



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SUPLEMENTO ALIMENTAR A  
BASE DE CLORETO DE MAGNÉSIO**

**MATEUS SANTANA ALVES**

CUITÉ – PB

2018

**MATEUS SANTANA ALVES**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SUPLEMENTO ALIMENTAR A  
BASE DE CLORETO DE MAGNÉSIO**

Trabalho de TCC apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes CRB 15 256

A474a Alves, Mateus Santana.

Avaliação da qualidade de suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio. / Mateus Santana Alves. Cuité: CES, 2018.

52 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Dra. Julia Beatriz Pereira de Souza.

1. Dietoterapia. 2. Suplemento alimentar. 3. Magnésio. I. Título.

Biblioteca do CES UFCG

CDU 615.874.2

**MATEUS SANTANA ALVES**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SUPLEMENTO ALIMENTAR A BASE DE  
CLORETO DE MAGNÉSIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 27 / 02 / 2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Julia Beatriz Pereira de Souza  
Orientadora – UFCG

---

Prof. Dr. Maria Emília da Silva Menezes  
Examinadora – UFCG

---

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior  
Examinador – UFCG

*Dedico esse trabalho a minha mãe,  
Jacineide Nunes Santana, meu pai Almito Alves,  
que são os maiores responsáveis por essa vitória,  
a Deus, a toda minha família e amigos que  
torceram por mim ao longo dessa trajetória.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado forças e saúde para superar todas as barreiras e desafios, concluindo esta etapa de minha vida.

Aos meus pais, Jacineide Nunes Santana e Almito Alves, por acreditarem em mim e me ajudar a torna esse sonho possível.

Aos meus irmãos André Santana e Almito júnior, por toda força e torcida.

A todos os meus tios, tias e primos por compartilharem comigo esse sonho e fazer com que ele se concretizasse.

À Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza por todo incentivo, carinho e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

A Maria Emília da Silva Menezes e Toshiyuki Nagashima Júnior, por toda ajuda prestada e por aceitarem participar da banca examinadora, avaliando e enriquecendo meu trabalho com suas sugestões e observações.

Agradeço a Raissa Moura e toda sua família, Cristo, Celia, Rodrigo e Dona Raimunda (*in memoria*), por toda força e torcida pelo meu sucesso.

Agradeço todos os meus amigos da Bahia que participaram de uma forma diretamente ou indiretamente para com que esse sonho se tornasse realidade.

Agradeço a todos os meus amigos e colegas de turma, por todo apoio, sorrisos, alegrias compartilhadas, aventuras e crescimento pessoal durante esses anos. Agradeço ao meus amigos/irmãos que fiz em Cuité, Michael, Dijaci, Thaislanio, Irineu, Francielly, Neves, Iraneide, Anelise, Jorge, Vagner, Jair e Anderson, por todos os momentos bons e sofrimentos vividos durante todos o curso.

A todos os professores do curso de Farmácia/UFCG, com os quais eu tive o privilégio de conviver, obrigado pela atenção a mim dispensada. Obrigado a todos que contribuíram, diretamente ou indiretamente para a realização deste trabalho.

*“Profissional de talento é aquele que soma dois pontos de esforço, três pontos de talento e cinco pontos de caráter.”*

*-Roland Barthes-*

## RESUMO

A suplementação de alguns minerais atualmente tem sido necessária para o devido funcionamento do organismo. Nesse contexto observa-se que a ausência ou a quantidade insatisfatória dos minerais essenciais na alimentação em grande parte da população e isso pode acarretar prejuízos funcionais de curto e longo prazo. O magnésio atua como cofator em mais de 300 reações metabólicas, desempenhando papel fundamental no metabolismo da glicose, na homeostase insulínica, na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular, na manutenção do tônus vasomotor e como regulador fisiológico das funções hormonal e imunológica. O controle de qualidade se torna fundamental para garantir a segurança do produto, através de ensaios baseados na legislação adotada. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio comercializadas na forma farmacêutica cápsulas de quatro marcas de abrangência nacional comercializados em farmácias através de testes de controle de qualidade físico-químico: peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo. Observou-se após a realização dos ensaios que no parâmetro peso médio apenas a amostra A não estava em conformidade com o compendio oficial, no teste de desintegração, todas as amostras desintegraram no tempo estabelecido. Apenas a amostra A alcançou o teor especificado pela maioria das monografias de substâncias que são determinadas pelo método de titulação. No ensaio de uniformidade de conteúdo as amostras B, C e D apresentaram uniformidade e homogeneidade de distribuição do suplemento nas doses individuais. Assim, todas as amostras analisadas apresentaram alguma inconformidade relacionada ao conteúdo, o que sugere uma urgência na implantação de regulamentação específica para esse tipo de produto.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade, suplementos alimentar, magnésio.



## ABSTRACT

Supplementation of some minerals has now been necessary for the proper functioning of the organism. In this context it is observed that the absence or the unsatisfactory quantity of the essential minerals in the feeding in a large part of the population and this can entail short-term and long-term functional losses. Magnesium acts as a cofactor in more than 300 metabolic reactions, playing a key role in glucose metabolism, insulin homeostasis, stability of the neuromuscular and cardiovascular membrane, maintenance of vasomotor tonus and as a physiological regulator of hormonal and immunological function. The quality control becomes fundamental to guarantee the safety of the product, through tests based on the legislation adopted. The objective of the present study was to evaluate the quality of food supplements based on magnesium chloride marketed in the pharmaceutical form capsules of four national brands marketed in pharmacies through physical-chemical quality control tests: average weight, disintegration, dosing and uniformity of content. It was observed after the tests that in the weight parameter only sample A was not in compliance with the official compendium, in the disintegration test, all the samples disintegrated in the established time. Only sample A has reached the content specified by most of the monographs of substances which are determined by the titration method. In the content uniformity test samples B, C and D presented uniformity and homogeneity of distribution of the supplement in individual doses. Thus, all samples analyzed presented some content-related nonconformity, which suggests an urgency in the implementation of specific regulation for this type of product.

**Keywords:** Quality control, food supplements, magnesium.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação esquemática da molécula de cloreto de magnésio .....	22
<b>Figura 2.</b> Representação esquemática da metodologia para doseamento de magnésio em cápsulas de suplemento cloreto de magnésio.....	28
<b>Figura 3</b> - Aspecto visual das cápsulas de suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio de quatro marcas diferentes .....	31
<b>Figura 4</b> - Pó encontrado no interior das cápsulas do suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio .....	32
<b>Figura 5</b> - Gráfico de variação de peso médio das amostras de suplemento alimentar cloreto de magnésio .....	35

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Informação rotulada das amostras de cápsulas de suplementos alimentar cloreto de magnésio rotulado .....	30
<b>Quadro 1</b> - Composição rotulada das amostras de cápsulas de cloreto de magnésio .....	33
<b>Tabela 2</b> - Resultados os testes de peso médio das amostras de cápsulas de suplementos alimentar cloreto de magnésio .....	34
<b>Tabela 3</b> - Resultados dos testes de desintegração das amostras de cápsulas de cloreto de magnésio .....	36
<b>Tabela 4</b> - Resultado do doseamento realizado em triplicata das amostras de cápsulas de cloreto de magnésio .....	38
<b>Tabela 5</b> - Comparação entre as informações rotuladas dos suplementos alimentares cloreto de magnésio e valores obtidos no ensaio de doseamento de magnésio.....	39
<b>Tabela 6</b> - Resultado do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de cápsulas de suplemento alimentar cloreto de magnésio .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IDR	- Ingestão Diária Recomendada
PTH	- Paratormônio
DRI	- Dietary Reference Intakes
BPFC	- Boas Práticas de Fabricação e Controle
DP	- Desvio Padrão
DPR	- Desvio Padrão Relativo
VA	- Valor de Aceitação
LI	- Limite Inferior
LS	- Limite Superior
mg	- Miligrama
kg	- Quilograma
mm	- Milímetro
M	- Molaridade
SV	- Solução Volumétrica
mL	- Mililitro
g	- Grama
TRPM6 e TRPM7	- Receptores de potencial transitório do tipo melastatina
POF	- pesquisa de orçamentos familiares

## LISTA DE SIMBOLOS

%	- Porcentagem
'	- Minuto
“	- Segundo
±	- Mais ou menos
®	- Marca registrada
CaCO <sup>3</sup>	- Carbonato de cálcio
MgCl <sub>2</sub>	- Cloreto de magnésio
HCl	- Ácido clorídrico
mg <sup>2+</sup>	- Magnésio
NaOH	- Hidróxido de sódio
°C	- Grau Celsius

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 OBJETIVOS .....	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	17
3.1 Magnésio .....	17
3.1.1 Aspectos fisiológicos.....	18
3.1.2 Consumo de magnésio .....	19
3.1.3 Suplementos a base de magnésio .....	20
3.1.3.1 Indicações.....	20
3.1.3.2 Cloreto de Magnésio .....	22
3.2 Forma farmacêutica cápsulas .....	23
3.3 Controle de qualidade físico-químico .....	23
3.3.1.1 Teor do principio ativo .....	24
3.3.1.2 Peso médio .....	24
3.3.1.3 Desintegração .....	24
3.3.1.5 Uniformidade de conteúdo .....	25
4 MATERIAL E MÉTODOS .....	26
4.1 MATERIAL .....	26
4.1.1 Amostras e reagentes.....	26
4.1.2 Equipamentos e acessórios.....	26
4.2 MÉTODOS .....	27
4.2.1 Determinação de peso médio .....	27
4.2.2 Teste de desintegração .....	27
4.2.4 Uniformidade de conteúdo .....	27
4.2.5 Teor do principio ativo.....	28
4.2.5.1 Padronização do edetato dissódico 0,05 M para o doseamento de cloreto de magnésio... 29	
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
5.1 Determinação do peso médio .....	33
5.2 Teste de desintegração .....	36
5.3 Doseamento.....	37

5.4 Teste de uniformidade de conteúdo.....	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	42
7 CONCLUSÃO .....	43
REFERÊNCIAS .....	44
ANEXOS.....	51

## 1 INTRODUÇÃO

O magnésio é um metal alcalino terroso e constitui o mais importante cátion intracelular depois do potássio. Sua concentração no organismo humano varia de 20 a 18g, sendo que 60% a 65% estão presentes nos ossos, que, assim como o músculo, constituem uma reserva desse mineral nas formas de fosfato e carbonato. O restante se localiza nos tecidos moles (27% no tecido muscular) e no interior das células, caracterizando o magnésio como o segundo cátion mais abundante no meio intracelular (MONTEIRO; VANNUCCHI, 2010). O magnésio atua como cofator em mais de 300 reações metabólicas, desempenhando papel fundamental no metabolismo da glicose, na homeostase insulínica e glicêmica e na síntese de adenosina trifosfato, proteínas e ácidos nucleicos. Atua ainda na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular, na manutenção do tônus vasomotor e como regulador fisiológico das funções hormonal e imunológica (ELIN, 2010; VOLPE, 2013). Monteiro, Vannucchi (2010), ao analisarem estudos realizados no Brasil, observaram que a ingestão média de magnésio da população brasileira adulta era inferior as recomendações de magnésio pelas Dietary Reference Intakes (DRIs). Adicionalmente, a deficiência deste mineral já foi previamente relacionada com estresse oxidativo, estado pré-inflamatório, disfunção endotelial, agregação plaquetária, resistência à insulina e hiperglicemia (MAZUR et al., 2007).

