

## A VIGILÂNCIA DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: ANÁLISE DE GENFIBROZILA

Márcia Lombardo\*; Jaqueline Kalleian Eserian\*.

\**Instituto Adolfo Lutz Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes.*

\**Autor para correspondência e-mail: [marcia.lombardo@ial.sp.gov.br](mailto:marcia.lombardo@ial.sp.gov.br)*

### PALAVRAS-CHAVE

Dislipidemias  
Tratamento farmacológico  
Vigilância de Produtos  
Comercializados

### KEYWORDS

Dyslipidemias  
Drug Therapy  
Product Surveillance  
Post Marketing

### RESUMO

A qualidade de medicamentos é um requisito determinante da eficácia e da segurança do tratamento. Os Programas governamentais destinados ao monitoramento da qualidade de medicamentos visam detectar problemas nos produtos oferecidos à população, a fim de prevenir agravos à saúde. Este trabalho teve como objetivo analisar a qualidade de comprimidos de genfibrozila 600 mg, um antilipêmico da classe dos fibratos. Medicamentos genéricos provenientes de cinco fabricantes diferentes foram avaliados quanto a parâmetros técnicos e físico-químicos. Os ensaios compreenderam análise de rotulagem, aspecto, variação de peso, identificação de genfibrozila, teor de genfibrozila, uniformidade de doses unitárias e dissolução, com base em compêndios oficiais e documentos normativos. Técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência e espectrofotometria no ultravioleta foram utilizadas para quantificar a genfibrozila. Verificou-se que os produtos apresentaram resultados satisfatórios para todos os parâmetros de qualidade avaliados. Tais resultados são importantes para auxiliar as ações de Vigilância Sanitária, bem como qualificar fornecedores do Sistema Único de Saúde.

### QUALITY SURVEILLANCE OF DRUGS: GEMFIBROZIL ANALYSIS

Drugs quality is a determining requirement for treatment safety and effectiveness. Governmental programs aimed at monitoring drug products in the post-marketing period are designed to detect quality deviations and to prevent health problems in the population. The purpose of this work was to analyze the quality of gemfibrozil 600 mg tablets, which is an antilipemic drug. Generic drugs from five different manufacturers were evaluated for technical and physicochemical parameters. Assays included labeling analysis, aspect, tablet weight variation, gemfibrozil identification, drug content, uniformity of dosage units and dissolution, according to official compendia and regulatory documents. High performance liquid chromatography and ultraviolet spectrophotometry techniques were used to quantify gemfibrozil. The products complied with all evaluated parameters. These results are important to assist Sanitary Surveillance actions as well as to qualify suppliers for the public health system.

Recebido em: 10/07/2020

Aprovação final em: 18/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.763>

## INTRODUÇÃO

O medicamento é um insumo essencial na área da saúde, seja para medidas curativas, paliativas ou profiláticas, possibilitando interromper processos patológicos, diminuir o sofrimento ou melhorar a qualidade de vida. Em vista das inúmeras aplicações na terapia de doenças, os medicamentos são produtos de ampla utilização na sociedade (JUNIOR et al., 2008; LOMBARDO; ESERIAN, 2017).

A qualidade de medicamentos não é apenas uma questão comercial, mas também ética e legal, visto que o seu não cumprimento pode causar sérios problemas de saúde pública. Os requisitos que atestam a qualidade dos medicamentos devem ser alcançados por meio das Boas Práticas de Fabricação, a fim de garantir a eficácia e a segurança do tratamento (LUIZA; CASTRO; NUNES, 1999; BRASIL, 2010; LOMBARDO; ESERIAN, 2017).

Com o intuito de prevenir agravos à saúde da população, Programas destinados ao monitoramento da qualidade de medicamentos disponíveis no mercado ou distribuídos na rede pública de saúde são desenvolvidos pelos órgãos de Vigilância Sanitária, em nível federal, estadual e municipal. Nestas ações, cabe aos Laboratórios Oficiais realizar as investigações de desvios na qualidade, por meio de análises laboratoriais e documentais (JUNIOR et al., 2008; SILVA, 2000; LOMBARDO; ESERIAN, 2017).

Os medicamentos empregados no tratamento de condições crônicas, tais como a dislipidemia, o diabetes e as suas complicações, são utilizados de forma contínua e, por isso, merecem atenção especial quanto à vigilância da qualidade. Além dos hipoglicemiantes, o tratamento de pacientes com diabetes frequentemente inclui fármacos antilipêmicos, como as estatinas e os fibratos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; ESERIAN; LOMBARDO, 2017).

Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 apresentam uma série de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo a dislipidemia um dos fatores mais importantes. Em geral, o perfil lipídico destes pacientes caracteriza-se pelo aumento dos triglicerídeos e a diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de longa duração e com outras complicações também possuem incremento no risco cardiovascular, devido a diversos fatores que favorecem o desenvolvimento de doenças micro e macrovasculares. Estes pacientes também podem apresentar alterações na composição das lipoproteínas, com o aumento da proporção de partículas densas, as quais são mais aterogênicas. O impacto da dislipidemia no DM1 pode ocorrer não só na doença cardiovascular como também na retinopatia e na nefropatia (KHAWALI; ANDRIOLO; FERREIRA, 2003; MATHEUS; COBAS; GOMES, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Estabelecer o diagnóstico e instituir a terapêutica adequada para minimizar os efeitos deletérios de um perfil lipídico aterogênico no paciente com diabetes é fundamental. Dentre as medidas não farmacológicas destacam-se as adequações da dieta e os programas de atividade física. O tratamento farmacológico inclui o uso de estatinas, cujas evidências favorecem o benefício cardiovascular. Já os fibratos apresentam maior potencial de uso na redução dos riscos de pancreatite em adultos (MATHEUS; COBAS; GOMES, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Os fibratos são medicamentos que devem ser utilizados somente em pacientes que apresentam níveis de triglicerídeos muito elevados e risco de pancreatite aguda, sendo que as doses devem ser criteriosamente ajustadas quando há doença renal crônica. Além disso, a associação dos fibratos com estatinas deve ser evitada, pois eleva o risco de hepatotoxicidade e rabdomiólise. Em casos de associação, recomenda-se o monitoramento clínico laboratorial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

A genfibrozila é um antilipêmico da classe dos fibratos que pode ser indicado no tratamento da dislipidemia diabética, sendo útil para pacientes não responsivos ao esforço dietético e que apresentam níveis elevados de triglicerídeos e alto risco de pancreatite. O mecanismo de ação deste medicamento consiste na inibição da lipólise periférica e na diminuição da captação hepática de ácidos graxos livres. Trata-se

de um agente regulador de lípidos que reduz o nível de colesterol total, triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade, eleva o clearance da apolipoproteína B (carregador de lipoproteínas de densidade muito baixa) e eleva o nível de lipoproteínas de alta densidade (LOPID, 2014).

A avaliação da qualidade de medicamentos faz parte do escopo das ações de Vigilância Sanitária, com o intuito de garantir a eficácia do tratamento e impedir agravos à saúde da população. Este trabalho teve como objetivo analisar a qualidade físico-química de comprimidos de genfibrozila, incluídos em um programa governamental de monitoramento da qualidade.

## **METODOLOGIA**

Comprimidos de genfibrozila 600 mg de cinco diferentes fabricantes (produtos genéricos A, B, C, D e E) foram colhidos por autoridades sanitárias nos locais de fabricação ou em locais de venda (drogarias), situados em diferentes municípios de São Paulo. As amostras foram encaminhadas ao Laboratório Oficial de São Paulo (Instituto Adolfo Lutz) para análise da qualidade. Os ensaios foram realizados de acordo com métodos oficiais e documentos normativos, como detalhado a seguir:

a) Rotulagem: os rótulos das embalagens dos medicamentos foram avaliados quanto aos requisitos da resolução RDC 71 de 22/12/2009, a qual estabelece regras para a rotulagem de medicamentos (BRASIL, 2009);

b) Aspecto: o aspecto dos comprimidos foi avaliado por inspeção visual e os resultados foram confrontados com as informações descritas na bula e nas especificações dos fabricantes de cada produto (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019);

c) Determinação de peso: o peso dos comprimidos foi avaliado por ensaio gravimétrico. Neste ensaio não deve haver mais que duas unidades fora dos limites de  $\pm 5\%$  do peso médio dos comprimidos, porém, nenhuma unidade pode estar acima ou abaixo de  $10\%$  do peso médio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019);

d) Identificação de genfibrozila: a identificação do ativo nos comprimidos foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2019), em comparação a uma substância química de referência da Farmacopeia Brasileira (INCQS/RJ, potência 100,02%);

e) Teor de genfibrozila: a quantidade de genfibrozila nos comprimidos foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2019). O ensaio de teor foi realizado em duplicata e em comparação a uma solução de concentração conhecida de padrão de genfibrozila, utilizando-se uma substância química de referência da Farmacopeia Brasileira (INCQS/RJ, potência 100,02%). De acordo com as especificações dos fabricantes, os comprimidos devem apresentar de 90,0 a 110,0% (produtos A e B) ou de 95,0 a 105,0% (produtos C, D e E) do teor declarado no rótulo;

