



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA

EDUARDO MENDES CUNHA

**Avaliação da qualidade de metformina 500 mg através de testes físico  
químicos de dissolução e doseamento**

Brasília-DF

2018

EDUARDO MENDES CUNHA

**Avaliação da qualidade de metformina 500 mg através de testes físico químicos de dissolução e doseamento**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Professor Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

Brasília – DF

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CG999a CUNHA, Eduardo Mendes Cunha  
Avaliação da qualidade de metformina 500 mg através de  
testes físico químicos de dissolução e doseamento / Eduardo  
Mendes Cunha CUNHA; orientador Prof. Dr. Paulo Gustavo  
Barboni Dantas Nascimento . -- Brasília, 2018.  
24 p.

Monografia (Graduação - Farmacia ) -- Universidade de  
Brasília, 2018.

1. Genericos. 2. Dissolucao de comprimidos . 3.  
Doseamento de comprimidos. 4. Qualidade . I. , Prof. Dr.  
Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento, orient. II. Título.

EDUARDO MENDES CUNHA

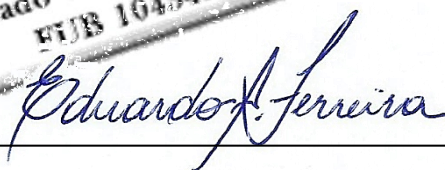
## **Avaliação da qualidade de metformina 500 mg através de testes físico químicos de dissolução e doseamento**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
Paulo Barboni  
Colegiado de Farmácia - FCE  
FUR 1643412

Prof. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Eduardo Antonio Ferreira

Prof. Eduardo Antonio Ferreira

  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Daniela Castilho Orsi

Prof.<sup>a</sup> Daniela Castilho Orsi

Faculdade de Ceilândia -

Universidade de Brasília

Aprovado em: 03/Dezembro/ 2018

Brasília -2018

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus por prover a força necessária para executar minhas ambições.

A minha mãe pelo apoio moral e psicológico ao longo da jornada acadêmica.

A meu orientador Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento, pela paciência de me ensinar e instruir na execução deste trabalho.

A universidade pela oportunidade de crescimento ao longo dos anos.

Aos técnicos de laboratório Eva e Leonardo pela grande ajuda na realização dos experimentos mesmo durante as aulas e pela grandiosa ajuda na produção do meio de dissolução.

A meus amigos Henry Morgan, Fernando Nunes, Juliana Melo e Mateus Castro na execução dos experimentos e pelas diversas ideias dadas para compor o trabalho.

## Resumo

**Introdução:** A Diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente sua ação, classificadas em dois tipos. Para o controle da DM2, temos uso de fármacos orais para o controle da glicemia. As biguanida representante a Metformina, tida como a principal escolha em casos de diabetes tipo dois. No comércio atual os medicamentos são classificados em: genéricos, referência e similares. **Objetivo:** Realizar estudo de qualidade em formulações sólidas orais comprimidas de 500 mg de Metformina de diferentes marcas. **Método:** Os medicamentos foram divididos em A para referência e B, C, D e E para os genéricos a serem usados de cinco marcas diferentes. Executou a verificação do perfil de liberação, fez-se o doseamento dos lotes de comprimido e averiguou-se da uniformidade de peso segundo a farmacopeia brasileira 5ª edição de (2015). **Resultados:** Das marcas pesadas todas elas apresentaram peso médio de acordo as especificações propostas na farmacopeia brasileira 5ª edição de (2015). Do doseamento temos que das duas amostras, seis foram reprovadas; A marca A teve os dois lotes fora do padrão, as marcas D e E tiveram um dos lotes aprovados, B foi o único com os dois lotes dentro dos conforme da legislação. Do ensaio de dissolução observa-se que das duas amostras analisadas, somente o genérico C2 não está em conformidade com a legislação. **Conclusão:** Os genéricos B, D e E de metformina demonstraram em correspondência a farmacopeia brasileira 5ª (edição), confirmando qualidade comparada à referência.

**Palavras Chave:** Dissolução, doseamento de lotes, genéricos.

## **Abstract**

**Introduction:** For the control of type 2 diabetes, we use oral drugs to control glycemia. Biguanide Metformin is considered the primary choice in cases of type 2 diabetes. In current trade there are several presentations of the drug divided into generic, reference and similar, tells us that generic medicine should be similar to the reference, which has interchangeable, usually produced after the expiration of patent protection or other exclusivity rights, with proven effectiveness, safety and quality. **Objective:** To carry out a quality study on solid oral formulations of 500 mg of different Metformin. **Method:** Medications are divided into A for reference and B,C for generics to be used from five different brands. He performed the verification of the release profile, dosing batches of tablets and ascertaining uniformity of weight according to the Brazilian pharmacopoeia. **Results:** Of the five heavy brands, all of them presented average weight according to the proposed specifications. From the assay we have to give the samples, six were reprocessed; Lab A had both non-standard batches, D and E had one of the batches approved, B was the only one with both batches within conform. From the dissolution test it is observed that of the two analyzed samples, only the generic C2 is not in compliance with the legislation. **Conclusion:** The B, D and E marks of metformin have been shown to correspond to pharmacopoeia, confirming quality compared to the reference.

Keywords: Dissolution, dosing of lots, generics in Brazil.

## **Lista de Siglas**

**ANVISA**- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**DM**- Diabete Melitus

**LDL**- Low Density Lipoproteins

**HDL**- High Density Lipoproteins

**PNAUM**- Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil

**PNM**- Política Nacional de Medicamentos

**EUA**- Estados Unidos da América

**DM2**- Diabetes Mellitus tipo 2



## Lista de Anexos

<b>Tabela 1:</b> Peso médio das amostras A ,B ,C ,D ,e E junto à media e seus desvios padrões ..	14
<b>Gráfico 1:</b> Curva analítica a partir do cloridrato de metformina puro .....	15
<b>Tabela 2:</b> Doseamento dos lotes de metformina 500 mg dois lotes diferentes .....	16
<b>Gráfico 2:</b> Perfil de dissolução piloto da amostra de referencia de metformina 500 mg utilizando o medicamento de referência em meio tampão fosfato ph 6,8 .....	17
<b>Gráfico 3:</b> Perfil de dissolução das amostras de metformina 500 mg das marcas, B,C,D e E em meio tampão fosfato ph 6,8 .....	18

## Sumário

<b>Introdução</b> .....	1
Revisão bibliográfica .....	2
<b>Objetivo</b> .....	5
Objetivos Específicos .....	5
<b>Justificativa</b> .....	5
<b>Introdução</b> .....	8
<b>Materiais e Metodologias</b> .....	10
Materiais .....	10
Reagentes .....	11
Preparo da solução Tampão fosfato pH 6,8 .....	11
Substancias e condições do experimento de dissolução.....	12
Teste do Peso médio .....	12
Substancias e condições do teste de doseamento.....	12
Preparo da Solução Padrão .....	13
<b>Resultados</b> .....	13
<b>Discussão</b> .....	18
<b>Conclusão</b> .....	20
<b>Referencias</b> .....	21
<b>Anexo: Normas de formatação</b> .....	24

## Introdução

Diabetes mellitus (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento prevalece na população com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) vivia ou vive com diabetes. Cerca de 75% dos casos são de países em desenvolvimento onde o diabetes tipo 2, aquele onde a insulina não exerce corretamente sua ação, prevalece. A sociedade prevê um aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas estima-se que 46% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados e que 83,8% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento. No mundo o Brasil se encontra no mapa preenchendo a vaga do quarto país com mais casos de diabetes mellitus 23,3 milhões. Tradicionalmente, o diabetes tipo 2 tem sido descrito como próprio da maturidade, com incidência após a terceira década (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O tratamento da hiperglicemia pode ser feito com muitas classes de drogas e, mais habitualmente, pela combinação destes medicamentos, cada um com seu mecanismo de ação e perfil de efeitos adversos. Entre os agentes de controle da glicemia a metformina é a que mais reduz a HbA1C (cerca de 2%) por exercer uma sensibilização dos tecidos para a insulina (DE ALMEIDA; FERNANDO ANTONIO, 2015).

