação dos processos de fabricação, ou seja, o controle o processo tecnológico de compressão durante a fabricação pode melhorar a uniformidade tanto do comprimido inteiro como dos fragmentos (Auricchio et al, 2010).

Deve-se levar em conta que a umidade e exposição à luz são fatores que aceleram a degradação e a oxidação dos componentes da formulação podendo alterar a solubilidade do fármaco, além de aumentar a friabilidade e ocasionar a fragmentação das metades. Ressalta-se que o fabricante realiza os estudos de estabilidade apenas no comprimido inteiro (Auricchio et al, 2010).

A substância Metformina é absorvida no intestino delgado (cerca de 50 a 60%), segundo dados do laboratório Novo Nordisk, dessa forma é necessário o revestimento do comprimido, para que este possa passar pelo estômago sem que o seu princípio ativo sofra com o ácido estomacal. Ao efetuar o corte, o paciente deixará o comprimido vulnerável às ações deste ácido, podendo o princípio ativo absorvido no local errado, não realizando o efeito hipoglicemiante desejado, ou até podendo ser degradado, pelo mesmo ácido, também invalidando seu uso(Laboratório Novo Nordisk, 2012).

Por estas razões, muitos laboratórios não fabricam comprimidos para serem divididos. Assim, a uniformidade de sua dosagem na metade, ou seja, a quantidade de princípio ativo na metade do comprimido não é uniforme, podendo ocorrer mais substância ativa de um lado da forma farmacêutica se comparado ao outro lado. Ao ingerir este fármaco em específico, o paciente poderá ter excesso da substância ativa em sua circulação ou tê-la em menor quantidade não cumprindo sua função, neste caso de hipoglicemiante e deixando elevada a glicemia do paciente, assim a partição de

comprimidos para pacientes com doenças crônicas deve ser bem avaliada (Vieira et al, 2008).

Devido à grande indicação de Metformina feita pelos médicos, tem-se notado que na grande parte dos receituários a Metformina está sendo prescrita de maneira indevida, solicitando o corte, seja para a ingestão de meio comprimido, seja para a ingestão de um comprimido e meio. Isto é realizado mesmo a Metformina sendo um comprimido revestido, o que faz com que seu corte, não seja indicado devido a perda do seu revestimento e, portanto, problemas com sua disponibilidade. O estudo desse fármaco é de grande importância, pelo fato dele estar sendo muito utilizado por pacientes portadores da diabetes, já que estes estão em grande índice na população.

Mediante este fato, é importante a realização de um teste de uniformidade de meia desse comprimido, na dosagem de 850mg de três marcas disponíveis no mercado. Assim, o estudo objetivou analisar através da espectrofotometria de absorção no ultravioleta a uniformidade de meia dose de Metformina de comprimidos de 850mg de três marcas existentes no mercado, realizando a divisão do comprimido ao meio, com o uso de um cortador de comprimidos.

Métodos

Para a realização dos testes laboratoriais foram realizados testes analíticos quantitativos, seguindo a metodologia de doseamento adaptada da Farmacopeia Brasileira 5ª edição de 2010, volume 2(Farmacopeia Brasileira, 2010).

Equipamentos e reagentes utilizados

Água deionizada, balança Bio Precisa. Modelo: FA2104N, balão volumétrico. 10mL, 50mL, 100mL e 250mL, cubetas de vidro para análise espectrofotométrica, vidro de relógio, cortador de comprimidos comum, espátula, espectrofotômetro Biochrom Libra S12, Metformina pura, lote: MT16041211; fabricação: 09/11; validade: 10/16; pureza: 99,43%, fabricante: Pharmanostra, comprimido de Metformina de 850mg, Amostra A; fabricação: 10/11; validade: 10/13, Comprimido de Metformina de 850mg, Amostra B; fabricação: 12/11; Validade: 01/13, comprimido de Metformina de 850mg, Amostra C; fabricação: 03/11; validade: 02/14.

Análise dos comprimidos de Metformina

Determinação do peso médio dos comprimidos de Metformina: Para a obtenção do peso médio, foram pesados 20 comprimidos de laboratórios diferentes, denominados de A, B e C. Em seguida somou-se o resultado dos 20 comprimidos pesados e dividiu-se pela mesma quantidade de comprimidos somados, ou seja, 20.