Os suplementos de magnésio estão disponíveis na forma de diferentes complexos. suplementos orgânicos e dos inorgânicos (BOHL; VOLPE, 2002; RENADE; SOMBERG, 2001). O cloreto de magnésio é reconhecido por muitos profissionais médicos como o "composto mestre do magnésio", devido a sua potência elevada, ação eficiente e sua ótima biodisponibilidade (FIROZ; GRABER, 2001).

Segundo o Decreto nº 79.094, de janeiro de 1977, o Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica é o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos, para que satisfaçam as normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade, cumprindo com a qualidade preestabelecida. O controle de qualidade deve ser feito durante todas as etapas: na matéria-prima e no produto acabado (BRASIL, 2010a).

Considerando a relevância do tema, uma análise para verificar a qualidade de suplementos alimentar a base de cloreto de magnésio se faz necessário para comprovar



através de testes o que está especificado nos rótulos desses produtos. Sendo assim, espera-se que este estudo consiga levar para a comunidade geral e científica informações acerca da qualidade desses produtos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a qualidade de suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio comercializada na forma farmacêutica de cápsulas disponíveis no mercado.

### **2.2 Objetivos específicos**

- ✓ Realizar testes de controle de qualidade físico-químico: peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo;
- ✓ Avaliar a equivalência entre os suplementos de magnésio analisados;
- ✓ Avaliar o resultado dos testes segundo parâmetros farmacopéicos.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Magnésio

O magnésio ( $Mg^{2+}$ ) é o principal cátion bivalente intracelular. Apresentando no citosol concentração livre de cerca de 0,5 mmol/L, inferior apenas à do potássio. Importante para diversas reações celulares, tem participação em quase todas as reações anabólicas e catabólicas. Sua concentração no organismo humano varia de 20 a 18g (1 mol), sendo que 60-65% deste mineral encontram-se no tecido ósseo, 27% no tecido muscular e 6% nos demais tecidos. Sua concentração plasmática varia de 1,5 a 2,5 mmol/L. É indispensável à respiração celular, particularmente na fosforilação oxidativa, que conduz à formação de adenosina trifosfato (ATP) (SHILS et al., 2003; COZZOLINO, 2007; CARREIO, 2011).

Cerca de 30 a 50% do magnésio proveniente da alimentação é absorvido ao longo de todo o intestino em processo que depende das reservas do organismo e do seu aporte na dieta. A absorção intestinal ocorre, principalmente, no intestino delgado distal, na porção entre o duodeno distal e o íleo, sendo que esta pode ocorrer por transporte ativo transcelular ou passivo paracelular (BLANCHARD; VARGAS-POUSSOU, 2012).

Os receptores de potencial transitório do tipo melastatina, especificamente o tipo 6 e 7 (TRPM6 e TRPM7) foram os primeiros canais de magnésio a serem descritos em células de mamíferos. O TRPM7 encontra-se distribuído por todo o organismo, portanto, controla mais fortemente a homeostase desse mineral em células individuais, enquanto que o TRPM6 é especificamente localizado no colón e no túbulo contorcido distal dos néfrons, o que enfatiza seu papel na distribuição do magnésio via absorção intestinal e reabsorção renal (ROMANI, 2011).

Na circulação, o magnésio apresenta-se sob três formas: dissociada-ionizado, ligado a albumina ou complexado com fosfato, citrato ou outros ânions. Apresenta-se biologicamente ativo sob forma livre e ionizada. Em condições fisiológicas, a concentração de magnésio no soro se mantém praticamente constante (SHILS et al., 2003). A concentração do magnésio ionizado é um parâmetro mais sensível às alterações do metabolismo do que as de magnésio sérico. Já o magnésio ionizado em ambos os compartimentos equivale a 8% do  $Mg^{2+}$  ionizado corporal (MOOREN; GOLF; VOLKER, 2005).

Existem fatores inibidores do processo de absorção do magnésio, como a presença na dieta de alimentos ricos em fitatos, oxalatos, fosfatos e fibras alimentares; e promotores, tais como os carboidratos, principalmente a lactose. As proteínas podem alterar o processo

absortivo de magnésio, sendo reduzido quando a ingestão proteica é inferior a 30 g/dia. Além disso, as proteínas e outros fatores dietéticos, como teor elevado de sódio, cálcio, cafeína e álcool também podem aumentar a excreção renal desse mineral (MARTIN; GONZALEZ; SLATOPOLSKY, 2009; NAITHANI; BHARADWAJI; DARBARI, 2014).

### 3.1.1 Aspectos fisiológicos

O magnésio atua como cofator em mais de 300 reações metabólicas, desempenhando papel fundamental no metabolismo da glicose, na homeostase insulínica e glicêmica e na síntese de adenosina trifosfato, proteínas e ácidos nucleicos. Atua ainda na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular, na manutenção do tônus vasomotor e como regulador fisiológico das funções hormonal e imunológica. As principais fontes alimentares de magnésio são os cereais integrais, vegetais folhosos verdes, nozes, frutas, legumes e tubérculos, como a batata (ELIN, 2010; VOLPE, 2013). É um dos minerais mais escassos na alimentação humana atual, embora seja um dos mais exigidos em processos de estresse (CARREIRO, 2011).

O magnésio é essencial como cofator em reações enzimáticas, incluindo transporte iônico transmembrana de cálcio, sódio, cloretos e potássio, metabolismo da adenosina trifosfato (ATP), utilização de carboidratos e síntese de gorduras, proteínas e ácidos nucleicos. O magnésio estabiliza a estrutura do ATP nos músculos e tecidos moles, a partir de um complexo Mg-ATP. No metabolismo de carboidratos, participa da ativação das enzimas do processo glicolítico e da fosforilação oxidativa da glicose, além de ativar outras enzimas, como fosfatase alcalina, hexoquinase, frutoquinase, fosforilases, fosfoglucomutase e oxidase pirúvica. No metabolismo das proteínas, atua como cofator da síntese proteica nos ribossomos, sendo indispensável para as reações de tradução, transmetilação e escarboxilação. Participa da ativação da tiamina (vitamina B1) e também do metabolismo de fósforo, zinco, cobre, ferro, chumbo, cádmio, acetilcolina e óxido nítrico. O magnésio também atua como fator de crescimento e na regeneração de tecidos, relacionados aos processos de proliferação celular. Modula sinais de transdução, tem ação estimuladora sobre o peristaltismo intestinal, estimula a produção e secreção biliar e é constituinte dos sucos pancreático e intestinal. Possui ação anti-inflamatória e anti-infecciosa por estimular a fagocitose e ser indispensável para a ação de anticorpos (MONTEIRO; VANNUCCHI, 2010).

O magnésio quando administrado em elevadas concentrações possui ação inibitória sob a enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ , em doses normais chega ao organismos por meio da absorção

intestinal no jejuno e no íleo com a absorção variando entre 11% e 65% do que foi ingerido e é então eliminado pelos rins (EUSER; CIPOLLA, 2009)

Menores concentrações de magnésio estão associadas à redução do HDL-colesterol, aumento do LDL-colesterol e dos triglicérides (BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2003). Adicionalmente, a deficiência deste mineral já foi previamente relacionada com estresse oxidativo, estado pró-inflamatório, disfunção endotelial, agregação plaquetária, resistência à insulina e hiperglicemia (MAZUR et al., 2007).

Altos níveis de magnésio podem aumentar produção de adenosina trifosfato (ATP) intracelular e utilização de glicose, pois o magnésio atua como cofator de todas as reações que envolvem transferência de ATP (BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2007). A ação do magnésio como um bloqueador de canais de cálcio também pode contribuir para reduzir a liberação de cálcio e, assim, reduzir a resistência vascular. Além disso, o magnésio também ativa a bomba Na-K ATPase que controla o equilíbrio desses minerais contribuindo, então, para a homeostase dos eletrólitos nas células (SONTIA; TOUYZ, 2007).

### 3.1.2 Consumo de magnésio

Pesquisas realizadas a partir do início do século XXI, apesar das grandes variações metodológicas de avaliação do consumo alimentar, apresentam resultados que demonstram risco de inadequação do consumo de magnésio (YUYAMA; ROCHA; COZZOLINO, 1992; BLEIL, 2004).

Três estudos, que utilizaram a pesquisa de orçamentos familiares (POF) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) nas cinco regiões do Brasil, segundo extratos socioeconômicos e regiões urbanas e rurais, demonstram um consumo médio de 145,6 mg/dia (DP 35,2) (ENES, 2005; CAROBA, 2007; MORATO, 2007). Um estudo na cidade de Guatapar (SP), que utilizou o questionário de frequência alimentar (QFA), demonstrou consumo mediano de 280,0 mg/dia (SOUZA, 2006). Um estudo em São João da Boa Vista (SP), que utilizou o QFA em conjunto ao recordatório de 24 horas (R24h), referiu consumo médio de 161,2 mg/dia (DP 62,9) (ABREU, 2003). Dois estudos nas cinco regiões do Brasil e na região rural do Mato Grosso do Sul, com R24h, relatam 227,5 mg/dia (DP 42,3) (FIETZ, 2007; PINHEIRO et al., 2009). Um estudo na cidade de São Paulo, a partir do registro alimentar de três dias, refere 196,0 mg/dia (DP 53,4) (RODRIGUES et al., 2008). Por fim, um estudo realizado em várias regiões do Brasil, como Manaus (AM), Santa Catarina (SC),

Cuiabá (MT) e São Paulo (SP), a partir de uma revisão de pesquisas nos últimos vinte anos, refere ingestão média de 224,3 mg/dia (DP 74,8) (COZZOLINO, 2016).