f) Uniformidade de doses unitárias: a quantidade de ativo em unidades individuais de um mesmo lote foi avaliada pelo método de variação de peso. A quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir dos resultados de teor de genfibrozila e dos pesos individuais dos comprimidos. Neste ensaio, a porcentagem de variação (valor de aceitação) calculada para as 10 primeiras unidades não deve ser maior que 15,0%. Caso contrário, mais 20 unidades devem ser testadas, aplicando-se novos critérios de avaliação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019);

g) Dissolução: o teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de ativo que é dissolvida do comprimido em um meio líquido sob agitação, empregando-se aparelhagem e condições experimentais específicas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). O ensaio foi realizado de acordo com os procedimentos indicados por cada fabricante, considerando-se que este é um parâmetro de desempenho e, portanto, diretamente relacionado à formulação do produto. Todos os fabricantes basearam-se na metodologia oficial descrita na Farmacopeia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2019), sendo que três fabricantes propuseram pequenas modificações na molaridade do meio de dissolução. Para a quantificação de genfibrozila no meio de dissolução utilizou-se a técnica de espectrofotometria no ultravioleta. No primeiro estágio do teste, não menos que 85% da quantidade de genfibrozila deve se dissolver em 30 minutos, para seis comprimidos individuais. Em caso de não conformidade, o teste deve prosseguir com novos estágios e critérios de avaliação.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram avaliados comprimidos de genfibrozila de diferentes fabricantes com base em normativas oficiais. Os métodos gerais da edição vigente da Farmacopeia Brasileira foram adotados para os ensaios de determinação de peso e uniformidade de doses unitárias. Entretanto, verificou-se ausência de monografia específica para o medicamento em estudo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). Neste caso, a monografia indicada no compêndio oficial americano para comprimidos de genfibrozila foi empregada (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2019), bem como metodologias e critérios internamente validados pelos fabricantes dos produtos na ocasião do registro.

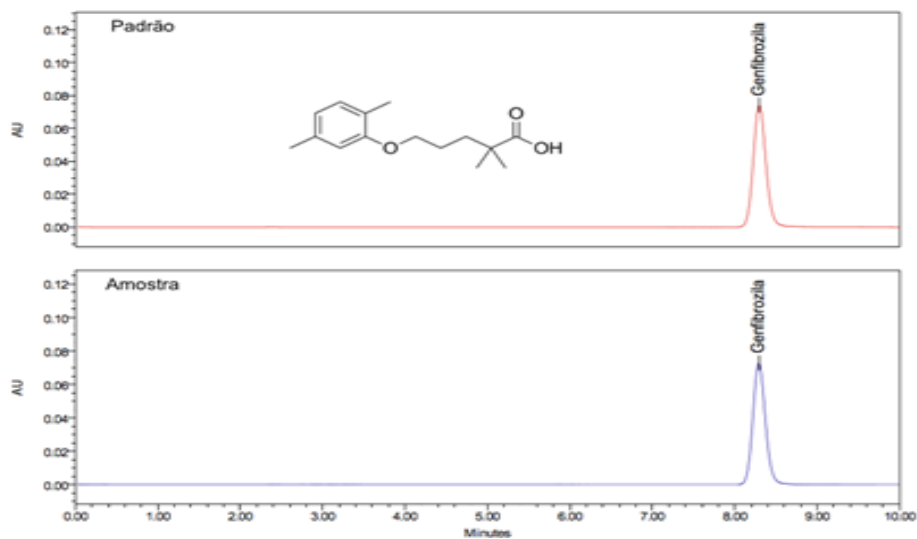
Os compêndios oficiais de farmácia estabelecem as exigências mínimas de qualidade, autenticidade e pureza de insumos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde. O não atendimento das exigências farmacopeicas pode caracterizar alteração, adulteração ou produto impróprio para o consumo, o que direciona as ações de controle e fiscalização sanitária dos produtos disponibilizados à população (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

As embalagens primárias (blisteres) e secundárias (cartuchos) dos produtos analisados apresentaram conformidade com os requisitos gerais e específicos das regras para a rotulagem de medicamentos, tanto para os itens relacionados à fidedignidade e legibilidade das informações, quanto para os dispositivos de segurança e rastreabilidade.