Preparo do padrão de Metformina: Na realização do preparo do padrão pesou-se 85mg da

Metformina em pó com pureza de 99,43%. Este foi adicionado em balão volumétrico de 100mL com água destilada, homogeneizando até total dissolução. Após, foi retirado uma alíquota de 1mL dessa solução e adicionado em balão volumétrico de 10mL com água destilada e homogeneizado. Dessa segunda solução foi retirada mais uma alíquota de 1mL e adicionada em balão de 50mL, também com água destilada e homogeneizado, obtendo-se assim a concentração de 0,0017mg/mL. Em seguida, procedeu-se como leitura em espectrofotômetro ultravioleta a 232nm, após a realização da varredura de 200 a 400nm.

Preparo das amostras: Cortaram-se 20 comprimidos de Metformina de 850mg com um cortador de comprimidos, selecionou-se 10 metades aleatoriamente referentes a meia dose de um comprimido cada, sendo individualmente adicionadas em balões volumétricos de 250mL com água destilada, solubilizadas manualmente sob agitação vigorosa, homogeneizadas, com posterior retirada de alíquota de 1mL de cada solução adicionando em balões volumétricos de 100mL com água destilada e homogeneizando para a última retirada de alíquota de 1mL para a adição em balões volumétricos de 10mL com água destilada, homogeneizando e gerando as soluções finais para as leituras. Acreditando-se que em meio comprimido existia 425 mg, após as diluições a concentração obtida foi de 0,0017mg/mL. Em seguida procedeu-se com a espectrofotometria ultravioleta em comprimento de onda de 232nm para cada solução originada.

O procedimento foi repetido com as metades dos comprimidos dos três laboratórios, amostras A, B e C.

Preparo do placebo: Foram pesadas as quantidades equivalentes dos excipientes do cloridrato de Metformina de 850mg, foram solubilizados e homogeneizados. A mistura foi realizada com a ajuda de uma espátula em vidro de relógio, com estearato de magnésio, amido e dióxido de titânio, a mesma foi solubilizada com água em um balão volumétrico de 250mL, sob agitação manual vigorosa, depois foi retirada uma alíquota de 1mL dessa solução e transferida para um balão volumétrico de 100mL e homogeneizada, logo após foi retirada mais uma alíquota de 1mL e adicionada em balão volumétrico de 10mL. A varredura foi realizada em espectrofotômetro de 200 a 400nm.

Branco: O branco utilizado para a leitura das amostras foi a água destilada, sendo este o solvente utilizado para o preparo do padrão e das amostras.

O branco era lido antes da leitura do padrão e das amostras no mesmo comprimento de onda que as soluções, ou seja, 232nm.

Preparo da curva de calibração:

Curva 25% = concentração de 0,000425mg/mL: pipetou-se 10 μ L da solução padrão com concentração equivalente a 0,085mg/mL de Metformina e diluiu-se com água destilada na quantidade de 1990 μ L para obter 2000 μ L.

Curva 50% = concentração de 0,00085mg/mL: pipetou-se 20 μ L da solução padrão com concentração equivalente a 0,085mg/mL de Metformina e diluiu-se com água destilada na quantidade de 1980 μ L para obter 2000 μ L.

Curva 75% = concentração de 0,001275mg/mL: pipetou-se 30 μ L da solução padrão com concentração equivalente a 0,085mg/mL de Metformina e diluiu-se com água destilada na quantidade de 1970 μ L para obter 2000 μ L.

Curva 100% = concentração de 0,0017mg/mL: pipetou-se 40 μ L da solução padrão com concentração equivalente a 0,085mg/mL de Metformina e diluiu-se com água destilada na quantidade de 1960 μ L para obter 2000 μ L.

Curva 130% = concentração de 0,00221mg/mL: pipetou-se 52 μ L da solução padrão com concentração equivalente a 0,085mg/mL de Metformina e diluiu-se com água destilada na quantidade de 1948 μ L para obter 2000 μ L.

Em seguida procedeu-se a leitura em espectrofotômetro ultravioleta de todas as porcentagens da curva a 232nm.