Vale ressaltar que Monteiro e Vannucchi (2010), ao analisarem estudos realizados no Brasil, observaram que a ingestão média de magnésio da população brasileira adulta era de  $161,9 \pm 101,3$  mg/dia, valor inferior as recomendações, segundo a RDC N.º 269, de 22 de setembro de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os valores de Ingestão Diária Recomendada (IDR) para o magnésio são: adultos 260 mg, latentes de 0-6 meses 36 mg, latentes 7-11 meses 53 mg, criança com faixa etária de 1-10 anos 60 a 100 mg, gestante 220 mg (BRASIL, 2005).

Sobre este aspecto, deve-se chamar atenção para o fato de que o organismo necessita de magnésio para exercer diversas funções fisiológicas em tecidos específicos, como por exemplo, na secreção pancreática de insulina e ação desse hormônio nos tecidos periféricos, como o adiposo, muscular e hepático, o que pode contribuir para uma excreção urinária reduzida desse micronutriente, na perspectiva de manter as concentrações plasmáticas adequadas (SONG; HE, 2013; CRUZ et al., 2014).

### 3.1.3 Suplementos a base de magnésio

Nas últimas décadas houve um interesse no estudo da bioquímica do magnésio, sua importância nutricional e participação potencial nas doenças humanas e particularmente na patogênese dos distúrbios pulmonares. Além disto, o magnésio é um mineral de baixo custo e não foram verificados efeitos colaterais mais graves, após a sua suplementação, nos diferentes estudos realizados (GONTIJO-AMARAL et al., 2007)

Os suplementos de magnésio estão disponíveis na forma de diferentes complexos. Alguns estudos apontam diferenças entre a biodisponibilidade dos suplementos orgânicos (acetato, citrato, fumarato, glicinato, lactato, picolinato e magnésio quelado a aminoácidos) e dos inorgânicos (carbonato, cloreto, hidróxido, óxido, sulfato), com relação à solubilidade em meio aquoso (RENADE; SOMBERG, 2001; BOHL; VOLPE, 2002). Sendo que os compostos orgânicos apresentam maior biodisponibilidade que os inorgânicos (CALBET et al., 2011).

#### 3.1.3.1 Indicações

A prevalência de hipomagnesemia em pacientes hospitalizados é alta (9-65%; HASHIZUME; MORI, 1990), especialmente em de pacientes unidades de terapia intensiva

pós-operatórias (CHERNOW et al., 1989). Dentro população geral, a hipomagnesemia ocorre com frequência em pacientes com diabetes, doenças gastrointestinais crônicas, alcoolismo e após o uso de certos tipos de fármacos. Um pequeno, mas interessante grupo de pacientes tem uma hipomagnesemia como resultado de mutações genéticas. Especificamente, mutações em genes que codificam transportadores de íons no túbulo contorcido distal podem explicar muitas formas familiares de hipomagnesemia. Mutações particulares no TRPM6, canais de magnésio foram considerados responsáveis pela maior parte das formas genéticas de hipomagnesemia (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2012).

Hipomagnesemia foi encontrado em 14-48% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) versus 3-15% do grupo de controle saudável (PHAM et al., 2007). Uma meta-análise de sete estudos (n = 286.668) Larsson e Wolk (2007) descobriram que um ingestão de magnésio de 10 mg / dia é inversamente associada com a incidência de DM2. Avaliados em uma meta-análise de nove estudos randomizados matriculando 370 pacientes com DM2. Suplementação (dose média de 15mmol / dia) utilizada como terapêutica adjuvante durante 4-16 semanas foi considerada com relação à redução dos níveis de glicemia de jejum. Assim, a suplementação diária de magnésio parece ser benéfica em pacientes pré-diabéticos e em DM2 (SONG et al., 2006).

O sulfato de magnésio, por exemplo, pode ser usado como profilaxia e no tratamento anticonvulsivante na pré-eclâmpsia devido ao seu papel na regulação da pressão arterial por ação no tônus vascular (TOURYZ, 2003).

A suplementação de magnésio é sugerida na prevenção da fadiga muscular durante o exercício melhorando, assim, o desempenho esportivo (BOHL; VOLPE, 2002). O exercício físico pode levar a um deslocamento do magnésio do plasma para os eritrócitos, em decorrência de sua função como cofator de enzimas atuante no metabolismo energético. Esse direcionamento associado a perdas no suor e na urina pode acarretar problemas neuromusculares e alteração nos potenciais de membrana da célula muscular (BOHL; VOLPE, 2002).

Há evidência epidemiológica de que uma dieta pobre em magnésio, na população geral, está associada com piora da função pulmonar, hiperreatividade brônquica e aumento no risco de sibilância (BRITTON; PAVORD; RICHARDS, 1994). Estudos utilizando magnésio intravenoso (CIARALLO; SAUER; SHANNON, 1996; SILVERMAN et al., 2002), ou inalatório (BLITZ et al., 2005; LU; ZHOU, 2006) mostraram efeito benéfico no controle da asma aguda em adultos e crianças. Com relação ao uso do magnésio oral na asma, Hill et al. (1997), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado e cruzado com 17

asmáticos com idade entre 25 e 60 anos, submetidos a aumento do magnésio na dieta por período de 2 semanas. E verificaram que este aumento estava associado a uma melhora dos sintomas clínicos e redução do uso de broncodilatador.

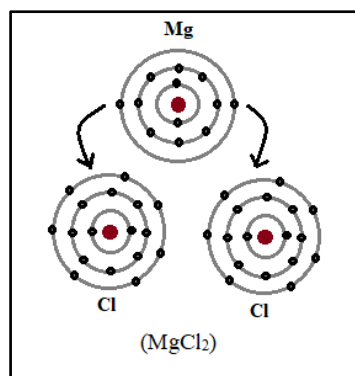
Em 2006 concluiu-se na Unicamp (Campinas-SP) um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo. Foram incluídos 37 escolares e adolescentes (7-19 anos de idade) com asma atópica persistente moderada e os autores concluíram que a suplementação oral de magnésio por 2 meses foi eficaz em melhorar clinicamente a asma moderada. Também houve uma melhor resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e ao teste de provocação brônquica com metacolina (GONTIJO-AMARAL, 2007).

### 3.1.3.2 Cloreto de Magnésio

O cloreto de magnésio é reconhecido por muitos profissionais médicos como o "composto mestre do magnésio" para usos dietéticos, devido a sua potência elevada, ação eficiente e sua ótima biodisponibilidade (FIROZ; GRABER, 2001).

O cloreto de magnésio (figura 1) e outros sais inorgânicos de magnésio ocorrem como complexos metal-ligando, substâncias ligadas em torno de um único átomo de metal central, neste caso magnésio. Estes compostos de metal-ligando podem cada ser atribuídos a uma "constante de estabilidade", que define a sua capacidade relativa para se dissociar em forma iônica (DEAN, 2007).

**Figura 1. Representação esquemática da molécula de cloreto de magnésio.**



**Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.**

As constantes de estabilidade variam de valores abaixo de vinte. No que diz respeito às formas de suplementos de magnésio, quanto mais próxima a constante de estabilidade de zero, mais biodisponível o suplemento. Constantes de estabilidade inferiores representam complexos solúveis, mais facilmente quebrados em forma iônica para biodisponibilidade. Isto é importante, pois assimilamos o magnésio não como o composto cloreto de magnésio, mas sim como o magnésio livre e constantes de estabilidade de compostos comuns de magnésio



(DEAN, 2007).

### **3.2 Forma farmacêutica cápsulas**

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais as substâncias ativas e/ou inertes são encerradas em um pequeno invólucro de gelatina. Esses invólucros podem ser duros ou moles dependendo de sua composição (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007). Essa forma farmacêutica permite a facilidade de manuseio pelo paciente e a versatilidade, quanto a dose e conteúdo em diversas preparações farmacêuticas, além de apresentar uma boa proteção ao fármaco e relativamente poucos problemas de formulação (PETRY et al., 1998; FERREIRA, 2006).

As cápsulas gelatinosas duras consistem de duas partes: a base ou corpo, mais comprida e com menor diâmetro, a qual atua como receptáculo para o medicamento; e a tampa, mais curta e com diâmetro ligeiramente maior. A tampa desliza sobre parte do corpo, fechando-o hermeticamente. A produção das cápsulas duras é feita em escala industrial. (ALLEN, 2000).

Elas são preparadas, na maioria das vezes, pelo método de nivelamento de superfície, o que é mais acessível financeiramente e de fácil execução, porém deve ser desenvolvida com muita cautela para obtenção de pesos homogêneos entre as cápsulas (PETRY et al., 1998; VILLANOVA et al., 1999; SILVA, 2007).

### **3.3 Controle de qualidade físico-químico**

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a) Controle de qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade.

O Controle de Qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a sua qualidade seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais; deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto (BRASIL, 2010b).

As Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2010b) postulam que a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a

confiabilidade nos mesmos em relação aos fins para os quais tenham sido propostos, não colocando o paciente em risco, por causa de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade ou eficácia, ou seja, cada componente da cadeia produtiva deve assumir a sua responsabilidade.

#### 3.3.1.1 Teor do princípio ativo

A determinação do teor de substância ativa permite verificar a quantidade de fármaco presente em uma preparação farmacêutica. É um ensaio de extrema importância, uma vez que os teores de princípio ativo abaixo dos limites especificados podem levar à ineficiência do efeito terapêutico. Por outro lado, teores acima dos limites podem resultar em efeitos tóxicos. Portanto, a determinação do teor é essencial para a avaliação da qualidade (PEZZINI; BAZZO; ZÉTOLA, 2004).

#### 3.3.1.2 Peso médio

A determinação de peso médio visa informar a homogeneidade por unidade do lote e constitui-se numa ferramenta essencial para o controle de qualidade, podendo indicar a ineficiência do processo de pesagem e enchimento. O peso das formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) de uso interno é uma característica da qualidade e fundamental para a avaliação da eficácia e confiabilidade do processo. Também é importante a avaliação do desvio padrão que reflete a variação e os desvios em relação à média (PALUDETTI, 2005). Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a) a variação de peso aceitável para cápsula de gelatina dura apresentando peso médio superior a 300mg é de  $\pm 7,5\%$  e a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto.

#### 3.3.1.3 Desintegração

O teste de desintegração baseia-se na determinação de tempo em que uma cápsula ou comprimido se desfaz em meio aquoso aquecido a 37° C, num sistema em movimento (ascendente e descendente), pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pela forma farmacêutica após ser ingerido pela via oral, passando pelo trajeto boca, estômago e intestino. A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (BRASIL, 2010a).

