



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

FARMANGUINHOS

MONIQUE LOSS STINGHEL

**AVALIAÇÃO DE EMBALAGENS PRIMÁRIAS PARA
COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE METFORMINA
850 MG ATRAVÉS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.**

Rio de Janeiro

2014

MONIQUE LOSS STINGHEL

**AVALIAÇÃO DE EMBALAGENS PRIMÁRIAS PARA COMPRIMIDOS DE
CLORIDRATO DE METFORMINA 850 MG ATRAVÉS DE ESTUDOS DE
ESTABILIDADE.**

Monografia apresentada ao
Curso de Pós-Graduação *Lato
Sensu* como requisito para
obtenção do título de
Especialista em Tecnologias
Industriais Farmacêuticas da
FIOCRUZ.

**Orientadora: Prof. Flávia Costa Mendes de Paiva,
Especialista em Farmácia Industrial.**

Rio de Janeiro

2014

MONIQUE LOSS STINGHEL

**AVALIAÇÃO DE EMBALAGENS PRIMÁRIAS PARA COMPRIMIDOS DE
CLORIDRATO DE METFORMINA 850 MG ATRAVÉS DE ESTUDOS DE
ESTABILIDADE.**

Aprovado em ___ de _____ de _____.

Orientadora Especialista Flávia Costa Mendes de Paiva

MSc. Luciana Veloso da Costa

MSc. Renata Palhares Zschaber de Araújo

AGRADECIMENTOS

Ao amigo Anderson Guimarães, pela contribuição de suma importância.

Ao meu antigo gerente, Alberto Stein, pela iniciativa em me apoiar na realização desse curso.

À minha gerente Rosangela Veiga, pela compreensão e apoio.

À minha orientadora, Flávia Paiva, pela confiança.

RESUMO

Este trabalho apresenta um caso prático, em que é possível perceber a importância da seleção da embalagem primária durante o desenvolvimento de um medicamento. Dados de estudo de estabilidade de comprimidos de cloridrato de metformina 850mg foram analisados, a fim de avaliar o material de embalagem primária que promoveria maior proteção ao medicamento. As aplicações clínicas deste princípio ativo foram descobertas em 1950 e seu mecanismo principal está na redução da produção hepática de glicose, sendo amplamente utilizado no tratamento do Diabetes. Conforme preconizado pela Resolução ANVISA nº 01, de 29 de julho de 2005, os estudos de estabilidade de Longa Duração e Acompanhamento são conduzidos em câmaras especializadas, a temperatura de 30°C e 75% de Umidade Relativa e os produtos farmacêuticos devem estar acondicionados em suas embalagens primárias. Em um estudo de estabilidade, pretende-se avaliar se as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um medicamento são mantidas durante seu prazo de validade. Intrinsecamente ligada à estabilidade do medicamento está à escolha da embalagem primária adequada. O princípio ativo cloridrato de metformina é uma substância higroscópica, logo sua formulação e embalagem primária devem ser desenvolvidas de forma a protegê-lo da umidade. No presente estudo foram avaliados dois tipos de materiais de embalagem primária: Blíster 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio e Blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² Cristal x Alumínio. Na primeira embalagem, o estudo apresentou resultados insatisfatórios no décimo oitavo mês de análise. Já na segunda, o estudo foi aprovado até o trigésimo sexto mês de análise. Estes resultados demonstram que o produto acondicionado em embalagem Blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² Cristal x Alumínio apresenta-se mais estável, sugerindo que esta embalagem é capaz de oferecer maior proteção aos comprimidos de cloridrato de metformina 850mg.

Palavras- Chave: Embalagem. Estabilidade. Cloridrato de Metformina.

ABSTRACT

This study presents a case in which it is possible to verify the importance of the choice of primary packaging for the development of a pharmaceutical product. Stability study data of metformin hydrochloride tablets were analyzed in order to evaluate the primary packaging materials which would promote greater protection to the formulation. The clinical applications of this active principle were discovered in 1950 and its main mechanism is the reduction of hepatic glucose production, as its use is widely used in the treatment of Diabetes. As recommended by Resolution ANVISA No. 01 of July 29, 2005, stability studies Long Term and Follow up studies are managed in specialized chambers, at 30 °C and 75 % of relative humidity and pharmaceutical products must be packaged in their primary packaging. During a stability study it is necessary to evaluate whether the physical, chemical, biological and microbiological characteristics of a product are maintained during its shelf life. The choice of appropriate packaging is intrinsically connected to product stability. This decision should be part of the development study considering the specific characteristics of the product. Metformin hydrochloride is a hygroscopic substance so their formulation and packaging should be developed to protect it from moisture. Two types of packaging are evaluated in this study: the blister 0.35mm/ PVC x Aluminum and blister 0.35 mm/ PVC/PVDC GSM 40 x Aluminum. In the first package, the study showed unsatisfactory in the eighteenth month of analysis results. In the second package, the study was approved by the thirty-sixth month of analysis. These results demonstrate that the product packaged in blister 0.35mm/ PVC/PVDC GSM 40 x Aluminum appears more stable and thus suggesting that this packaging is able to offer greater protection to tablets of metformin hydrochloride 850mg.