Na lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999 dispõe sobre comércio de medicamentos, atualmente têm-se os medicamentos divididos em genéricos, referência e similares, nos diz que medicamento genérico deve ser similar ao de referência ou inovador, que possua intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, com sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas. O de referência, como dito antes, é o medicamento inovador que foi registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados. Os similares são os medicamentos que apresentam o mesmo princípio ativo, forma farmacêutica, concentração, via de administração, indicação terapêutica porém que diferem quanto a tamanho, embalagem, prazo de validade, rotulagem, excipientes e

veículos devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca, lembrando que eles não possuem intercambialidade.

O balanço anual da indústria farmacêutica declarou que o volume de medicamentos genéricos e similares no Brasil representou 63% das vendas totais em 2016. Em outros países como EUA, União Europeia, Índia, China e Israel que a política de genéricos já era uma realidade e que a lei já traz incluso a introdução dos medicamentos aos testes de bioequivalência na substituição do inovador, a média é de 65% das vendas totais (VALOR ECONOMICO,2018).

### *Revisão bibliográfica*

No período de 1998 foi lançado a política nacional de medicamentos(PNM) que constitui elementos fundamentais para a melhora das condições de saúde, estabelecendo diretrizes como a organização da vigilância sanitária, reorganização da assistência farmacêutica e uso racional de medicamentos. Dentro de seus objetivos tinha-se a promoção do uso de medicamentos genéricos como uma das diretrizes (ANVISA,1998).

Até então no mercado farmacêutico brasileiro existia duas categorias de medicamentos, os “inovadores” , hoje chamados de referência , que além de possuir patente e marca própria, forma submetidos a testes de eficácia e segurança para sua comprovação; e os similares que são aqueles que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos da formulação ativos, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência registrado na ANVISA diferenciando na embalagem a critério de cada fabricante (MENGUE.et al,2016).

Em 1999 temos a implementação dos genéricos no mercado com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo e de aumentar o acesso da população a estes medicamentos (QUENTAL.et al,2008). Os quais medicamentos genéricos que determinam a intercambialidade com o medicamento de referência, assegurado por testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência realizados por laboratórios credenciados pela ANVISA que realiza o monitoramento das unidades produtivas quanto as boas Práticas de Fabricação segundo a Resolução(RDC) nº 210 de 04 de agosto de 2003(ANVISA,1999; ANVISA,2003).

Para a fabricação de genéricos é preciso o vencimento da patente do medicamento inovador, as patentes no Brasil possuem validade de 20 anos asseguradas por lei. Após seu vencimento as outras indústrias podem comercializar o produto, a participação do genérico no mercado brasileiro cresce a cada dia, o balanço anual da indústria farmacêutica declarou que o volume de medicamentos genéricos e similares no Brasil representou 63% das vendas totais em 2016. Em outros países como EUA, União Europeia, Índia, China e Israel que a política de genéricos já era uma realidade e que a lei já traz incluso a introdução dos medicamentos aos testes de bioequivalência na substituição do inovador, a média é de 65% das vendas totais (VALOR ECONOMICO,2018).

O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de extrema importância para que a qualidade, segurança, eficácia e confiabilidade dos seus produtos sejam asseguradas junto à população que irá consumir os medicamentos (ROCHA, T. G; & GALENDE, S. B, 2014). O conceito de controle de qualidade é definido como: conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com finalidade de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos pela ANVISA, através de testes para análise dos medicamentos produzidos (ANVISA,2005).

Visando a qualidade total de um produto tem-se seguintes preceitos: confiabilidade, conformidade, qualidade percebida e atendimento: conforme é definido como qualquer atividade com o objetivo de afirmar e estabelecer um serviço ou um produto que atende as normas a ele estabelecido e especificado, obedecendo assim as condições técnicas e de desempenho desejados. Confiabilidade relaciona-se com “confiança” os quais devem apresentar suas especificações técnicas e atender funções específicas quanto ao uso, manutenção, durabilidade durante um período de tempo. A qualidade percebida nos diz que é o momento que o paciente/consumidor percebe o benefício causado pelo produto é maior que o pago pelo mesmo, interessante quanto a essa percepção, gerando reconhecimento pelo produto. O atendimento, no âmbito de muita concorrência, se sobressai, conquistando investimento e fidelizando investidores para seu produto (ANVISA,2013).

A fabricação de um medicamento requer um conjunto de diversas tecnologias. É necessária durante as etapas do processo, a realização de vários ensaios que comprovem a qualidade do produto (ROCHA, T. G; & GALENDE, S. B, 2014), ensaios esses feitos desde a chegada do insumo até o produto já pronto, divididos em microbiológico e físico químicos; microbiológico para aferir se o produto foi contaminado com algum outro produto ou por bactérias. Os ensaios físico químicos têm em foco a integridade do fármaco e suas propriedades químicas visando o princípio ativo em si em quantidade certa e estabilidade correta.

As apresentações farmacêuticas na forma de comprimidos devem atender a vários parâmetros visando à obtenção de produtos de alta qualidade. Essas apresentações são obtidas por meio da compressão direta do princípio ativo junto aos excipientes e exibem uma série de vantagens quando comparados às outras formas de apresentação, tais como: estabilidade físico-química, baixo custo, uniformidade de desintegração, conservação garantida e fácil administração. São amplamente difundidos na população, entretanto, podem sofrer variações entre si, de lote para lote, dependendo do método de fabricação (CAMARGO,2016).

O doseamento é realizado para conferir o teor de princípio ativo contido na formulação, podendo ser realizado por titulação clássica de neutralização, espectrofotometria ou cromatografia. Os procedimentos para esse teste são descritos na monografia de cada fármaco, assim como especificações, preparo das amostras e critérios de aceitação. As especificações mais comuns é de que a quantidade de princípio ativo deva estar entre 95 e 105 por cento. Para um bom resultado devido variâncias entre unidades baixas e outras altas, além do pool de 20 comprimidos, realiza-se a uniformidade de peso de cada comprimido, calculando o doseamento individual dos mesmos (FERNANDES.et al ,2015).

A intercambialidade é um princípio que existe somente para os genéricos, o teste de bioequivalência nos diz se esta intercambialidade é possível, obrigatório para registro de medicamentos genéricos. O perfil de dissolução é utilizado para observarmos como o fármaco se comporta em nosso organismo afim de determinar o quanto dele é absorvido, uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de um medicamento, sob a forma sólida, no que se refere à sua liberação

a partir da forma farmacêutica (DO NASCIMENTO.et al,2016). Hoje este teste possui uma outra finalidade, uma forma de isenção de estudos de biodisponibilidade para determinadas doses de um produto. Quando se comprova que determinado produto tem perfil de dissolução semelhantes e existe estudos de bioequivalência que confirma a igualdade com o inovador para uma das dosagens, as demais podem ser registradas também sem que haja a realização de novos estudos (NASCIMENTO.et al,2012).