### 3.3.1.5 Uniformidade de conteúdo

O método mais utilizado para o preparo de cápsulas manipuladas é o chamado processo de produção por nivelamento de superfície, sendo a acuidade da técnica do operador determinante na distribuição dos pós da forma mais homogênea possível (PISSATTO et al., 2006). Mesmo que as cápsulas apresentem um peso médio uniforme, isso não garante que tenham a mesma dose, pois o processo de mistura pode não ser homogêneo.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O método de Uniformidade de Conteúdo para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. O método de Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos (BRASIL, 2010a).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

#### 4.1.1 Amostras e reagentes

As amostras de cápsulas de magnésio de diferentes fabricantes de suplemento alimentar foram obtidas através de compra em farmácias de Cuité - PB e Campina Grande – PB.

Em relação aos reagentes, foram utilizados:

- ✓ Ácido clorídrico 2 M;
- ✓ Edetato dissódico 0,05 M SV;
- ✓ Tampão de cloreto de amônio pH 10,0;
- ✓ Hidróxido de sódio SR;
- ✓ Ácido clorídrico diluído;
- ✓ Indicador azul de hidroxinaftol ;
- ✓ Carbonato de cálcio;
- ✓ Negro de eriocromo T SI.

#### 4.1.2 Equipamentos e acessórios

- ✓ Balança analítica Marte, mod AY220;
- ✓ Balança semi-analítica, Bel Engineering, Mark®;
- ✓ Estufa de secagem e esterilização, Biopar®;
- ✓ Pipetas automáticas, Digipet®;
- ✓ Vidrarias diversas (vidro de relógio, erlenmeyers, béqueres, bastões de vidro, tubos de ensaio, pipeta graduada);
- ✓ Ponteiras;
- ✓ Pissetas com água destilada;
- ✓ Desintegrador;
- ✓ Agitador magnético com barra de agitação (peixinho).

## 4.2 MÉTODOS

Os testes foram realizados no laboratório de controle de qualidade (J10) da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Centro de Educação e Saúde (CES), Campus Cuité-PB.

### 4.2.1 Determinação de peso médio

O peso médio das cápsulas de suplementos alimentar a base cloreto de magnésio foi verificado conforme preconiza a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). Inicialmente pega-se 20 cápsulas cheias da amostra e faz a pesagem individualmente em balança analítica, em seguida retira-se todo o suplemento do interior das cápsulas e novamente pesa-se individualmente as 20 unidades vazias. Logo em seguida após a pesagem foram realizados os cálculos para determinar o peso do material que estava no interior de cada cápsula, esse resultado foi obtido através da diferença do peso das cápsulas cheias e o peso das cápsulas vazias. Posteriormente, com os valores obtidos foram realizados cálculos estatísticos para determinar desvio padrão e coeficiente de variação. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

### 4.2.2 Teste de desintegração

O teste de desintegração das cápsulas do suplemento a base de cloreto de magnésio foi realizado como descrito da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). Foram utilizadas seis cápsulas do suplemento, cada cápsula foi colocada em um tubo da cesta. Como líquido de imersão foi utilizada água à  $37 \pm 1$  °C, e o tempo de observação foi 45 minutos. Após esse período todas as cápsulas deveriam estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

### 4.2.4 Uniformidade de conteúdo

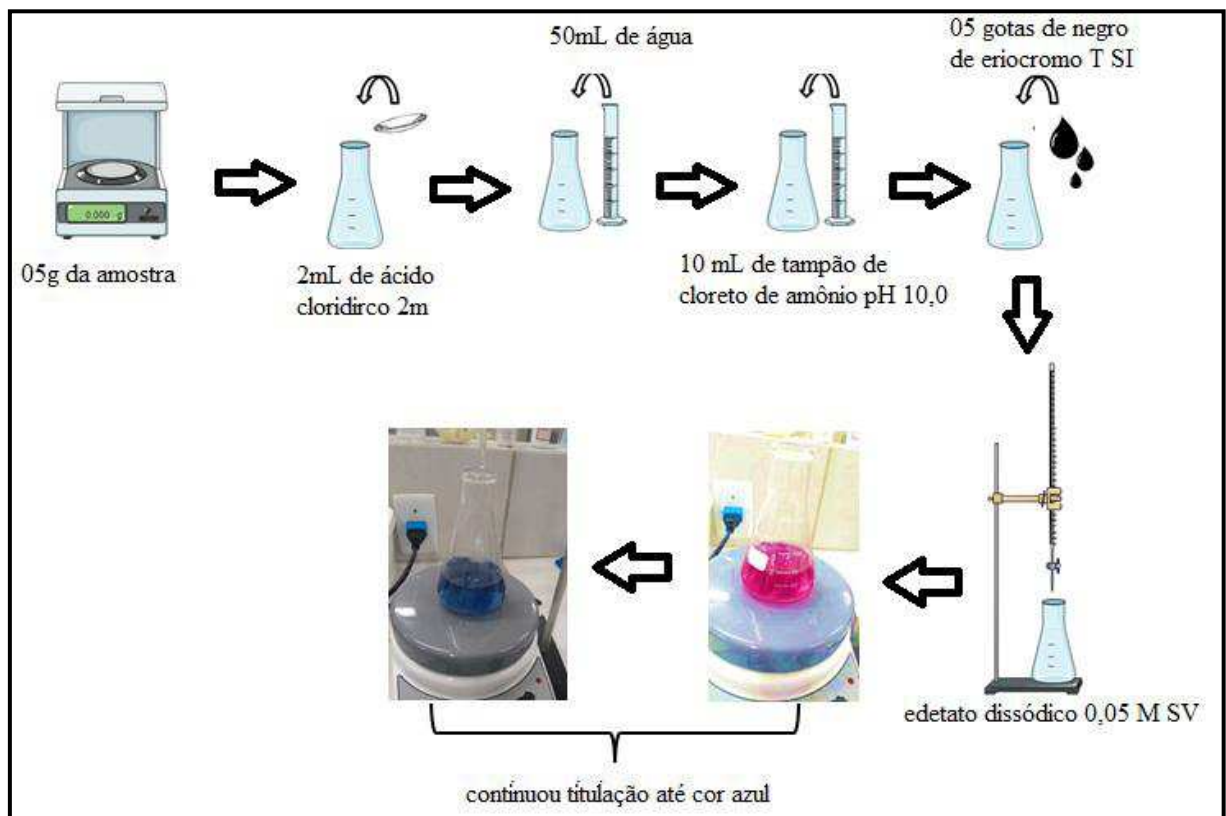
Para determinar a uniformidade de conteúdo das cápsulas do suplemento alimentar de magnésio foi realizado pelo método de variação de peso descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). A quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se a distribuição homogênea do componente

ativo. Inicialmente foram pesadas exatamente e individualmente 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Foi removido, cuidadosamente, o conteúdo e pesado as cápsulas vazias. Posteriormente foi calculado o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, foi estimada a quantidade de componente ativo em cada cápsula. Em seguida os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada.

#### 4.2.5 Teor do princípio ativo

O doseamento do cloreto de magnésio do suplemento alimentar foi determinado conforme descrito na Farmacopéia Brasileira V (BRASIL, 2010a) em titulações complexométricas para magnésio. Primeiramente foi pesado exatamente 0,5g da amostra e dissolvidos em 2mL de ácido clorídrico 2 M. Diluído com água para 50mL. Adicionado 10 mL de tampão de cloreto de amônio pH 10,0, e 05 gotas de negro de eriocromo T SI. Seguido de titulação com edetato dissódico 0,05 M SV, até mudança da cor de violeta para azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV é equivalente a 1,215mg de magnésio.

**Figura 2. Representação esquemática da metodologia para doseamento de magnésio em cápsulas de suplemento cloreto de magnésio.**



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

#### 4.2.5.1 Padronização do edetato dissódico 0,05 M para o doseamento de cloreto de magnésio.

Foram pesados exatamente cerca de 200mg de carbonato de cálcio. Foi transferido para um erlenmeyer de 500mL e adicionado 10mL de água. Agitou-se e cobriu o copo com vidro de relógio. Juntou-se 2mL de ácido clorídrico diluído e agitou-se até dissolução do carbonato de cálcio. Lavou-se as paredes do erlenmeyer e o vidro de relógio com água até cerca de 100mL. Continuou-se agitando, magneticamente. Adicionou-se 30mL da solução de edetato dissódico a partir de bureta de 50,0mL. Juntou-se 15mL de hidróxido de sódio SR e 30 mg do indicador azul de hidroxinaftol. Continuou-se a titulação da solução de edetato dissódico até cor azul (BRASIL, 2010a).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise qualitativa das amostras de suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio foi realizada pelos testes físico-químicos de controle de qualidade, peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de doses unitárias. Foram utilizadas quatro amostras de marcas diferentes, com diferentes variações de pesos e concentrações de magnésio descritos nos rótulos das embalagens, de abrangência nacional, obtidas em farmácias de Cuité-PB e Campina Grande - PB e as mesmas foram identificadas como amostras A, B, C e D (tabela 1).

**Tabela 1: Informação rotulada das amostras de cápsulas de suplementos alimentar cloreto de magnésio.**

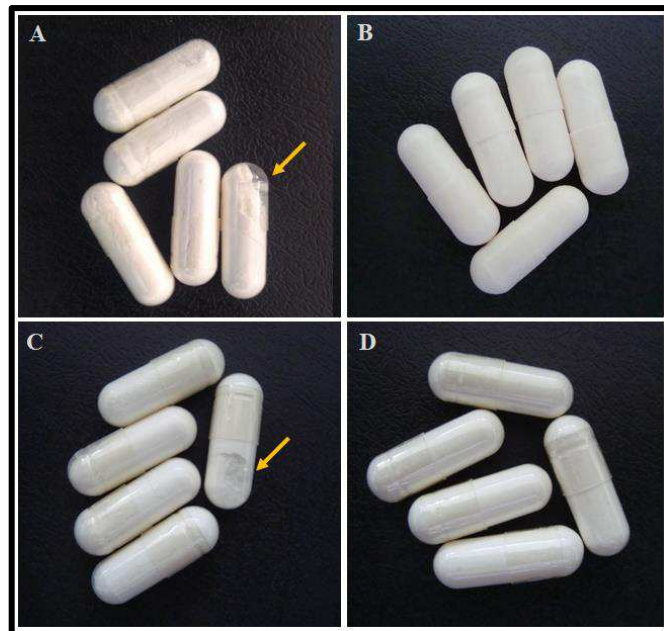
Conteúdo	Amostras			
	A	B	C	D
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	500 mg	600 mg	450 mg	500 mg
<b>Mg elementar</b>	130 mg	219,7 mg	130 mg	75 mg

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

As amostras foram observadas visualmente quanto ao aspecto físico das cápsulas, preenchimento dos invólucros e coloração do pó (figura 2).