Resultados e discussão

Para a determinação da seletividade do método foi realizada uma leitura total da absorbância no intervalo de 200nm a 400nm da solução padrão e do placebo de Metformina que está demonstrado no gráfico abaixo. Os resultados estão mostrados na Figura 1. Os resultados nos mostram que a solução de placebo preparado com os constituintes das formulações não interfere com o método empregado para as análises, pois o comprimento de onda onde é absorvido o placebo é diferente do comprimento de onda onde é absorvido o padrão, ou seja, é diferente de 232nm, não ocorrendo sobreposição das curvas o que demonstra a especificidade da análise.

A leitura da absorbância dos padrões de Metformina em espectrofotômetro com comprimento de onda igual a 232nm utilizando como branco a água destilada foi realizada por 6 vezes. O coeficiente de variação entre as leituras foi menor que 2%, que permite observar que existe boa precisão instrumental na análise. Os resultados estão mostrados na Tabela 1.

Para determinar a curva de calibração do padrão Metformina foram feitas soluções com diferentes concentrações referentes a 25%, 50%, 75%, 100% e 130% da concentração de análise que é 0,0017 mg/mL, sendo que para cada uma delas foram realizadas 3 leituras em espectrofotômetro

ultravioleta, assim foi gerada uma curva de calibração de cada solução que está mostrada na figura 2.

A curva de calibração representa a relação entre a resposta do equipamento e a concentração do analito, a qual foi usada para calcular a concentração do fármaco nas amostras. Para um resultado na condição de ótimo é desejável que R^2 e R (coeficiente de linearidade) seja o mais próximo possível de 1, sendo isso observado na curva de calibração do padrão de Metformina, que se mostra linear. Essa linearidade é referente a capacidade do

método de gerar resultados proporcionais a concentração do analito, dentro de uma faixa analítica específica, onde os sinais obtidos nas análises e a concentração do analito são expressos através da curva de calibração (ANVISA, RE 899, 2003). A curva de calibração obtida se mostra de acordo com as normas da validação de métodos analíticos, devido o critério mínimo de coeficiente aceitável ser acima de 0,98, onde o resultado obtido foi 0,99, estando dentro dos padrões aceitos, respondendo assim linearmente para os resultados obtidos.