A metformina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de diabetes mellitus tipo dois, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito. Um dos representantes das biguanidas disponível atualmente, sendo um agente insulino-sensibilizador utilizado no tratamento do DM2 e na síndrome dos ovários policísticos por essa doença ter picos hormonais os tornando resistentes a ação da insulina também (TROVÓ; KAMILA TORQUATA; TYIO, ROGÉRIO,2018). Suas características físico químicas descritas são: Pó cristalino, branco ou quase branco, facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona, cloreto de metileno, éter etílico e clorofórmio.

## **Objetivo**

Realizar estudo de qualidade em formulações sólidas orais comprimidas de 500 mg de Metformina de diferentes laboratórios a partir de ensaios físico-químicos de dissolução e doseamento.

### *Objetivos Específicos*

- Avaliar comparativamente a formulação referência de Metformina 500 mg com os genéricos de quatro laboratórios diferentes, por meio de teste estatísticos test t.
- Estabelecer perfil de dosagem dos comprimidos de Metformina.
- Estabelecer índice de dissolução das diferentes apresentações.

## **Justificativa**

Na década de 1990, a política de medicamentos genéricos foi identificada como uma alternativa viável para o mercado farmacêutico de países em desenvolvimento,

a fim de reduzir a dependência externa e os preços e custos dos medicamentos. Desde a promulgação da referida lei até hoje, o mercado de medicamentos genéricos vem crescendo cada vez mais, ganhando mercado e têm contribuído para a redução dos custos dos tratamentos (NETO.et al,2015; VIEIRA FS & ZUCCHI P; 2006).

O mercado brasileiro de medicamentos é constituído por mais de 24 mil apresentações, A maior parte das empresas comercializam medicamentos similares. Os genéricos estão ganhando mercado e têm contribuído para a redução dos custos dos tratamentos, as empresas tidas atualmente como as maiores produtoras de medicamentos genéricos são os laboratórios E.M.S /SANOFI /MEDLEY /GENZYME (ANVISA,2015). Com base nestes dados avaliar a qualidade desses medicamentos no mercado atual se faz necessário, aplicando o teste de dissolução nos comprimidos podemos observar se as diversas formulações de um produto possuem perfil de dissolução semelhantes, fundamental para evitar que dosagens de um mesmo produto sejam submetidos a estudos de bioequivalência (MARCOLONGO,2003).

Dentro desse assunto tem-se o quesito demanda a metformina por ser um medicamento previsto como primeira escolha em casos de diabetes mellitus do tipo dois, está amplamente presente em diversos ambientes de saúde, executar a verificação do teor contido nos fármacos por meio do teste de doseamento teria como fim mostrar que os medicamentos genéricos apresentam a concentração equivalente de princípio ativo quando comparados aos de marca. Dado a palavra “confiança” temos que de acordo com pesquisas feitas pela PNAUM no ano de 2014 (ROCHA, T. G; & GALENDE, S. B, 2014) temos que 45 % das pessoas entrevistadas utilizavam ao menos um medicamento genérico havendo superioridade de uso pelos idosos chegando a 56 % são, principalmente, os brasileiros das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, do gênero feminino da classe socioeconômicas C (MENGUE.etal,2016). Não somente a população, mas a classe medica também possuem pouca confiança em medicamentos genéricos, de acordo com a pesquisa feita pelo conselho federal de farmácia em universidades americanas constatou-se que 43% dos editoriais de revistas médicas norte-americanas que publicaram as pesquisas tinham opiniões negativas quanto à intercambialidade dos genéricos (CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA,2017). Com este dado será que realmente a metformina genérica e genéricos no geral são inferiores aos de marca? Este trabalho



visa demonstrar estatisticamente por meio de testes de dissolução e doseamento que medicamentos genéricos possuem qualidade e que não são necessariamente inferiores aos de referência.

## **ARTIGO ELABORADO CONFORME AS NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Avaliação da qualidade de metformina 500 mg através de testes físico químicos de dissolução e doseamento

Eduardo Mendes Cunha, Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Universidade de Brasília (UNB/FCE), Faculdade de Farmácia, Laboratório de Controle de Qualidade, Ceilândia, Brasília - DF, Brasil

### **Resumo**

**Introdução:** A Diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente sua ação, classificadas em dois tipos. Para o controle da DM2, temos uso de fármacos orais para o controle da glicemia. As biguanida representante a Metformina, tida como a principal escolha em casos de diabetes tipo dois. No comércio atual os medicamentos são classificados em: genéricos, referência e similares. **Objetivo:** Realizar estudo de qualidade em formulações sólidas orais comprimidas de 500 mg de Metformina de diferentes marcas. **Método:** Os medicamentos foram divididos em A para referência e B, C, D e E para os genéricos a serem usados de cinco marcas diferentes. Executou a verificação do perfil de liberação, fez-se o doseamento dos lotes de comprimido e averiguou-se da uniformidade de peso segundo a farmacopeia brasileira 5ª edição de (2015). **Resultados:** Das marcas pesadas todas elas apresentaram peso médio de acordo as especificações propostas na farmacopeia brasileira 5ª edição de (2015). Do doseamento temos que das duas amostras, seis foram reprovadas; A marca A teve os dois lotes fora do padrão, as marcas D e E tiveram um dos lotes aprovados, B foi o único com os dois lotes dentro dos conforme da legislação. Do ensaio de dissolução observa-se que das duas amostras analisadas, somente o genérico C2 não está em

conformidade com a legislação. **Conclusão:** Os genéricos B, D e E de metformina demonstraram em correspondência a farmacopeia brasileira 5<sup>o</sup> (edição), confirmando qualidade comparada à referência.

**Palavras Chave:** Dissolução, doseamento de lotes, genéricos.

## **Abstract**

**Introduction:** Diabetes mellitus is a syndrome of multiple etiology, due to lack of insulin and / or the inability of insulin to properly exercise its action, classified into two types. For the control of DM2, we use oral drugs to control glycemia. The biguanide represents the Metformin, taken as the primary choice in cases of type two diabetes. In the current trade the medicines are classified in: generic, reference and similar.

**Objective:** To carry out a quality study on compressed oral solid formulations of 500 mg of Metformin of different brands. **Method:** The drugs were divided into A for reference and B, C, D and E for generics to be used from five different brands. It performed the verification of the release profile, the dosing of the batches of tablet was ascertained and the weight uniformity according to the Brazilian pharmacopoeia 5th edition of (2015). **Results:** Of the heavy brands all of them presented average weight according to the specifications proposed in the Brazilian pharmacopoeia 5th edition of (2015). From the assay we have that of the six samples, six were reprovved; Brand A had both non-standard lots, brands D and E had one of the approved lots, B was the only one with both lots compliant with the legislation. From the dissolution test it is observed that of the two analyzed samples, only the generic C2 is not in compliance with the legislation. **Conclusion:** Generics B, D and E of metformin demonstrated in correspondence to the Brazilian pharmacopoeia 5<sup>o</sup> (edition), confirming quality compared to the reference.