**Figura 3 – Aspecto visual das cápsulas de suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio de quatro marcas diferentes.**



**Fonte: Arquivos da pesquisa, 2017.**

Observando o aspecto físico das cápsulas ensaiadas, percebe-se que a amostra A e C não tiveram seus invólucros totalmente preenchidos, diferentemente do que foi encontrado na amostra D que aparentemente apresentou um conteúdo compactado. A cápsula da amostra B era de material fosco, não tendo como visualizar quanto ao preenchimento do invólucro.

Os invólucros podem ser transparentes ou apresentar uma extensa variedade de cores. Algumas capsulas são tornadas opacas pela adição de óxido de titânio e empregadas especialmente em situações nas quais se deseja ocultar o seu conteúdo, como por exemplo, na dispensação de pós de aparência desagradável (THOMPSON, 2006).

Quanto ao conteúdo do interior das cápsulas, apresentaram particularidades. O pó encontrado nas cápsulas das amostras A e C possui uma cor branca, com partículas finas. A amostra B detém um pó de coloração amarelado, com partículas relativamente grosseiras e agregado, visivelmente com baixas características de fluxo. A amostra D dispõe de um pó de cor branca, com partículas relativamente grosseiras (figura 3).

**Figura 4 - Pó encontrado no interior das cápsulas do suplemento alimentar a base de cloreto de magnésio.**



**Fonte: Arquivos da pesquisa, 2017.**

É muito importante que o pó a ser encapsulado apresente uma boa fluidez para garantir um preenchimento rápido e regular (LE HIR, 1997). Deste modo, percebe-se a importância das características das partículas dos pós durante a produção. O tamanho reduzido das partículas interfere sobre o fluxo dos pós, o ideal seria misturar pós com características semelhantes, onde partículas de tamanhos diferentes tendem a segregar durante a produção quando permanecem em repouso, viabilizando falha na uniformidade de distribuição do princípio ativo, ocasionado doses erradas (THOMPSON, 2006).

Analisando a composição declarada nos rótulos dos produtos (quadro 1), a amostra A assim como as amostras B, apresentaram além do suplemento alimentar Cloreto de Magnésio o óxido de magnésio como componente da formulação. A amostra A, apresentou os seguintes excipientes: celulose microcristalina (estabilizante), estearato de magnésio (lubrificante), dióxido de silício (antiúmectante). A amostra C apresentou os seguintes excipientes: maltodextrina (adsorvente) e glicerina (úmectante). A amostra D apresentou amido (desagregante).

**Quadro 1 – Composição rotulada das amostras de cápsulas de cloreto de magnésio.**

Componentes	Propriedades	Amostras			
		A	B	C	D
Cloreto de magnésio	Suplemento mineral	X	X	X	X
Óxido de magnésio	Suplemento mineral	X	X		
Celulose microcristalina	Estabilizante	X			
Estreolato de magnésio	Lubrificante	X			
Dióxido de silício	Antiumectante/deslizante	X			
Maltodextrina	Adsorvente			X	
Glicerina	Umectante			X	
Amido	Desagregante /diluente				X

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Como nem sempre a quantidade de fármaco presente na formulação é suficiente para completar o volume da capsula escolhida, torna-se necessário escolher excipientes para enchê-la completamente. Nesta escolha, deve ser levar em conta as características físico-químicas dos componentes da formulação como densidade, granulometria, ângulo de repouso e compatibilidade com os ativos (AULTON, 2005).

Os excipientes são considerados componentes essenciais em formas farmacêuticas e podem desempenhar diferentes funções, de acordo como eles influenciam na estabilidade, na liberação e absorção do princípio ativo ou no processo de fabricação (BANKER; RHODES, 2002). Dessa forma, é capaz de facilitar a administração dos princípios ativos, melhorar a eficácia e assegurar a estabilidade e conservação (LE HIR, 1997).

### 5.1 Determinação do peso médio

O peso médio constitui em uma ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, podendo indicar a ineficiência na técnica empregada, sendo que a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto, excluindo a necessidade de execução de demais testes (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009). Este parâmetro está diretamente relacionado com o teor de substância ativa contida nas cápsulas, uma vez que observada a diferença de peso entre as mesmas, não se pode garantir que todas contenham o mesmo teor de princípio ativo (BRASIL, 2010a).

As amostras A, B, C e D foram pesadas, posteriormente calculado o peso médio (tabela 2). A amostra A obteve peso médio de 0,3972g, o limite de variação foi de  $\pm 7,5\%$ , com variação mínima de  $\pm 0,0298\text{g}$  e variação máxima de  $\pm 0,0596\text{g}$ . A amostra B obteve peso médio de 0,5286g, o limite de variação foi de  $\pm 7,5\%$ , com variação mínima de  $\pm 0,0396\text{g}$  e variação máxima 0,0793g. A amostra C obteve peso médio de 0,4710g, com limite de variação  $\pm 7,5\%$ , com variação mínima de  $\pm 0,0353\text{g}$  e variação máxima de 0,0707g. A amostra D obteve peso médio de 0,5234g, com limite de variação  $\pm 7,5\%$ , variação mínima de 0,0393g e variação máxima de 0,0785g.

**Tabela 2 – Resultados os testes de peso médio das amostras de cápsulas de suplementos alimentar cloreto de magnésio.**

Ensaio peso médio	Amostras			
	A	B	C	D
Massa média (g)	0,3972	0,5286	0,4710	0,5234
DPR (%)	10,07%	3,04%	5,19%	2,98%
Resultado	Reprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

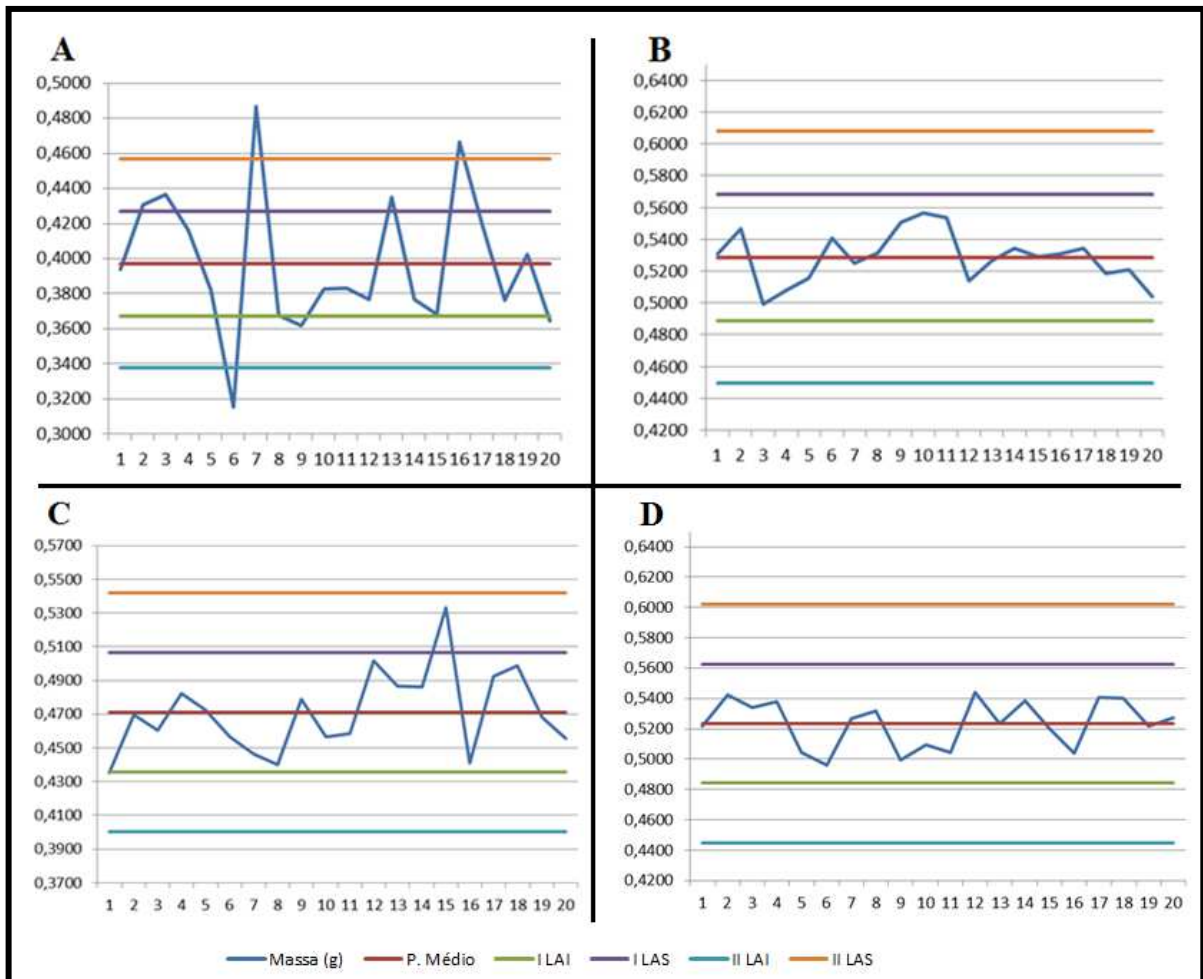
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010a), a variação de peso aceitável para cápsulas de gelatina duras contendo doses superiores a 300mg é de  $\pm 7,5\%$ , podendo sair desse limite 2 a cada 20 cápsulas, porém, nunca pode-se ultrapassar o dobro do limite. Foram pesados, individualmente, 20 unidades de cada marca analisada. Após este procedimento foi removido o conteúdo e pesada a cápsula vazia. Da diferença entre a cápsula cheia e a vazia obtivemos o resultado do conteúdo da cápsula.

Portanto a amostra A foi a única que não mostrou conformidade ao que é preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010a), pois excederam os limites de variação permitidos. As amostras B, C e D analisadas encontram-se dentro dos limites permitidos de variação, demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas analisadas. Vale ressaltar que as amostras A e B apresentaram uma massa média (tabela 2) bem abaixo do que é exposto no rotulo da formulação (tabela 1).