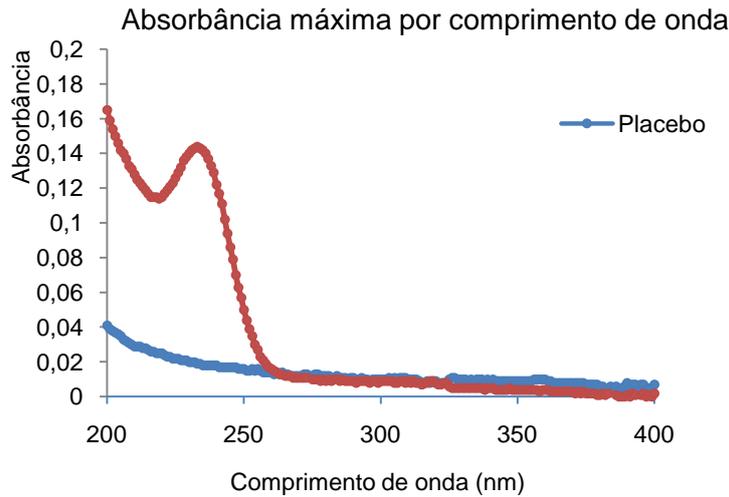


Figura 1: Espectro de absorção da Metformina e do placebo dos comprimidos

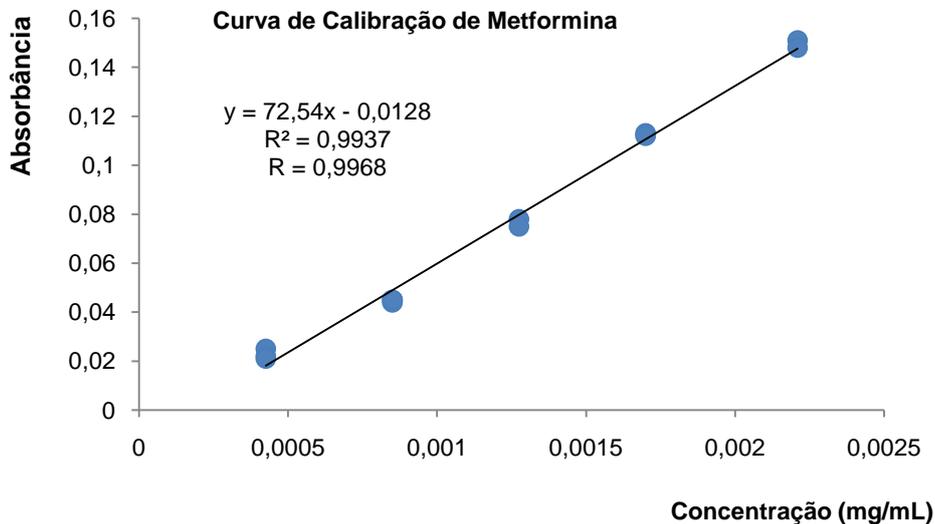


Figura 2: Curva de calibração do Cloridrato de Metformina

Tabela 1: Absorbâncias do padrão de Metformina

Leituras do padrão de Metformina	Absorbâncias
1	0,146
2	0,144
3	0,144
4	0,143
5	0,143
6	0,143
Média das absorbâncias	0,1438
Coefficiente de variação	0,8130%

Na espectroscopia de absorção, mede-se a quantidade de luz absorvida em função do comprimento de onda fornecendo informações qualitativas como quantitativas sobre a amostra (Skoog, 2006).

O processo de absorção é regido pela lei de absorção, também conhecida como lei de Beer-Lambert ou somente como lei de Beer, que diz quantitativamente como a grandeza da atenuação é dependente da concentração das moléculas absorventes e da extensão do caminho sobre o qual ocorre a absorção. À medida que a luz atravessa um meio contendo um analito que absorve, uma diminuição de intensidade ocorre a medida que o analito é excitado. Para uma solução do analito de certa concentração, quanto mais longo for o comprimento do caminho do meio através do qual a

luz passa (caminho óptico), mais centros absorventes estarão no caminho, e maior será a atenuação verificada (Skoog, 2006).

De acordo com a lei de Beer, a absorbância é diretamente proporcional à concentração de uma espécie absorvente c e ao caminho óptico b do meio absorvente, como expresso pela equação (Skoog, 2006):

$$A = \log (P_0 / P) = abc$$

Assim, denomina-se a como a constante de proporcionalidade também chamada de absorvidade. A absorbância é uma grandeza adimensional e portanto a absorvidade deve ter unidades de b e c .

Tabela 2: Peso médio de Metformina 850mg, dos Laboratórios A, B e C.

Laboratório A		Laboratório B		Laboratório C	
Comprimidos de Metformina de 850mg	Peso (mg)	Comprimidos de Metformina de 850mg	Peso (mg)	Comprimidos de Metformina de 850mg	Peso (mg)
1	905,60	1	914,40	1	1019,00
2	901,00	2	916,60	2	1013,40
3	911,30	3	933,20	3	1016,10
4	891,10	4	936,10	4	1004,70
5	903,40	5	940,50	5	1010,20
6	906,00	6	936,40	6	1001,00
7	878,00	7	931,10	7	1013,70
8	904,00	8	936,20	8	1015,80
9	907,20	9	946,30	9	977,50
10	905,80	10	921,50	10	991,90
11	887,70	11	952,20	11	1013,50
12	901,90	12	910,80	12	1006,60
13	911,90	13	937,00	13	1009,20
14	898,40	14	944,90	14	994,50
15	907,10	15	948,70	15	1023,00
16	892,90	16	933,50	16	1024,20
17	897,00	17	952,20	17	1006,90
18	893,10	18	933,80	18	1000,00
19	890,00	19	923,60	19	1012,80
20	899,70	20	932,30	20	1019,80
Peso médio	899,6550	Peso médio	934,0650	Peso médio	1008,69
Coefficiente de variação	0,9631%	Coefficiente de variação	1,2802%	Coefficiente de variação	1,1337%