Além da integridade da embalagem, o aspecto do medicamento consiste em importante parâmetro na avaliação da qualidade. Problemas na aparência do produto podem ser facilmente detectados pelos profissionais e pacientes e até sinalizar desvios mais críticos nas especificações de qualidade (CAON; FEIDEN; SANTOS, 2012; AZULINO et al., 2013; LOMBARDO; ESERIAN, 2017). Os comprimidos de genfibrozila não demonstraram qualquer alteração no aspecto e apresentaram-se como comprimidos brancos, revestidos, oblongos, biconvexos, vincados e por vezes com marcações específicas dos fabricantes.

A identificação do ativo nos comprimidos foi positiva, pois o tempo de retenção cromatográfica da genfibrozila foi correspondente ao padrão de referência (Figura 1).

**Figura 1** – Perfil cromatográfico da genfibrozila.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

**Legenda:** Tempo (minutos) x Unidades de absorvância (AU). Condições cromatográficas: coluna C18 (4,6x150mm,5µm); temperatura 25°C; fase móvel metanol, água e ácido acético glacial (80:19:1); fluxo 1 mL/min; concentração da amostra 200,0 µg/mL; volume de injeção 10 µL; detecção 227 nm.

A Tabela 1 mostra os resultados dos ensaios de determinação de peso dos comprimidos, teor do fármaco nos comprimidos, uniformidade de doses unitárias e dissolução do fármaco.

Tabela 1 - Resultados quantitativos dos ensaios físico-químicos de qualidade dos comprimidos de genfibrozila 600 mg.

| Ensaio                          | Resultado (%)   |   |   |   |  | Valor de referência   |
|---------------------------------|---|---|---|---|--|---|
|                                 | Produto A   | Produto B   | Produto C   | Produto D   | Produto E  |   |
| Determinação de peso            | + 0,97<br>- 1,09  | + 1,46<br>- 1,18  | + 2,19<br>- 1,26  | + 2,65<br>- 2,07  | + 1,61<br>- 1,97   | Limite de variação de $\pm$ 5,0 % do peso médio   |
| Teor de genfibrozila            | 99,70   | 99,00   | 102,70  | 98,80   | 103,00   | 90,0 a 110,0 % (produtos A e B); 95,0 a 105,0 % (produtos C, D e E) do teor declarado   |
| Uniformidade de doses unitárias | 1,29  | 1,10  | 3,48  | 3,17  | 3,41   | O valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que 15%   |
| Dissolução                      | 96,10<br>95,80<br>96,98<br>96,71<br>97,14<br>95,79<br>Média 96,42 | 96,21<br>98,91<br>98,56<br>99,94<br>99,85<br>101,19<br>Média<br>99,11 | 102,90<br>103,13<br>100,98<br>103,77<br>103,63<br>103,64<br>Média<br>103,01 | 98,86<br>100,76<br>99,38<br>95,27<br>98,78<br>95,90<br>Média<br>98,16 | 93,19<br>92,36<br>94,63<br>92,37<br>99,50<br>95,45<br>Média<br>94,58 | Não menos que 80% (Q) da quantidade declarada se dissolve em 30 minutos. Critério de aceitação: em 6 unidades, cada unidade não menos que Q+5%. |

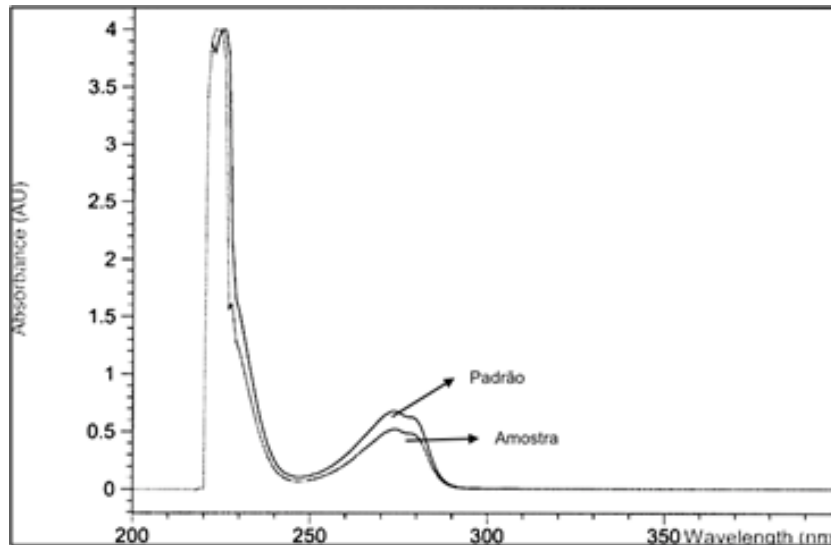
**Fonte:** Elaborado pelos autores.