A figura 4 apresenta o comportamento das amostras A, B, C e D de cápsulas de suplemento alimentar de cloreto de magnésio na forma de gráfico, ficando explicito que as amostras A ultrapassou os limites especificados no compêndio farmacêutico oficial brasileiro. Das amostras analisadas, a que apresentou menor variação foi a amostra D.

Figura 5: Gráfico de variação de peso médio das amostras de suplemento alimentar cloreto de magnésio.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

O peso das cápsulas é definido no momento da formulação quando se define a proporção de excipientes que será utilizada e em seguida é feita a decisão do tamanho de invólucro que será mais apropriado para a formulação determinada (DUTRA, 2012).

A principal causa comum de desvio inerente ao processo de preparação em capsulas é a perda de pó durante as operações de moagem, mistura e enchimento, cabendo ao responsável técnico ajustar a formulação de modo que a perda se mantenha dentro dos limites pré-estabelecidos. Erros de cálculos e de pesagem dos componentes da formulação, erros inerentes ao operador e a utilização de equipamentos danificados podem também comprometer o processo (FUTURO; SILVA, 2007).

O peso das formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) de uso interno é uma característica da qualidade e fundamental para a avaliação da eficácia e confiabilidade do processo. Também é importante a avaliação do desvio padrão que reflete a variação e os desvios em

relação à média (PALUDETTI, 2005). O desvio padrão relativo - DPR (coeficiente de variação) é outro dado inserido na legislação e expressa a relação percentual da estimativa do desvio padrão com a média dos valores obtidos (ANDERSON, 2005). Na prática, quanto menor o desvio padrão, mais homogêneos apresentam-se os dados, portanto mais precisos (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009).

Pinheiro et al. (2008) verificaram se há uma associação entre o DPR para o teste de variação de peso e para o de uniformidade de dose no controle de qualidade de capsulas. Os autores objetivaram estabelecer uma tolerância máxima interna para a variação de peso das capsulas. Para isso, procuraram identificar qual seria o valor de DPR aceitável para o peso que indicasse um alerta para os possíveis desvios de dose, considerando sua homogeneidade satisfatória. Os teste realizado indicaram que variação de peso com DPR superior a 4,0% pode resultar em preparações que, se forem submetidas ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderão não passar no teste (PINHEIRO et al., 2008).

Levando em conta os dados expostos por Pinheiro et al. (2008) e analisando os dados presentes na tabela 1, as amostras A e C tiveram valores de DPR superior a 4%. O que indica que se for submetido ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, haverá grande possibilidade de ser reprovado no teste.

## **5.2 Teste de desintegração**

A primeira etapa em direção à dissolução é a desintegração total de uma forma farmacêutica sólida. Uma cápsula administrada pela via oral deve desintegrar adequadamente a fim de que seja garantida uma absorção apropriada do princípio ativo (DILSHAD; NAVEED; WAHEED, 2014). A Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a) descreve as especificações para o teste de desintegração de cápsulas, preconizando que o tempo máximo permitido para a total desintegração é de 45 minutos.

Os dados do teste de desintegração estão demonstrado na tabela 3. Todas as amostras cumpriram com as especificações oficiais. As amostras A e B apesar de as cápsulas terem desintegrado antes do tempo máximo preconizado pela farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a), o pó permaneceu compacto dentro dos cestos.

**Tabela 3 – Resultados dos testes de desintegração das amostras de cápsulas de cloreto de magnésio.**

Teste de desintegração	Amostras			
	A	B	C	D
<b>Tempo</b>	13'45''	26'31''	12'00''	7'30''
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A amostra D foi a que apresentou o menor tempo de desintegração, por apresentar em sua formulação amido como excipiente. O amido é valorizado e largamente utilizado como excipiente na preparação de capsulas, onde tem sido utilizado como desagregante, diluente e aglutinante (HOEPFNER, 2002; JONES, 2008; RODRIGUES; EMEJE, 2012).

A liberação do conteúdo da forma farmacêutica para conseqüente solubilização nos fluidos biológicos é representada pelo teste de desintegração. Embora o teste in vitro não guarde necessariamente relação com a ação in vivo da forma farmacêutica sólida, sabe-se que ele oferece um meio de controle para assegurar lote a lote o comportamento de uma formulação quanto à sua desintegração (NUNAN; GOMES; REIS, 2003).

### 5.3 Doseamento

A quantidade de princípio ativo presente na formulação é determinada através do doseamento. Este ensaio é de extrema importância, uma vez que avalia a quantidade de princípio ativo a ser administrada no organismo (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2006).

O doseamento foi realizado em triplicata nas amostras A, B, C e D por titulação (Tabela 4). A amostra A apresentou um teor médio de 96,31% e desvio padrão de 0,50%. A amostra B um teor médio de 57,44% e desvio padrão de 0,3%. A amostra C apresentou um teor médio de 84,87% e desvio padrão de 0,0. A amostra D apresentou um teor médio de 13,35% e desvio padrão de 0,9%.

Pelo fato de não existir monografia oficial para cápsulas de suplemento alimentar contendo cloreto de magnésio, o limite de variação que é aceito em relação à quantidade da substância ainda não foram estipulado, porém, para a grande maioria o limite é de, no mínimo, 90% e no máximo 110% da quantidade declarada do ativo. (DEFÁVERI et al, 2016). Assim sendo (tabela 4) a amostra A apresentou teor dentro da faixa de 90% a 110%, considerada aprovada, já as amostras B, C e D foram consideradas reprovadas.

**Tabela 4 – Resultado do doseamento realizado em triplicata das amostras de cápsulas de cloreto de magnésio.**

Teste de doseamento	Amostras(%)			
	A	B	C	D
<b>I</b>	96,61	57,44	84,87	12,82
<b>II</b>	95,69	57,77	84,87	12,82
<b>III</b>	96,61	57,11	84,87	14,42
<b>Média</b>	96,31	57,44	84,87	13,35
<b>DP</b>	0,5	0,3	0,0	0,9
<b>DPR (%)</b>	0,6	0,6	0,0	6,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Durante a padronização do doseamento do suplemento alimentar cloreto de magnésio realizado em triplicata, foi encontrado um desvio padrão relativo (DPR) de 2,9%, valor considerado baixo garantindo a confiabilidade do método para a avaliação do produto.

Para a amostra A, apesar de a massa média obtida ter apresentado um valor inferior da quantidade declarada no rótulo de Cloreto de Magnésio, no teste de doseamento a mesma demonstrou um teor dentro da faixa de 90% a 110%, o que pode ser atribuído à presença de óxido de magnésio na formulação. A amostra B, apresentou um valor de teor inferior aos 90%, sendo um resultado esperado já que apresentou um peso médio abaixo da quantidade declarada no rótulo. Já amostra D, apresentou uma massa média superior a quantidade declarada no rótulo, contudo, apresentou um teor bem abaixo do esperado, notando uma provável fraude. Atribui esses resultados a baixa qualidade dos produtos, devido a pouca ou nenhuma fiscalização destes suplementos por ser produtos isentos de registro.

De acordo com a Portaria SVS nº 32/98 que define e classifica os Suplementos Vitamínicos e/ou de Minerais, são alimentos que servem para complementar com estes nutrientes a dieta diária de uma pessoa saudável, em casos onde sua ingestão, a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta requerer suplementação. Devem conter um mínimo de 25% e no máximo até 100% da IDR de vitaminas e ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante, não podendo substituir os alimentos, nem serem considerados como dieta exclusiva (BRASIL, 1998). A amostra D (tabela 5), que é sugerida em rotulo a ingestão de 3(três) capsulas ao dia (30mg/dia, segundo os teste de doseamento), ficou a baixo dos 25% estabelecido pela resolução vigente do país em relação ao IDR (BRASIL, 2005).



**Tabela 5 – Comparação entre as informações rotuladas dos suplementos alimentares cloreto de magnésio e valores obtidos no ensaio de doseamento de magnésio.**

Amostras	Quantidade rotulada		Magnésio encontrado no doseamento	
	Cloreto de magnésio	Magnésio elementar	Magnésio	%
<b>A</b>	500 mg	130 mg	125,2 mg	96,31
<b>B</b>	600 mg	219,7 mg	126,2 mg	57,44
<b>C</b>	450 mg	130 mg	110,3 mg	84,87
<b>D</b>	500 mg	75 mg	10,0 mg	13,35

**Fonte: Dados da pesquisa, 2017.**

A administração de uma substância com concentração de princípio ativo acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode representar um risco de intoxicação ou ineficiência terapêutica para o paciente (PERES, 2013).

#### **5.4 Teste de uniformidade de conteúdo**

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade adequada do princípio ativo que seja próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de fármaco em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2010a).

Os resultados obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias de cápsulas de suplemento alimentar cloreto de magnésio estão descritos na (tabela 6).

**Tabela 6 – Resultado do teste de uniformidade de conteúdo das amostras de cápsulas de suplemento alimentar cloreto de magnésio.**

Uniformidade de dose unitária	Amostra							
	A		B		C		D	
Estágio	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°
VA	29,05	21,18	45,37	53,65	19,86	22,05	86,05	85,95
Resultado	Reprovado		Reprovado		Reprovado		Reprovado	

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Para o ensaio de uniformidade de doses unitárias nas cápsulas de suplemento alimentar cloreto de magnésio, a amostra A apresentou um Valor de Aceitação (VA) de 21,18, a amostra B apresentou um VA 53,65, a amostra C apresentou um VA de 22,05 e a amostra D apresentou um VA de 85,95. Na farmacopeia brasileira (BRASIL, 2010a) para cápsulas de gelatina dura com peso igual ou superior a 25mg, o método utilizado é de variação de peso. O VA para o primeiro estágio é realizado com 10 cápsulas e o valor de L1 é 15, como todas as amostras avaliadas excederam o valor de L1, um novo VA foi calculado utilizando 30 cápsulas e o valor desse segundo estágio não deve ser maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 \times 0,01)M$ , sendo L2 igual a 25. O VA obtido pelas 30 amostras excedeu o valor permitido. Desta forma, todas as amostras analisadas não apresentou homogeneidade e uniformidade de distribuição de cloreto de magnésio nas doses individuais. As amostras B e D apresentaram dois valores de teor muito abaixo do que é preconizado e valores de uniformidade de dose bem a cima do limite (L1) estando já reprovado nessa primeira etapa. Mesmo assim foram realizadas análises com mais 20 unidades, que comprovaram a falta de uniformidade do lote testado.