Quando expressamos a concentração na equação em mols por litro e b em mols por litro e b em centímetros, a constante de proporcionalidade é chamada absorvidade molar, e se é dado um símbolo especial, ϵ . Assim (Skoog, 2006),

$$A = \epsilon bc$$

A lei de Beer, como expressa pelas equações, pode ser empregada de diversas formas. Pode-se calcular as absorvidades molares das espécies se a concentração for conhecida. Pode-se também utilizar o valor medido de absorvância para obter a concentração se a absorvidade e o caminho óptico forem conhecidos. Assim emprega-se uma série de soluções padrão do analito para construir uma curva analítica, ou curva de trabalho (Skoog, 2006).

Peso médio

Os resultados de peso médio dos comprimidos de Metformina de 850mg dos Laboratórios A, B e C estão mostrados na Tabela 2.

A média obtida dos comprimidos de Metformina de 850mg do Laboratório A foi de 899,70mg, mostrando um coeficiente de variação entre os pesos de cada comprimido de 0,9631%,

menor que 2%, já a média obtida dos comprimidos de Metformina de 850mg do Laboratório B foi de 934,06 mg onde se obteve um coeficiente de variação entre os pesos de cada comprimido de 1,28%, menor que 2%, assim como também a média obtida dos comprimidos de Metformina de 850mg do Laboratório C foi de 1008,69mg onde também se obteve um coeficiente entre os pesos de cada comprimido de 1,13%, sendo menor que 2%, onde os coeficientes de variação entre os comprimidos mostram a homogeneidade dos lotes.

A Farmacopeia Brasileira estipula que comprimidos com massas maiores a 250mg podem ter uma variação de até 5% no peso médio, sendo assim todas as marcas estudadas estão dentro da especificação para o peso médio (Farmacopeia Brasileira, 2010).

A avaliação da uniformidade de meia dose foi realizada de acordo com o método descrito na Farmacopeia Brasileira (2010), utilizando espectrofotômetro. O teste da uniformidade pode ser visualizado através das absorvâncias da solução padrão, utilizando da expressão a seguir obtido pela combinação dos fatores de diluições das amostras e do padrão e de sua pureza:

$$\frac{\text{absorvância amostra} \times \text{massa padrão (mg)} \times \text{diluição amostra} \times \text{pureza do padrão (\%)}}{\text{absorvância padrão} \quad \text{diluição padrão} \quad 100}$$

Através da fórmula acima calculamos a quantidade de ativo presente em meia dose do comprimido de Metformina de 850mg, considerando sempre 100% para meia dose de 425mg.

Metformina laboratório A

Os resultados obtidos para a metade de um comprimido de Metformina de 850mg do Laboratório A estão relacionados na tabela 3 ressalta-se que

para a meia dose o valor de 100% foi considerado como 425mg.

Metformina laboratório B

Os resultados obtidos para a meia dose do comprimido de Metformina do Laboratório B estão relacionados na Tabela 4.

Metformina laboratório C

Os resultados obtidos para a meia dose do comprimido de Metformina do Laboratório C estão relacionados na Tabela 5.

Tabela 3 - % de princípio ativo de Metformina contida em meia dose, considerando meia dose como 100% (Laboratório A)

Amostra Metformina	Absorvância	Total de mg/cpdo em meia dose	% princípio ativo
1	0,125	368,52	86,71
2	0,116	342,01	80,47
3	0,106	312,53	73,54
4	0,103	303,68	71,45
5	0,136	400,98	94,35
6	0,171	504,17	118,63
7	0,160	471,74	111,00
8	0,174	513,02	120,71
9	0,158	465,84	109,61
10	0,174	513,02	120,71
	Média	419,55	98,72
	Desvio padrão	83,89	19,7400
	Coeficiente de variação	19,99%	19,99%

Tabela 4: % de princípio ativo de Metformina contida em meia dose, considerando meia dose como 100% (Laboratório B)