**Keywords:** Dissolution, batch assay, generic.

## **Introdução**

O Diabete mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente sua ação dividida em tipo um e tipo dois. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios

do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas (DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA,2006). Este tipo de diabetes(DM2) é a manifestação majoritária do diabetes, cursando com 91,2% dos casos em nível mundial. No ano de 2017 foi declarado, pela Federação Internacional de Diabetes, que existem 425 milhões de casos de diabetes em todo o mundo, da qual prevê um aumento para 629 milhões no ano de 2045. A epidemiologia demonstra que existe uma prevalência maior nos indivíduos de 20-64 anos que vivem em zonas urbanas. O Brasil está atualmente no terceiro lugar dos países com maior incidência de diabetes somente atrás dos Estados Unidos e Índia (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION,2017).

Para o controle da diabetes tipo dois, tem-se o uso de fármacos orais para o controle da glicemia. A classe das biguanida tem-se a Metformina, tida como a principal escolha em casos de diabetes tipo dois taxada como primeira escolha, exercendo o controle da glicemia através do aumento da captação de glicose no músculo esquelético e sensibilização dos tecidos a ação da insulina, além de controlar lipoproteínas de alta e baixa densidade (LDL e HDL) promovendo sua diminuição e posterior emagrecimento do paciente através da diminuição da ingestão calórica e da sensibilização dos tecidos a insulina (RANG, H.P; DALE,2016).

Dados os efeitos demonstrados e a excelente segurança, alvo de grande interesse e investigação a utilização da metformina em indivíduos insulinoresistentes, não diabéticos ou pré-diabéticos. É um fármaco promissor em situações como a doença do ovário policístico aumentando as taxas de ovulação (TROVÓ; KAMILA TORQUATA; TYIO, ROGÉRIO,2018) e a dislipidemia, em que se tem um papel preponderante na diminuição dos níveis de LDL e HDL, causada devida a resistência da insulina e obesidade do paciente (PEREIRA,2017). Vale ressaltar que essa utilização vem sendo explorada na atualidade porém ainda se tem pouco material acerca do assunto (DIAS.et al,2004).

Na lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999 dispõe sobre comércio de medicamentos, atualmente têm-se os medicamentos divididos em genéricos, referência e similares, nos diz que medicamento genérico deve ser similar ao de referência ou inovador, que possua intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade,

com sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas. O de referência, como dito antes, é o medicamento inovador que foi registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados. Os similares são os medicamentos que apresentam o mesmo princípio ativo, forma farmacêutica, concentração, via de administração, indicação terapêutica porém que diferem quanto a tamanho, embalagem, prazo de validade, rotulagem, excipientes e veículos devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca, lembrando que eles não possuem intercambialidade (ANVISA,1999).

A metformina no mercado vigente possui as três classificações e 24 laboratórios fabricantes de seu genérico, estando entre os 20 medicamentos mais comercializados no Brasil no ano de 2015<sup>8</sup>. Dentro do mercado, genéricos representam 33,3% das vendas de medicamentos os quais 79% são medicamentos com um único princípio ativo<sup>8</sup>. O índice de uso pela população diverge entre os três, de acordo com pesquisas feitas pela PNAUM( Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos) medicamentos utilizados no diabetes correspondem a 34% dos grupos terapêuticos mais utilizados, das quais 41% corresponde a formulações genéricas<sup>9</sup>. O presente trabalho visa demonstrar estatisticamente por meio de teste t e testes físico químicos de controle de qualidade dissolução e doseamento que medicamentos genéricos possuem qualidade equivalente aos de referência comparando os dois entre si.

## **Materiais e Metodologias**

Para este trabalho dividimos os medicamentos em A para referência e B, C, D e E para os genéricos a serem usados. Em seguida adquirimos os medicamentos genéricos em estabelecimentos diferentes de saúde, para o de referência utilizou-se o do fabricante. Com isso executamos a verificação do perfil de liberação e dosar os lotes de comprimidos de metformina 500 mg segundo a 5<sup>o</sup> edição da farmacopeia brasileira de (2015).

### *Materiais*

- Balança analítica marca Marte® modelo AY 220;
- Balão Volumétrico Rey-Glass® 10 ml,100 ml;

- Cadinho;
- Dissolutor marca Nova Ética® modelo 299;
- Espectrofotômetro UV-vis marca Hitachi Hight-Technologies Corporation® modelo U-3900H;
- Micropipetas automáticas escala de 2-20 marca Capp® modelo Ecopipette;
- Papel filtro;
- Proveta 100 ml marca Uniglass® (+/- 0,5).

#### *Reagentes*

- Água destilada;
- Cloridrato de Metformina padrão secundário marca Pharma Nostra®;
- Cloridrato de Metformina 500 mg referência (A);
- Cloridrato de Metformina 500 mg genérica fabricante (B);
- Cloridrato de Metformina 500 mg genérica fabricante (C);
- Cloridrato de Metformina 500 mg genérica fabricante (D);
- Cloridrato de Metformina 500 mg genérica fabricante (E);
- Fosfato de sódio dibásico marca Vetec Química fina®;
- Fosfato de potássio tribásico marca Genética®.

#### *Preparo da solução Tampão fosfato pH 6,8*

Para o preparo da solução tampão fosfato pesou-se os seguintes compostos: 28,8 g de fosfato de sódio dibásico (Vetec Química fina®) e 11,45 g de fosfato de potássio tribásico (Genética®) solubilizados em 1000 ml de água destilada, Ph da solução aferido até atingir 6,8 e corrigido com solução de cloreto de sódio, foi

preparado três litros para cada ensaio de dissolução para cada lote Segundo a farmacopeia brasileira volume um 5º edição (2015).

#### *Substancias e condições do experimento de dissolução*

Foi avaliado cinco medicamentos (Marca A ,B ,C , D e E) a base de metformina 500 mg sendo o primeiro de referência e os outros quatro genéricos de quatro marcas diferentes. O equipamento Dissolutor (Nova Ética® modelo 299) foi utilizado para avaliação do perfil de dissolução. As condições preconizadas para realização do ensaio são: na temperatura ambiente (36,5º) usando cestas a uma velocidade de rotação de 100 rotações por minuto (rpm) e tampão fosfato Ph 6,8 como meio de dissolução como previsto na farmacopeia brasileira 5º edição (2015). O ensaio foi feito em triplicata de cada uma das marcas de dois lotes distintos, sendo coletada alíquotas no período de 2,5,7,10,12,15,17 e 20 minutos posteriormente dissolvidas para a concentração de 0,01% usando 100 µl da amostra para 10 ml do tampão fosfato 6,8 em um balão volumétrico de 10 ml. As absorbâncias forma determinadas pelo Espectrofotômetro UV-vis Hitachi Hight-Technologies Corporation® modelo U-3900H no comprimento de onda de 233 nm.

#### *Teste do Peso médio*

Foi feito o teste do peso médio para observar uniformidade das amostras<sup>26</sup>. O teste de peso médio de comprimidos foi efetuado através da média aritmética obtida na pesagem individual de 20 unidades, retirados ao acaso de uma mesma amostra, em uma balança analítica marca Marte® modelo AY 220, seguindo as especificações da farmacopeia brasileira 5º edição (2015).