A uniformidade de conteúdo de uma formulação sólida pode ser afetada por diversas etapas do processo de produção. Deve-se enfatizar a importância do processo de mistura de pós, pois é considerado uma das etapas mais críticas quando se refere a pós farmacêuticos por causar segregação. Esse processo tem a finalidade de originar um material com distribuição homogênea dos constituintes da formulação. Caso haja falha nessa etapa, a distribuição dos componentes da formulação deixa de ficar homogênea causando variações na uniformidade (SANTOS, 2014).

Outra etapa que pode resultar em inadequação da uniformidade de doses unitárias é a etapa de enchimento das cápsulas. Diversas técnicas e diferentes modelos de encapsuladoras manuais e semiautomáticas são comumente utilizados. No caso das encapsuladoras manuais, estas podem se danificar conforme o tempo de uso sofrendo abaulamentos e impossibilitando uma adaptação adequada das cápsulas aos orifícios, o que dificulta o espalhamento apropriado do pó e conseqüentemente causa variações na uniformidade de dose. Além disso, o nivelamento manual dos pós pode ser mais uma fonte de erro e variações, uma vez que a técnica varia entre diferentes manipuladores (PINHEIRO, 2008).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Convém salientar que, de acordo com a RDC 27/2010, esse tipo de produto é isento de registro (BRASIL, 2010b). Se tratando de algumas categorias de alimentos que pela legislação são isentos de registro sanitário, há um fato tanto discutível, uma vez que a ANVISA determina que as empresas procurem disponibilizar da melhor forma possível o alimento para que ele chegue até o consumidor com a garantia de não oferecer risco a saúde durante sua utilização (ABE-MATSUMOTO; SAMPAIO; BASTOS, 2015).

Os suplementos, por serem alimentos, e, portanto, produtos de livre comercialização, têm um controle menos rígido por parte da legislação, o que não impede que possam ser desenvolvidas ações no sentido de evitar fraudes, de controlar a fórmula por meio de coleta de amostras, de evitar que contenham informações falsas no rótulo ou que induzam o consumidor a erros (CARVALHO; ARAUJO, 2008). Assim, torna-se importante elaborar uma regulamentação que seja capaz de lidar com as características desse mercado, de forma a proteger a saúde da população sem dificultar, contudo, o desenvolvimento do setor e o acesso da população a tais produtos.

Tendo em vista os impactos e as necessidades de melhorias na proposta de regulamentação das normas dos suplementos. Em de julho de 2017 a ANVISA publicou um documento base sobre a proposta regulatória de suplementos alimentares. No documento base da ANVISA, apresenta um resumo dos principais marcos da proposta de regulamentação dos suplementos alimentares, subtema da Agenda Regulatória. A intenção é dar transparência sobre os objetivos da medida, a estrutura regulatória e os requisitos sanitários propostos. Elencaram evidências pontuais sobre os diferentes impactos da fusão de múltiplos grupos em uma categoria macro de suplementos alimentares e as restrições quanto à rotulagem. (BRASIL, 2017).

A adoção de ensaios analíticos validados adequadamente e sua conseqüente regulamentação possibilitará os consumidores a adquirir esses produtos com qualidade, ou seja, os consumidores terão a garantia de que os mesmos foram submetidos a uma avaliação eficiente e com base em fundamentos científicos, podendo ser facilmente comparados entre si. Além de tudo, auxiliará para a identificação de produtos que apresente alguma substância tóxica, como também de produtos adulterados (SRINIVASAN, 2006).

## 7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que os ensaios de determinação do peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo, permitem avaliar a qualidade do referido suplemento alimentar em cápsula.

Após a realização dos ensaios, foi possível concluir que:

- ✓ Com relação ao peso médio, as amostras A e B, apresentaram peso médio inferiores ao conteúdo declarado no rótulo, sendo incompatível com as especificações de qualidade. Bem como a amostra A estava em desacordo com os limites de variação aceitáveis;
- ✓ No doseamento, apenas a amostra A atendeu os limites aceito pela legislação (90 – 110 %), as amostras B, C e D apresentaram teor abaixo do declarado e dos limites aceitáveis;
- ✓ No ensaio de desintegração, todas as amostras atenderam as exigências em relação ao tempo necessário para total desintegração;
- ✓ Nenhuma das amostras demonstrou homogeneidade e uniformidade de distribuição do magnésio nos suplementos analisados no teste de uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso.
- ✓ Não existe parâmetros para a avaliação de equivalência entre as amostras, uma vez que cada uma apresenta conteúdo rotulado distinto, variando de 450 a 600mg;

## REFERÊNCIAS

- ABE-MATSUMOTO, L. T.; SAMPAIO, G. R.; BASTOS, D. H. M. Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde Vitaminand mineral supplements: regulation, consumption, and health implications Suplementos de vitaminas y/o minerales. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 7, p. 1371-1380, 2015
- ABREU, M. M.; TAVARES, M. T.; QUENTAL, L. M.; VAIRINHO, M. M. Influência do chumbo e do zinco na absorção de potássio, fósforo, magnésio, cálcio e sódio pela oliveira. **Anais do Instituto Superior de Agronomia**, p. 167-177, 2003.
- ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, p. 225-226, 2007.
- ALLEN, L. V.; Enchimento de cápsulas. **International Journal Pharmaceutical compounding**. (Edição Brasileira). Vol 2 no.1 Rx Editora & Publicidade, 2000.
- ANDERSON, D. R. **Estatística aplicada à administração e economia**. Tradução Luiz Sergio de Castro Paiva. São Paulo: Pioneira Thomsom Learning, 2005.
- AULTON, M. E.; **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. São Paulo: Artmed, p. 677, 2005.
- BANKER, G. S.; RHODES, C. T. modern pharmaceutics. 4th. **Ed. New York**: marcel Dekker. P.838; 2002.
- BARBAGALHO, M.; DOMINGUEZ, L. J.; GALIOTO, A.; et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. **Molecular aspects of medicine**; 24(1-3): p. 39-52; 2003.
- BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L. J.; magnesium metabolismo in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. **Archives of Biochemistry and Biophysics**; 458 (1): p. 40-7; 2007.
- BLANCHARD A.; VARGAS-POUSSOU, R.; Desordres de la magnesemie. **Nephrol Ther**; 8(6): p. 482-91; 2012.
- BLEIL, R. A. T. **Disponibilidade de energia e nutrientes nos domicílios de famílias das regiões metropolitanas de Curitiba e Porto Alegre**. 2004. 87 p. 2004. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)—Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba. 2004.
- BLITZ, M.; BLITZ, S.; HUGHES, R.; DINER, B.; BEASLEY, R.; KNOPP, J.; ROWE, B.H.; **Aerolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review**. *Chest* ; 128(1): p. 337-44, 2005.
- BOHL, C. H. ; VOLPE, S. L. Magnesium and exercise. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.42, n.6, p.533-563, 2002.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Brasília: Anvisa, Vol. I e II, 2010a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017\\_16\\_04\\_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa)>. Acesso em: 14 de Novembro de 2017. 2010b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. O “**REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE A INGESTÃO DIÁRIA RECOMENDADA (IDR) DE PROTEÍNA, VITAMINAS E MINERAIS**”. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 23 de setembro de 2005. Disponível em: <http://coffito.gov.br/nsite/wp-content/uploads/2016/08/resoluo-rdc-n-269-2005-ingestodiria-recomendada-idr-de-protenas-vitaminas-e-minerais.pdf> Acessado em: 03 de julho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **PORTARIA Nº 32, DE 13 DE JANEIRO DE 1998.** Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/394219/PORTARIA\\_32\\_1998.pdf/551775c4-9fc2-4f62-bb62-c7ceea757476](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/394219/PORTARIA_32_1998.pdf/551775c4-9fc2-4f62-bb62-c7ceea757476)>. Acesso em: 20 de novembro de 2017.

BRITTON, J.; PAVORD, I.; RICHARDS, K.; **Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample.** *Lancet*; 344: p. 357-62; 1994.

CALBET, J. A.; MOOREN, F. C.; BURKE, L. M.; STEAR, S. J.; CASTELL, L. M. .. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance: part 24, in **Br J Sports Med.**: England. p. 1005-7; 2011.

CAROBA, D. C. R. **Disponibilidade de energia e nutrientes e participação dos grupos de alimentos no Valor Energético Total, nos domicílios rurais e urbanos das Regiões Nordeste e Sudeste do Brasil.** Tese (Doutorado em Nutrição Humana Aplicada) – Curso Interunidades em Nutrição Humana Aplicada, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.

CARREIO, D. M. Cálcio, na forma, na medida e no lugar certo. In: **Cálcio, na forma, na medida e no lugar certo.** São Paulo, 2011.

CARVALHO, P. B.; ARAÚJO, W. M. C. **Rotulagem de suplementos vitamínicos e minerais: uma revisão das normas federais.** 2008.

CHERNOW, B.; BAMBERGER, S.; STOIKO, M.; VADNAIS, M.; MILLS, S. & HOELLERICH, V.; **Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care.** *Chest*; 95: p 391-7. 1989.

CIARALLO, L.; SAUER, A. H.; SHANNON, M. W.; Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. **Journal Pediatr Dec**; 129(6): p. 809-14; 1996.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes. 2. ed. Barueri: Manole, 2007.**

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 5. ed. Barueri: Manole, 2016.

CRUZ, K. J.; OLIVEIRA, A. R. S.; PINTO, D. P.; MORAIS, J. B. S.; LIMA, F. S.; COLLI, C.; TORRES-LEAL, F. L. & MARREIRO D. N. **Influence of Magnesium on Insulin Resistance in Obese Women**. *Biol Trace Elem Res*, 160(3): p. 305-10. 2014.

DE BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M.; **Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease**. *Clin Kidney J*;5(Suppl 1):i15-i24, 2012.

DEAN, C. *The Magnesium Miracle*. New York: **Ballantine Books**, 2007.

DEFÁVERI, M. A. S.; LAPORTA, L. V.; DOS SANTOS, M. R.; DA SILVEIRA, R. L.; ALVES, M. P.; & RUBIM, A. M. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2016.

DILSHAD, H.; NAVEED, S.; WAHEED, N. Comparative study of four different brands of captopril available in Karachi, Pakistan. **International Research Journal of Pharmacy**, Karachi, v. 5, n. 5, p. 374-377, 2014.

DUTRA, V. C. **Manipulação de cápsulas**. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro. p.16. 2012.

ELIN, R. J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. **Magnes Res**; 23(4): p. 194-8; 2010.