Amostra Metformina	Absorbância	Total de mg/cpdo em meia dose	% princípio ativo
1	0,204	601,47	141,52
2	0,160	471,74	110,99
3	0,167	492,38	115,85
4	0,152	448,15	105,45
5	0,122	359,70	84,63
6	0,222	654,50	154,00
7	0,235	692,87	163,03
8	0,168	495,33	116,55
9	0,162	477,64	112,38
10	0,158	465,84	109,61
	Média	515,96	121,40
	Desvio padrão	102,05	24,01
	Coeficiente de variação	19,78%	19,78%

Tabela 5: % de princípio ativo de Metformina contida em meia dose, considerando meia dose como 100% (Laboratório C)

Amostra Metformina	Absorbância	Total de mg/cpdo em meia dose	% princípio ativo
1	0,101	297,78	70,06
2	0,122	359,70	84,63
3	0,116	342,01	80,47
4	0,102	300,73	70,76
5	0,099	291,89	68,68
6	0,100	294,84	69,37
7	0,119	350,85	82,55
8	0,137	403,93	95,04
9	0,083	244,71	57,58
10	0,078	229,97	54,11
	Média	311,64	73,33
	Desvio padrão	53,14	12,50
	Coeficiente de variação	17,05%	17,05%

Os resultados descritos nas Tabelas 3, 4 e 5 nos mostram que os valores da uniformidade de meia dose da Metformina foram irregulares, não seguindo os valores que teoricamente deveriam constar, ou seja, 425mg ou 100% de princípio ativo, sendo assim considerados ruins. Em comparação com os três Laboratórios, o Laboratório A foi o que apresentou o melhor resultado, com média de porcentagem de princípio ativo de 98,72%. Já o que apresentou o pior resultado foi o Laboratório C, com média de porcentagem de princípio ativo de 73,33%, estando abaixo do Laboratório B, com média de porcentagem de princípio ativo de 121,40%. Os melhores resultados obtidos pelos Laboratórios A e B se devem provavelmente ao sulco divisor nesses comprimidos, o que não estava presente nos comprimidos do Laboratório C. Vale ressaltar que embora os resultados de uniformidade de meia dose foram melhores com a marca A, todas as marcas apresentaram coeficiente de variação alto entre as análises (14-20%).

Apesar da existência do sulco, a ação do corte dos comprimidos não é justificada, pois como foi mostrado nos resultados acima não foi verificada uniformidade na meia dose de nenhum dos Laboratórios pois há uma dificuldade na partição

dos comprimidos pelo paciente mesmo utilizando o cortador. Para o paciente que está ingerindo a meia dose de Metformina do Laboratório A, ocorre uma variação de 71,45 a 120,71%, já para o paciente que está ingerindo a meia dose de Metformina do Laboratório B, ocorre uma variação de 84,54 a 163,03% e, para o paciente que está ingerindo a meia dose de Metformina do Laboratório C, ocorre uma variação de 54,11 a 95,04%, ou seja, em determinadas ingestões do medicamento ele estará ingerindo quantidade insuficiente para controlar sua diabetes e em outros casos estará absorvendo quantidades superiores a esperada.

Outro fator agravante não levado em conta na realização do trabalho, mas vale nossa preocupação, pois pode desregular ainda mais o teor dos comprimidos, é a armazenagem do comprimido dividido e não ingerido na hora (Conti et al, 2007). Este é armazenado sob a ação do ambiente, podendo levar a degradação do princípio ativo, além de decorrer riscos de contaminação com partículas e microrganismos do ambiente (Inhã e Gomes, 2011).

O revestimento de comprimidos consiste na aplicação de um material sobre a superfície externa do comprimido com o objetivo de beneficiar a forma

farmacêutica. Esse processo pode evitar diversas alterações sofridas tanto no organismo como no ambiente externo, como a irritação da mucosa do trato gastrointestinal, alteração do perfil de liberação do ativo, mascarar sabor e odor, e também proteção contra a luz, umidade e ar. Devido essas características os comprimidos revestidos não devem ser partidos, pois há dificuldade de se localizar o meio do comprimido, além do revestimento poder se romper ou se partir em partes desiguais. A partir do corte também ocorre a desintegração, ocorrendo o esfarelamento, afetando diretamente a posologia podendo se tornar ineficaz e prejudicial ao tratamento de pacientes (ANFARMAG, 2007).