#### *Substancias e condições do teste de doseamento*

Com auxílio da balança analítica (Marte® modelo AY 220) pesou-se 20 comprimidos de cada uma das marcas em teste (Marca A, B, C, D e E) posteriormente pulverizados e transferidos 100 mg de metformina para um Balão Volumétrico 100 ml (Rey-Glass®) adicionando 70 ml de água e agitado por 15 mim, completou o volume com o mesmo solvente e por fim filtrado. 10 ml do filtrado foi transferido para o balão volumétrico de 100 ml e completado com água, realizou-se em triplicata para cada uma das amostras selecionadas. Para atingir a concentração 0,01% (p/v), duas

diluições foram feitas utilizando água como solvente. Foi medido as absorbâncias no comprimento de onda de 232 nm no Espectrofotômetro UV-vis Hitachi Hight-Technologies Corporation® modelo U-3900H como preconizado na farmacopeia brasileira 5° edição (2015).

#### *Preparo da Solução Padrão*

Utilizou a metformina padrão secundário (Marca Pharma Nostra®) com teor de pureza de 100,10% (lote-MT 14060814). Foi pesada 100 mg metformina com auxílio de uma balança analítica devidamente calibrada (Marte® modelo AY 220). Posteriormente em um balão volumétrico adicionou-se 70 ml de água destilada, agitou-se por 15 minutos e o completou. Para a concentração de 0,01% (p/v) foi realizado três diluições. Utilizando o Espectrofotômetro UV-vis Hitachi Hight-Technologies Corporation® modelo U-3900H no comprimento de onda de 232 nm, estabeleceu a absorbância de cinco soluções para construção da curva padrão como preconizado na farmacopeia brasileira 5° edição (2015).

#### **Resultados**

Foi feito o teste do peso médio para avaliar uniformidade das amostras em primeiro momento. O teste de peso médio de comprimidos foi efetuado através da média aritmética obtida na pesagem individual de 20 unidades, retirados ao acaso de uma mesma amostra, em uma balança analítica marca Marte® modelo AY 220, seguindo as especificações da farmacopeia. Das cinco marcas pesadas todas elas apresentaram peso médio de acordo com especificações propostas. Dados das pesagens dispostas na tabela 1.

**Tabela 1:** Peso médio dos comprimidos de metformina 500 mg:

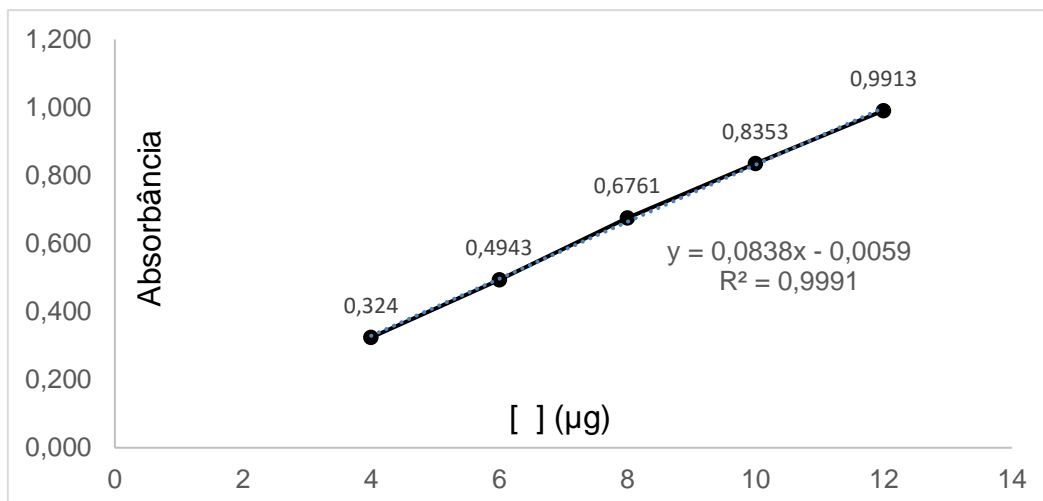
Amostras/Marcas	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
1	0,5313	0,5264	0,6413	0,6305	0,5505	0,5247	0,5433	0,5415	0,6228	0,6090
2	0,5323	0,5268	0,6452	0,6499	0,5397	0,5528	0,5387	0,5565	0,6146	0,6170
3	0,5264	0,5324	0,6391	0,6254	0,5500	0,5368	0,5499	0,5345	0,6113	0,6190
4	0,5334	0,5216	0,6482	0,6337	0,5517	0,5463	0,5702	0,5516	0,6147	0,6290
5	0,5285	0,5288	0,6426	0,6480	0,5557	0,5611	0,5539	0,5628	0,6194	0,6194
6	0,5312	0,5265	0,6445	0,6285	0,5688	0,5665	0,5572	0,5693	0,6201	0,6265
7	0,5302	0,5242	0,6423	0,6472	0,5442	0,5545	0,5606	0,5422	0,6160	0,6214
8	0,5339	0,5214	0,6407	0,6332	0,5475	0,5548	0,5668	0,5564	0,6196	0,6077
9	0,5318	0,5204	0,6441	0,6375	0,5423	0,5518	0,5852	0,5492	0,6122	0,6224
10	0,5260	0,5252	0,6354	0,6364	0,5492	0,5470	0,5574	0,5485	0,6158	0,6229
11	0,5313	0,5188	0,6373	0,6474	0,5408	0,5379	0,5642	0,5394	0,6110	0,6126
12	0,5299	0,5216	0,6351	0,6307	0,5657	0,5682	0,5649	0,5436	0,6109	0,6107
13	0,5262	0,5251	0,6463	0,6495	0,5561	0,5507	0,5750	0,5460	0,6112	0,6145
14	0,5279	0,5213	0,6380	0,6396	0,5455	0,5531	0,5608	0,5566	0,6128	0,6257
15	0,5311	0,5290	0,6445	0,6292	0,5588	0,5552	0,5426	0,5505	0,6198	0,6205
16	0,5292	0,5245	0,6452	0,6403	0,5438	0,5538	0,5200	0,5531	0,6197	0,6198
17	0,5277	0,5249	0,6405	0,6463	0,5364	0,5566	0,5559	0,5437	0,6179	0,6255
18	0,5327	0,5196	0,6463	0,6377	0,5443	0,5833	0,5404	0,5564	0,6155	0,6147
19	0,5294	0,5192	0,6419	0,6367	0,5431	0,5474	0,5432	0,5425	0,6176	0,6214
20	0,5274	0,5187	0,6380	0,6404	0,5478	0,5470	0,5540	0,5565	0,6246	0,6164
MEDIA	0,5299	0,5238	0,6418	0,6384	0,5491	0,5525	0,5552	0,5500	0,6164	0,6188
DESVIO PADRAO	0,002	0,004	0,004	0,007	0,008	0,012	0,014	0,008	0,004	0,006
RESULTADO	APROVADO									

Fonte: Próprio autor 2018

Para comparação dos dados foi elaborada a curva padrão da metformina 500 mg a partir do padrão utilizando o espectrofotômetro UV-vis Hitachi Hight-Technologies Corporation® modelo U-3900H no comprimento de onda de 232 nm feito em triplicata. A curva apresenta valores significativos (0,9991) e linearidade, desta forma pode ser usada para comparação dos dados. O Eixo X corresponde a absorbância e o Y a concentração da amostra em ug/l.