ENES, C. C. **Disponibilidade de energia e nutrientes nos domicílios: o contraste entre Regiões Norte e Sul do Brasil**. Dissertação (Mestrado) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. Piracicaba, 2005.

EUSER, A. G; CIPOLLA, M. J. Magnesium sulfate for a treatment of eclampsia: a brief review. **Stroke**, n.40, p.1169-1175, 2009.

FERREIRA, A. **Desenvolvimento Magistral de Cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica**. Rio de Janeiro, 2006.

FIETZ, V. R. **Estado nutricional, consumo de alimentos e condições socioeconômicas das famílias de assentamento rural em Mato Grosso do Sul, Brasil**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2007.

FIROZ, M.; GRABER M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. **Magnesium Research**. 14: p. 257-62; 2001.

FUTURO, D. O.; SILVA, R. F. uso de ferramentas de controle estatístico para o entendimento do processo de produção de capsulas em farmácia magistrais. **In: Encontro Nacional de Engenharia de Produção**, Foz do Iguaçu/PR; 27, outubro de 2007.



GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GONTIJO-AMARAL, C.; RIBEIRO, M.; GONTIJO, L. S. C.; CONDINO-NETO, A. & RIBEIRO, J. D. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebocontrolled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**; 61: p. 54-60; 2007.

HASHIZUME, N.; MORI, M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. **Jpn J Med**;29: p. 368-72; 1990.

HILL, J.; MICKLEWRIGHT, A.; LEWIS S, BRITTON J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. **European Respiratory Journal** Oct; 10(10): p. 2225-9, 1997.

HOEPFNERE, E. M. **Fiedler encyclopedia of excipients for pharmaceuticals, cosmetics and related**. 5th. Ed. Aulendorf: Edition Cantor, 2v. 2002.

JONES, D. **Pharmaceutics: dosage forms and design**. London: Pharmaceutical Press. p. 286; 2008.

LARSSON, S.C.; WOLK, A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. **Journal of Internal Medicine**; 262: p. 208-14, 2007.

LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6. ed. rev. e ampl. São Paulo: Andrei, 1997.

LU, X. Y.; ZHOU, J.Y. **Comparison of different vehicles for nebulized salbutamol in treatment of bronchial asthma exacerbations: a Meta-analysis**. **Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. May; 35(3): p. 336-41, 2006.

MARTIN, K. J.; GONZALEZ, E. A.; SLATOPOLSKY, E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. **Journal of the American Society of Nephrology**; 20(11): p. 2291-95, 2009.

MAZUR, A.; MAIER, J. A.; ROCK, E.; GUEUX, E.; NOWACKI, W.; & RAYSSIGUIER, Y.. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. **Archives of biochemistry and biophysics**. 458(1): p. 48-56; 2007.

MONTEIRO, T. H.; VANNUCCHI, H. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes Magnésio. **Brasil International Life Sciences Institute do Brasil**. v. 16. 2010.

MOOREN, F. C.; GOLF, S.W.; VOLKER, L. K. Alterations of ionized Mg<sup>2+</sup> in human blood after exercise. **Life Science**, v.77, p.1211-1225, 2005.

MORATO, P. N. **Energia, nutrientes e carotenóides disponíveis nos domicílios rurais e urbanos do Brasil**. Dissertação (Mestrado) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. Piracicaba, p. 116, 2007.

NAITHANI, M.; BHARADWAJI, J.; DARBARI A. Magnesium: The fifth electrolyte. **Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals**; 3(2): p. 186-92; 2014.

NUNAN, E. A.; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Controle de qualidade de produtos farmacêuticos**. São Paulo: Atheneu, 2003.

PALUDETTI, L. A. Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, p. 234-235, 2005.

PALUDETTI, L. A. Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente? **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, Edição Brasileira, 7(5): 234-235, 2005.

PERES, F. G. **Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg referência, genérico e similar**. 2013. p. 121. (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Farmácia, Universidade Brasília. Brasília, DF. 2013.

PETRY, R. D.; SOUZA, T. P. D.; SILVA, F. A. D.; HEBERLE, G.; SILVA, W. B. D.; FLECK, J. D. & GUTERRES, S. S.. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de farmácia**. Porto Alegre, RS. Vol. 14, n. 1/2 (jan./dez. 1998), p. 13-19, 1998.

PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C.; ZÉTOLA, M. Controle de qualidade na farmácia magistral. **Revista Anfarmag**, v. 51, p. 2-10, 2004.

PHAM, P. C.; PHAM, P. M.; PHAM, P. A.; PHAM, S. V.; PHAM, H. V. & MILLER, J. M.. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. **Clin Nephrol** 63: p. 429-36; 2005.

PINHEIRO, G. M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras**. Rio de Janeiro, [Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas], p.124, 2008.

PINHEIRO, G. M.; BENAVIDE, V. G.; VOLPATO, N. M.; CABRAL, L. M. & SANTOS, E. P. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. **Rev. Brasileira de Farmácia**, 89(1): 28-31, 2008.

PINHEIRO, M. M. et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women- the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Nutrition Journal**. 29: p.8-6; 2009.

PISSATTO, S.; PRADO, J. N.; MORAIS, E. C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S. Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina. **Acta Farm. Bonaerense** Vol. 25 n°4, 2006.

POZZA, V. M; KHALIL, N. M; MAINARDES, R. M. Controle de qualidade de cápsulas de chá verde manipuladas no município de Francisco Beltrão (PR). **Revista Salus-Guarapuava** (PR). Paraná, Jan/Jun. p. 16-19, 2009.

RENADE, V. V.; SOMBERG, J. C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. **American Journal of therapeutics**, v.8, n.5, p.345-357, 2001.

RODRIGUES, A.; EMEJE, M. Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery. **Carbohydrate polymers**, v. 87, n.2, p.987-994. 2012.

RODRIGUES, J. R. M.; LEIRO, A. L. O.; FIGUEREDO, A. M. S.; VALENTE, G. C.; BARBOSA, A. G. S.; OLIVEIRA, J. J. F. & MOTA, N. S. Análise da ingestão dietética de pacientes bariátricos com ganho de peso. **Anais do Congresso Brasileiro de Nutrição Integrada – Ganepão**, 2008.

ROESCH, G. C.; VOLPATO, N. M. **Harmonização da avaliação farmacopéica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos**. *Infarma*. 22(1/4): p. 3-15; 2010.

ROMANI, A. M. P. Cellular magnesium homeostasis. **Arch Biochem Biophys**; 512(1): p. 1-23, 2011.

SANTOS, B. W. L. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100 mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais**. 2014.

SHILS, M. E.; OLSON, J. A., SHIKE, M. & ROSS, A. C. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. Barueri: Manole, 2003.

SILVA, R. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação**. Niterói, UFF. (Tese (Doutorado). Dissertação de Mestrado em sistemas de Gestão; 2007.

SILVERMAN, R. A.; OSBORN, H.; RUNGE, J.; GALLAGHER, E. J.; CHIANG, W.; FELDMAN, J.; GAETA, T.; FREEMAN, K.; LEVIN, B.; MANCHERJE, N. & SCHARF, S. **IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial**. *Chest* Aug; 122(2): p.489-97, 2002.

SONG Y, D. Q.; HE, K. Magnesium Intake, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. **North American Journal of Medical Sciences**; 6(1): p. 9-15; 2013.

SONG, Y.; HE, K.; LEVITAN, E. B.; MANSON, J. E. & LIU, S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. **Diabet Med**; 23(10): p. 1050-6; 2006.

SONTIA, B.; TOUYZ, R. M. Role of magnesium in hypertension. **Archives of Biochemistry and Biophysics**; 458(1): p. 33-9; 2007.

SOUZA S. M. X. **Análise do padrão alimentar dos nipo-brasileiros de Mombuca - Guatapará-SP, relacionando-o ao estado nutricional e alteração da homeostase glicêmica**. (Dissertação) Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2006.

SRINIVASAN, V. S. Challenges and scientific issues in the standardization of botanicals and their preparations. United States Pharmacopeia's dietary supplement verification program—A public health program. **Life Sciences**, v. 78, n. 18, p. 2039-2043, 2006.

THOMPSON, J. E. **A pratica farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

TOURYZ, R. M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. **Molecular aspects of medicine**; 24(1-3):107-36; 2003.

VILLANOVA, J. C. O.; BRANDÃO, M. A. F.; REIS, J. E. D. P.; MACÊDO, J. A. B. D. & PINHO, J. D. J. R. G.. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. **RBCF, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Impr.)**, v. 35, n. 1, p. 87-93, 1999.

VOLPE, S. L. Magnesium in disease prevention and overall health. **Advances in Nutrition**; 4(3):378S–83S; 2013.

YUKSEL, N.; KANIK, A. E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and-independent methods. **International journal of pharmaceutics**, v. 209, n. 1, p. 57-67, 2000.

YUYAMA, L. K. O.; ROCHA, Y. R.; COZZOLINO, S. M. F. **Composicao quimica e percentual de adequacao da dieta regional de Manaus – AM**. **Acta Amazonica**; 22(4): p. 587-93; 1992.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim – RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006.

## ANEXOS

**Desvio padrão (DP)**

$$\delta = \frac{\sum(xi-\bar{x})^2}{n-1}$$

$\delta$  – Desvio Padrão

$\sum$ – Somatório

$xi$  – Amostra

$\bar{x}$ – Média

n – Número de amostras

**Desvio padrão relativo (DPR)**

$$DPR = \frac{\delta \times 100}{\bar{x}}$$

**CALCULOS DOSEAMENTO**

**AMOSTRA: A – 0,500g**

**Peso médio:** 0,3972g

Fator de correção: 0,9

**Conc. mg/dose:** 125,2mg

**DP:** 0,5

**DPR:** 0,6

**Teor (%):** 96,31

**AMOSTRA: B – 0,600g**

**Peso médio:** 0,5286g

Fator de correção: 0,9

**Conc. mg/dose:** 126,2mg

**DP:** 0,3

**DPR:** 0,6

**Teor (%):** 55,44

**AMOSTRA: C – 0,450g**

**Peso médio:** 0,4710

Fator de correção: 0,9

**Conc. mg/dose:** 110,3mg

**DP:** 0,0

**DPR:** 0,0

**Teor (%):** 84,87

**AMOSTRA: B – 0,500g**

**Peso médio:** 0,5234g

Fator de correção: 0,9

**Conc. mg/dose:** 10,82mg

**DP:** 0,7

**DPR:** 6,9

**Teor (%):** 13,35