Assim, observa-se que, independentemente do Laboratório, sendo ele medicamento de referência, ou sendo ele genérico, com sulco ou sem sulco, o corte não é indicado para comprimidos de Metformina, pois estes além de serem revestidos, podem não apresentar uniformidade em suas meias doses, podendo gerar riscos a saúde dos pacientes, não sendo suficiente para controlar a diabetes ou podendo causar hipoglicemia.

Conclusões

Analisando os resultados obtidos nas análises, concluímos que a realização do corte do comprimido ao meio, resulta em diferentes quantidades de princípio ativo presente no comprimido, mesmo apresentando ou não o sulco que divide o comprimido para facilitar o corte. Esse ato pode implicar diretamente na ação terapêutica, não ocorrendo a ação necessária para o controle do diabetes devido ao paciente não fazer uso da dose correta, podendo acarretar complicações durante o tratamento. Mediante as análises realizadas nos comprimidos revestidos de Metformina 850mg, dos Laboratórios A, B e C, foram verificadas grandes variações nas metades dos comprimidos estudados.

Os resultados alcançados nesse trabalho mostram que a prática de corte do comprimido não deve ser realizada, devido às altas diferenças de teor, comprometendo a eficácia da terapêutica e o tratamento seguro, sendo que por inúmeras vezes essa prática é indicada pelos próprios médicos e profissionais da saúde. A partir dos estudos realizados verifica-se que a prática da partição de comprimidos revestidos não deve ser estimulada, devido às inúmeras desvantagens relacionadas à variação da dose, tornando-se maior ou menor do que o necessário, além da perda dos comprimidos, ocorrendo à fragmentação e esfarelamento devido a partição indevida.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução Específica (RE), nº 899 de 29 de maio de 2003: Guia para Validação de Métodos

Analíticos e Bioanalíticos, Brasília (DF). Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm#>. Acesso em: 12 out. 2012. 21h56min28s.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIABETES. São 12 milhões de diabéticos no Brasil. Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>> Acesso em: 20 abr. 2012. 21h07min56s.

ANFARMAG- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS - Partição do comprimido ao meio é prejudicial paciente. Redação Anfarmag, São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codigo=778&codcategoria_menu=169> Acesso em: 02 nov. 2012. 22h25min10s.

AURICCHIO, M. T. et al. Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador. Rev. Acta Paul Enferm, São Paulo, 2011; 24(1): 74-79. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v24n1/v24n1a11.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2012. 13h59min06s.

CONTI, M. de A. et al. Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado. Boletim Farmacoterapêutica, Brasília, 2007; nº 4-5: 01-06. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/7/35a40.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2012. 21h32min48s.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. 2010; 2(1): 844-845. Monografia da Metformina, Uniformidade e Peso Médio.

FERREIRA, C. B. N. D. et al. Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. Rev. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, 2009; 53(4): 409-415. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n4/v53n4a04.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2012. 20h53min34s.

INHÃ, A. S.; GOMES, J. B. Partição de comprimidos e sua implicação em seu efeito terapêutico. Jundiaí: Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário Padre Anchieta, 2011.

LABORATORIO NOVONORDISK. Bula metformina. Disponível em: <http://www.novonordisk.com.br/media/bulas/metformina.pdf>. Acesso em: 26 Out. 2012. 21h15min5s.

SANTOMAURO JÚNIOR, A. C. et al. Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. Rev. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, 2008; 52(1): 120-125. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n1/a17v52n1.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2012. 20h51min18s.

SILVA-COSTA, E. da et al. Metformina Interage com o Treinamento Físico Diminuindo a Glicemia e Aumentando o Armazenamento de Glicogênio em Ratos Diabéticos. Rev. Bras Med Esporte, São

Paulo, 2008; 14(4): 337-340. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbme/v14n4/v14n4a03.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2012. 20h54min43s.

SKOOG, D. A. et al. Fundamentos de Química Analítica. São Paulo: Cengage Learning; 2006.

VIEIRA, C. A. et al. Avaliação do processo de partição em comprimidos de captopril 50mg. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <<http://www.abq.org.br/cbq/2008/trabalhos/4/4-64-113.htm>>. Acesso em: 31 out. 2012. 21h58min15s.