De acordo com a Tabela 1, verificou-se conformidade quanto aos critérios de variação máxima e mínima no peso dos comprimidos, para cada produto analisado. O teor de genfibrozila nos medicamentos variou de 99 a 103% do teor declarado nos rótulos, obedecendo às especificações dos fabricantes. Os coeficientes de variação do teor de genfibrozila em cada produto apresentaram valores entre 0,04% e 1,77%. O ensaio de uniformidade de doses unitárias foi também satisfatório, pois os valores de aceitação obtidos encontraram-se abaixo do valor máximo permitido, indicando baixas variações na quantidade de genfibrozila entre os comprimidos de um mesmo lote. Tais resultados asseguram a administração de



doses corretas dos medicamentos ao longo do tratamento. Os produtos atenderam as especificações do ensaio de dissolução no primeiro estágio do teste, demonstrando desempenho adequado na liberação do fármaco a partir de cada unidade de comprimido testada. A Figura 2 apresenta o espectro de absorção da genfibrozila no ultravioleta, obtido no ensaio de dissolução.

**Figura 2** – Espectro de absorção da genfibrozila no ultravioleta, obtido no ensaio de dissolução



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

**Legenda:** Comprimento de onda (nm) x Unidades de absorbância (AU). Condições experimentais: aparato 2 (pás); rotação 50 rpm; tempo de dissolução 30 min; meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5; volume de meio 900 mL; temperatura 37°C; concentração da amostra 100,0 µg/mL; detecção 276 nm.

### CONCLUSÃO

A análise laboratorial dos comprimidos de genfibrozila apresentou resultados satisfatórios para todos os parâmetros avaliados. Estes resultados são indicadores importantes da qualidade dos produtos, eficácia terapêutica e segurança do paciente. Além disso, oferecem subsídios às ações de Vigilância Sanitária e contribuem com a qualificação de fornecedores de interesse ao Sistema Único de Saúde.

### REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário Eletrônico**. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em: 17 set. 2019.

AZULINO, A.C.O.; COSTA, M.H.A.; CARVALHO, M.N.; MOREIRA, A.S.; OLIVEIRA, A.F.; PINTO, A.C.G.; MATOS, I.P. Queixas técnicas realizadas pelos profissionais da saúde, relacionadas aos produtos utilizados em Hospital Sentinela de Belém-Pará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.4, n.3, p.13-16, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada

n.º 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 dez. 2009. Seção I, pág. 75.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n.º 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 abr. 2010. Seção I, pág. 94-110.

CAON, S.; FEIDEN, I.R.; SANTOS, M.A. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.3, n.1, p.23-26, 2012.

ESERIAN, J.K.; LOMBARDO, M. Análise da qualidade farmacêutica de medicamentos hipoglicemiantes na eficácia do tratamento de diabetes no âmbito do sistema público de saúde. **Cadernos Brasileiros de Medicina**. v.30, n.3, p.11-18, 2017.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

JUNIOR, D.M.P.; PEPE, V.L.E.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; MASSENA, E.P.; PORTELA, M.C.; MIRANDA, M.C.; SILVA, R.S. A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**. v.24, n.9, p.2081-2090, 2008.

KHAWALI, C.; ANDRIOLO, A.; FERREIRA, S.R.G. Benefícios da atividade física no perfil lipídico de pacientes com diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.47, n.1, p.49-54, 2003.

LOMBARDO, M.; ESERIAN, J.K. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. **Revista de Administração em Saúde**. v.17, n.67, p.1-14, 2017.

LOPID. **Bula do profissional**. Itapevi/SP: Laboratórios Pfizer Ltda, Data do expediente 08/05/2014. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em: 30 jul. 2019.

LUIZA, V.L.; CASTRO, C.G.S.O.; NUNES, J.M. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade-custo. **Cadernos de Saúde Pública**. v.15, n.4, p.769-776, 1999.

MATHEUS, A.S.M.; COBAS, R.A.; GOMES, M.B. Dislipidemias no diabetes melito tipo 1: abordagem atual. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.52, n.2, p.334-339, 2008.

SILVA, A.C.P. O Laboratório Oficial na avaliação analítica. In: ROZENFELD, S. Fundamentos da Vigilância Sanitária. 6 ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2000. p. 271-301.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes SBD 2014-2015. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/imagens/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes SBD 2017-2018. Disponível em: <<https://www.dia->

betes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 42th. The United States Pharmacopeial Convention, 2019. Disponível em: < <https://www.uspnf.com/>>. Acesso em: 24 mar. 2020.