**Gráfico 1:** Curva analítica a partir do cloridrato de metformina puro:



Fonte: Próprio autor 2018

Do doseamento temos que das três amostras, seis foram reprovadas de acordo com a resolução da ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária hoje vigente<sup>25</sup> juntamente a literatura contida na farmacopeia que diz que cada comprimido deve conter no mínimo 95% e no máximo 105% de teor de princípio ativo. Laboratório A teve os dois lotes fora do padrão, D e E tiveram um dos lotes aprovados, B foi o único com os dois lotes dentro dos conforme das cinco marcas de metformina analisadas. Nas análises estatísticas por meio de Test t de student pareado feito no Microsoft Excel foi constatado que as amostras B e C são diferentes do A uma vez que apresentam  $t < 0,05$  os da marca D e E são estatisticamente iguais ao A. Os dados estão dispostos na tabela 2:

**Tabela 2:** Doseamento dos lotes de metformina 500 mg dois lotes diferentes:

Amostras	Absorbância(nm)	[ ] (µg)	Media (Dp)	mg	Resultado
A-1	0,7491	9,012	8,576 ± 0,30	526	REPROVADO
	0,6945	8,355			
	0,6949	8,360			
A-2	0,7159	8,612	8,420 ± 0,13	532	REPROVADO
	0,6920	8,325			
	0,6918	8,322			
B-1*	0,6519	7,843	7,535 ± 0,24	470	APROVADO
	0,6244	7,512			
	0,6027	7,251			
B-2*	0,6710	8,072	8,060 ± 0,01	503	APROVADO
	0,6702	8,062			
	0,6689	8,047			
C-1*	0,7473	8,991	8,907 ± 0,05	556	REPROVADO
	0,7369	8,865			
	0,7370	8,866			
C-2*	0,7905	9,510	9,387 ± 0,38	586	REPROVADO
	0,7373	8,870			
	0,7298	8,720			
D-1	0,7297	8,778	9,119 ± 0,52	569	REPROVADO
	0,8195	9,859			
	0,7248	8,720			
D-2	0,5959	7,169	7,993 ± 0,79	499	APROVADO
	0,7334	9,064			
	0,6438	7,745			
E-1	0,6330	7,616	7,734 ± 0,13	483	APROVADO
	0,6374	7,668			
	0,6583	7,919			
E-2	0,6618	7,962	8,548 ± 0,59	534	REPROVADO
	0,6917	8,321			
	0,7781	9,361			

Fonte: Dados da pesquisa, Valor de referência para o Teor = 500± 25 mg

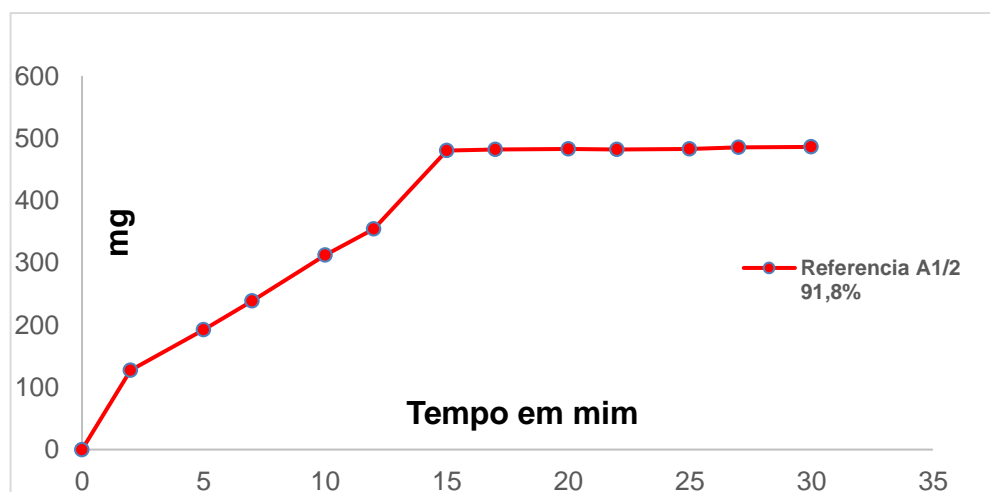
\*para amostras que possuem t<0,05

---

Fonte: Próprio autor 2018

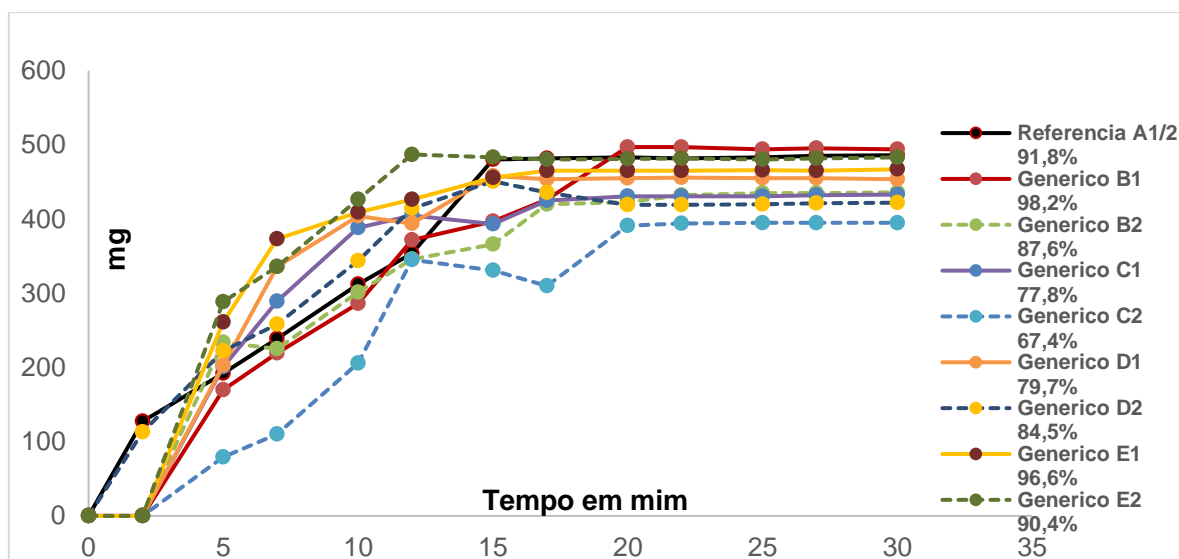
Do ensaio de dissolução observa-se que das seis amostras analisadas, somente o genérico C2 não está em conformidade com a farmacopeia apresentando 67,4% de comprimido dissolvido estando fora, todos os outros estão com perfis de dissolução dentro do conforme. Vemos que das marcas analisadas B e E são as que mais se assemelham ao perfil do referência com média de 92,2% e 93,5%. Os perfis e comportamentos de cada uma das amostras está presente no gráfico abaixo juntamente com a porcentagem de dissolução de cada uma e o gráfico da dissolução da marca A para comparação entre eles:

**Gráfico 2:** Perfil de dissolução piloto da amostra de metformina 500 mg utilizando o medicamento de referência em meio tampão fosfato Ph 6,8:



Fonte: Próprio autor 2018

**Gráfico 3:** Perfil de dissolução das amostras de metformina 500 mg das marcas, B,C,D e E em meio tampão fosfato Ph 6,8:



Fonte: Próprio autor 2018

## Discussão

A Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 dispõe que medicamentos genéricos devem ser submetidos e aprovados em testes, com o intuito de comprovar que o medicamento a ser disponibilizado, tem as mesmas propriedades físico-químicas e biológicas que aquele de referência. Para que o medicamento seja considerado genérico ele precisa apresentar quatro requisitos: equivalência farmacêutica onde os dois medicamentos apresentam a mesma quantidade de substância ativa na mesma forma farmacêutica e na mesma via; equivalência terapêutica que é quando dois produtos apresentam terapêutica semelhantes quando administrados pela mesma via e na mesma dose, conduz na mesma segurança e eficácia terapêutica; bioequivalência, quando dois produtos além de serem farmacologicamente equivalentes, apresentam biodisponibilidade semelhante mesmo depois da administração da mesma dose seus efeitos são essencialmente os mesmos; biodisponibilidade diz respeito à velocidade e percentual da absorção do princípio da formulação, ao se verificar sua curva de concentração e tempo na circulação sistêmica e sua excreção (NOVARETTI,QUITÉRIO,PISCOPO, 2014). O trabalho aborda principalmente os testes de equivalência farmacêutica e teste de biodisponibilidade ambos *in vitro* quantitativos através do dosar de lotes e pelo ensaio

de dissolução das amostras selecionadas, através deles consegue-se estabelecer comparações com a referência para atestar sua equivalência terapêutica. Pegando a vertente dos testes vemos de forma simples e objetiva os resultados e um provável questionamento da qualidade dos medicamentos genéricos baseado neles, Autores através do mesmo estudo utilizando medicamentos diferentes e chegaram a resultados favoráveis ao uso do genérico, medicamentos como cefalexina o qual testada sua dissolução apresentou-se com um bom perfil (93%) e semelhante ao medicamento de referência (99,8%) (SERRA, STORPIRTIS,2007). Em bases atuais estudos de equivalência farmacêutica de outros medicamentos já foram realizadas utilizando hclorotiazida para comparar medicamento de referência com três fabricantes de genéricos, e constatou-se que os resultados para os testes de doseamento, friabilidade, dureza, dissolução e peso médio atingiram a expectativa esperada atribuindo qualidade a eles (RIBEIRO, ANDRADE, COUTO,2018). Com isto vemos a qualidade dos genéricos refletida no mercado em outros tipos de medicamentos de outras classes. O mesmo se repete em outros trabalhos também, utilizando alprazolam para averiguação de dose e uniformidade de peso também apresentaram resultados satisfatório por parte dos medicamentos genéricos (DO NASCIMENTO,2016).

Conforme visto no anuário farmacêutico de 2015 e em reportagens sobre o consumo de genéricos no Brasil (65% junto a similares) (ANVISA,2015) medicamentos genéricos são presentes no mercado brasileiro e amplamente disseminado dentre as classes farmacológicas (MENGUE.et al,2016). De acordo com os dados dispostos pode-se afirmar que a metformina avaliada apresenta uma boa intercambialidade sendo que metade das marcas se apresentam com qualidade equiparada à referência em questão de teor de princípio ativo contido em cada comprimido, demonstrando ser confiáveis. Mesmo as outras marcas apresentaram um desvio de qualidade leve, no estudo foi detectado seis lotes fora das especificações imposta pela farmacopeia reconhecida pela ANVISA como no mínimo 95% a no máximo 105% de princípio ativo contido em cada comprimido de metformina, este leve desvio na qualidade pode estar ligado ao processo de fabricação ou armazenamento incorreto das amostras. Seus desvios não representam risco a saúde porem no âmbito do controle da qualidade existem inconformidades dos processos de fabricação ou do próprio controle das industrias.

Ainda hoje na clínica e mesmo pelos próprios, pacientes possuem pouca confiança na mudança do medicamento de referência para o genérico, essa polemica em volta desta desconfiança é gerada principalmente por acreditarem que o genérico não tem qualidade ou que o genérico tem composição diferente do de referência, a justificativa dessa desconfiança é devida os genéricos ainda não serem a classe mais vendida no Brasil. Pode-se, então, dizer que os resultados atingiram as expectativas, evidenciando qualidade por parte dos medicamentos genéricos avaliados uma vez que atingiram resultados preconizados na farmacopeia brasileira 5 edição (2015).

De acordo com a Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 que dispõe sobre a Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade vemos que no teste de biodisponibilidade do ensaio de dissolução do fármaco somente a marca C2 não apresentou conformidade como descrito (no mínimo de 75% de dissolução para aprovação) segundo a na farmacopeia brasileira 5 edição (2015). esse desvio pode ter sido causado por fatores ambientais ou ligados ao aparelho sendo necessária uma nova amostra para afirmar com maior certeza sua inconformidade.

## **Conclusão**

A partir dos resultados obtidos concluiu-se que, ao dosar lotes de metformina 500 mg as marcas B, D e E estão com ao menos um dos lotes de metformina correspondente a farmacopeia brasileira 5ª edição de (2015), demonstrando qualidade comparada à referência. Ao realizar o ensaio de dissolução dos comprimidos referente aos lotes analisados vemos que somente um, da marca C, não apresentou um bom perfil de dissolução. Com isto pode ser observado que das quatro marcas de genéricos analisadas, três delas (B, D e E) sobressaem quando comparadas ao medicamento de referência demonstrando confiabilidade ao cumprirem ao menos dois dos três quesitos: um dos lotes com princípio ativo correto, uniformidade e perfil de dissolução correspondente a legislação vigente, dessa forma podemos concluir que a equivalência de dissolução e teor de princípio ativo corresponde de modo semelhante à referência.

## Referencias

BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.

BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998

BRASIL; Agência Nacional de vigilância sanitária; Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2015; 2017 pag 15-22

BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RDC nº 13, de 14 de março de 2013

BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução nº 1, DE 29 DE JULHO DE 2005

BRASIL; Ministério da saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica (BR). Diabetes mellitus Cadernos de Atenção Básica - n.º 16 Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília(DF) 2006

CAMARGO, Wellington. Controle de qualidade total; Ministério da Saúde 2016

CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA; Genéricos a polemica da confiabilidade disponível em < <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/69/079a085.pdf>> acessado em 30/10/2017 as 23:47 pm

CHORILLI, Marlus et al. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

DA SILVA, Joel Rocha et al. Ensaio de Dissolução do Medicamento Metildopa Produzido pela Indústria Farmacêutica. Uniciencias, v. 20, n. 1, 2016.

DE ALMEIDA, Fernando Antonio. O uso de metformina em pacientes diabéticos com insuficiência renal. É tempo de mudança. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 17, n. 1, p. 1-4, 2015.

DIAS, Patrícia et al. Utilização da metformina como fármaco hipolipemiante em doentes não diabéticos. 2004.

DO NASCIMENTO, Aristides Avilo et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0, 5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016.

FATIA DE GENÉRICOS NO BRASIL SE APROXIMA DE PAÍSES DESENVOLVIDOS; Valor econômico, disponível em < <http://www.valor.com.br/empresas/5227701/fatia-de-genericos-no-brasil-se-aproxima-de-paises-desenvolvidos#>> publicado 14/12/2017 acessado em 12/05/2018 as 15:37.

FARMACOPEIA BRASILEIRA; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa v.1 e 2, 2015

FARMACOLOGIA. Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8a edição, 2016.cap 31 pag 913

FERNANDES, Cristiane et al. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE DIPIRONA SÓDICA ADQUIRIDOS EM DROGARIAS DE SÃO LUIS DE MONTES BELOS (GO) 1. Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos, v. 8, n. 2, 2015.

GALDINO ROCHA, TIAGO; BETONI GALENDE, SHARIZE. a importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. UNINGÁ Review, v. 20, n. 2, 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

LAPORTA, Luciane Varini et al. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada, v. 34, n. 2, p. 235-244, 2013.

LISTA DE MEDICAMENTOS GENERICOS; metformina disponível em <<http://medicamentogenerico.com.br/?s=metformin>> acessado em 13/04/2018 as 22:05

MARCOLONGO,R.Drugs products dissolution: principles, applications, regulatory aspects and perspectives in the pharmaceutical área. São Paulo; 2003 117p. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêutica- Universidade de SP

MENGUE, Sotero Serrate et al. Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da PNAUM 2014. Revista de saúde pública. São Paulo.Vol.50,supl.2 (2016),p.1s-11s.2016.

MINISTERIO DA SAUDE; Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 Editora Clannad; 2017 disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>

NASCIMENTO, Guilherme Nobre Lima do; MONTALVÃO, Eurico Viegas; AVERSI-FERREIRA, Tales Alexandre. Study of the Pepsin Enzymatic Activity in in-vitro Dissolution Test of Bromazepam Tablets by UV/VIS Spectrophotometry. 2012.

NETO, Edilson Martins Rodrigues et al. Metformina: uma revisão da literatura. Saúde e Pesquisa, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

NOVARETTI, Marcia Cristina Zago; QUITÉRIO, Ligia Maria; PISCOPO, Marcos Roberto. Desafios na Gestão de Medicamentos Genéricos no Brasil: da produção ao Mercado Consumidor. XXXVIII ENCONTRO DA ASSOCIAÇÃO DOS PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO, p. 13-17, 2014.



PATRICIA DIAS, et al; Utilização da metformina como fármaco hipoglicemiante em doentes não diabéticos; Medicina Interna Vol. 11, N. 4, 2004.

PEREIRA, Renata. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. Cadernos UniFOA, v. 6, n. 17, p. 89-94, 2017.

QUENTAL, Cristiane et al. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. Ciência & Saúde Coletiva, v. 13, p. 619-628, 2008.

RIBEIRO, Cássio Carvalho; ANDRADE, Giovana Maria Marques; COUTO, Renê Oliveira. ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO DE MEDICAMENTOS CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA. Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 30, n. 1, p. 5-13, 2018.

SERRA, Cristina Helena dos Reis; STORPIRTIS, Sílvia. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED por cento). RBCF, Rev. bras. ciênc. farm.(Impr.), p. 79-88, 2007.

STORPIRTIS, S. et al. A Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Infarma, São Paulo, v. 16, n. 9-10, 2004.

TROVÓ, KAMILA TORQUATA; TYIO, ROGÉRIO. Uso de metformina no tratamento da infertilidade em mulheres que apresentam síndrome dos ovários policísticos. REVISTA UNINGÁ REVIEW, v. 20, n. 2, 2018.

VIEIRA FS & Zucchi P; Diferença de preços de medicamentos; Revista de Saúde Pública 2006;40(3):444-9.

## **Anexo: Normas de formatação**

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas é um periódico de pesquisa especializada de conteúdo multidisciplinar que acolhe contribuições da comunidade científica nacional e internacional. É arbitrado e distribuído para leitores no Brasil e em vários outros países.

**ORIGINALIDADE:** Os autores devem garantir que os manuscritos submetidos ao Journal of Basic e Applied Pharmaceutical Sciences não tenham sido previamente submetidos ou publicados em outro lugar. Os autores são totalmente responsáveis pelo conteúdo de seus trabalhos. O Journal of Basic e Applied Pharmaceutical Sciences usa software anti-plágio em manuscritos recebidos.

**APRESENTAÇÃO DO TRABALHO:** Os manuscritos devem ser submetidos em formato eletrônico no site da revista em SUBMISSÕES ou clicando neste link: <http://seer.fcfar.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/author/submit/>

Cada manuscrito deve ser acompanhado por uma carta de apresentação assinada pelo autor correspondente.

**PREPARANDO UM ARTIGO ORIGINAL:** O manuscrito deve ser apresentado no MS Word 97 ou posterior, no formato A4 (210x297mm), com margens laterais de 3 cm, margens superior e inferior de 2,5 cm (ou 1 polegada), fonte Times New Roman de 12 pontos e espaçamento duplo. As páginas devem ser numeradas na página de título.

O manuscrito deve ser dividido em seções na seguinte ordem: página de título, resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências em português, figuras, legendas de figuras e tabelas.

**FOLHA DE ROSTO:** a) Título do artigo: deve ser conciso, informativo e completo, evitando palavras desnecessárias. Os autores devem fornecer uma versão em português do título. b) Autores: nome completo e sobrenome de cada autor. c) Afiliação: a afiliação institucional de cada autor. d) Autor correspondente: o autor para quem deverá enviar correspondência, incluindo endereços postais e de e-mail,

números de telefone e fax. e) Título de corrida curta: este título será usado como cabeçalho em cada página impressa e não deve exceder 40 caracteres.

**RESUMO:** Os artigos devem incluir um resumo em inglês e um resumo em português, até um máximo de 250 palavras. O resumo deve fornecer um esboço claro do estudo, indicando objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

**PALAVRAS-CHAVE E PALAVRAS-CHAVE:** Uma lista de 3 a 6 termos de indexação deve ser apresentada em inglês e português, preferencialmente obtida do Thesaurus Medline ou do thesaurus estruturado de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) criado pela Bireme.

**INTRODUÇÃO:** Isso deve definir o objetivo do estudo e oferecer uma breve revisão da literatura, justificando a execução da pesquisa e enfatizando os avanços resultantes.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Esta seção deve oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo seja repetido por outros pesquisadores. Técnicas padrão podem ser indicadas por referência bibliográfica.

**RESULTADOS:** Esta seção deve relatar os resultados de forma clara e concisa, evitando comentários e comparações. Não repita no texto grande parte dos dados já apresentados em figuras e tabelas.

**DISCUSSÃO:** Isso deve explorar da forma mais completa possível os resultados obtidos, relacionando-os aos dados publicados anteriormente. Apenas citações indispensáveis devem ser incluídas.

**AGRADECIMENTOS:** Estes devem ser restritos ao essencial. As fontes de apoio financeiro devem ser incluídas neste item.

**REFERÊNCIAS:** Todo trabalho publicado citado no corpo do texto deve aparecer na lista de referências bibliográficas, que devem ser organizadas em ordem alfabética, no estilo do sistema Vancouver (authornumber). Apenas citações essenciais ao conteúdo do artigo devem ser incluídas. Em publicações com até dez autores, todos devem ser citados; além deste número, apenas o primeiro autor, seguido da

expressão “et al.”. Os nomes dos periódicos devem ser abreviados no estilo usado no Index Medicus (não em itálico e sem pontos finais), dando data, volume, edição e intervalo de páginas. A lista de periódicos nele indexados pode ser consultada em o seguinte endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>.