Keywords: Packaging. Stability. Metformin Hydrochloride.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Especificações da metodologia analítica do cloridrato de metformina 850mg.....	33
Tabela 2- Resultados do Estudo de Estabilidade de Longa Duração do Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio	34
Tabela 3- Resultados do Estudo de Estabilidade de Longa Duração do Lote 2 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio	35
Tabela 4- Resultados do Estudo de Estabilidade de Longa Duração do Lote 3 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio	36
Tabela 5 - Resultados do Estudo de Estabilidade de Acompanhamento do Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio.....	38
Tabela 6 - Resultados do Estudo de Estabilidade de Acompanhamento do Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m ² Cristal x Alumínio	38

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PVC	Cloreto de Polivinila
PVDC	Cloreto de Polivinilideno
RE	Resolução
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UR	Umidade Relativa
USP	United States Phamacopeia
USP NF	United States Phamacopeia and National Formulary

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3 JUSTIFICATIVA	13
4 REFERENCIAL TEÓRICO	14
4.1 A IMPORTÂNCIA DO MATERIAL DE EMBALAGEM.....	14
4.2 AVALIAÇÃO DA EMBALAGEM	15
4.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE	16
4.3.1 Tipos de Estudos de Estabilidade	17
4.4 CASO PRÁTICO: CLORIDRATO DE METFORMINA 850MG	18
4.4.1 Formulação de Comprimidos de Cloridrato de Metformina	19
4.4.2 Tipos de Materiais de Embalagem Primária Utilizadas no Estudo	20
5 METODOLOGIA	22
5.1 ASPECTO	22
5.2 IDENTIFICAÇÃO	22
5.2.1 Identificação por Infravermelho	22
5.2.2 Identificação Química	23
5.2.3 Cloretos	23
5.3 DUREZA DO COMPRIMIDO REVESTIDO	23
5.4 DISSOLUÇÃO	23
5.4.1 Teste 1	23
5.4.1.1 CONDIÇÕES DO TESTE	23
5.5 PESO MÉDIO	25
5.6 DESINTEGRAÇÃO	25

5.7 UNIFORMIDADE DA FORMA DE DOSAGEM (VARIAÇÃO DE PESO).....	25
5.7.1 Cálculo Estimado em Cada Unidade (variação de peso).....	26
5.7.2 Cálculo do Valor de Aceitação (VA).....	26
5.8 COMPOSTOS RELACIONADOS	26
5.8.1 Preparação da Fase Móvel	26
5.8.2 Preparação do Padrão de Resolução	26
5.8.3 Preparação da Solução Teste Concentrada.....	27
5.8.4 Preparação da Solução Teste Diluída.....	27
5.8.5 Condições Cromatográficas.....	27
5.8.6 Adequação do Sistema	27
5.8.7 Procedimento	28
5.8.8 Cálculo	28
5.9 TEOR (ULTRAVIOLETA).....	28
5.9.1 Preparação do Padrão	28
5.9.2 Preparação da Amostra	29
5.9.3 Leitura	29
5.9.4 Cálculos	29
5.10 AERÓBIOS TOTAIS	30
5.11 FUNGOS E LEVEDURAS.....	30
5.12 BACTÉRIA (SALMONELLA SP.).....	31
5.13 BACTÉRIA (STAPHYLOCOCCUS AUREUS)	31
5.14 BACTÉRIA (ESCHERICHIA COLI)	31
5.15 BACTÉRIA (PSEUDOMONAS AERUGINOSA)	32
6 RESULTADOS.....	33
7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÃO	39
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O cloridrato de metformina é um fármaco amplamente utilizado na Europa e Canadá e está disponível nos EUA desde 1995. Este fármaco reduz a produção hepática de glicose e aumenta a ação da insulina nos músculos e nos tecidos adiposos (HARDMAN; LIMBIRD, 2006).

No Brasil, está disponível nas apresentações de comprimidos de 500mg e 850mg, o cloridrato de metformina é um medicamento pertencente à classe dos antidiabéticos orais, presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, publicada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

Especificamente, o cloridrato de metformina é compreendido pelo grupo das biguanidas, que são mais frequentemente utilizadas por pacientes que apresentam síndrome de resistência à insulina, isto é, pacientes com diabetes do tipo II. Estes pacientes apresentam hiperglicemias em jejum e pós prandial em menor grau após administração das biguanidas (KATZUNG, 2010).

Qualquer matéria prima, quer seja princípio ativo ou excipiente, pode ser capaz de alterar a estabilidade de uma forma farmacêutica. Os principais fatores externos que podem influenciar na estabilidade de um produto são: umidade, temperatura, luz, oxigênio e dióxido de carbono. E, entre os principais fatores relacionados ao próprio produto destaca-se a embalagem primária (USP 36- NF 31).

A Embalagem primária constitui o material que entrará em contato direto com matérias primas farmacêuticas, ou cosméticas, ou qualquer produto medicamentoso (BRASIL, 2010).

A embalagem primária deve ser capaz de fornecer barreira aos fatores externos, a fim de prolongar a vida útil do produto. Deve também ser constituída por materiais que não possam interagir com o produto farmacêutico (JORGE, 2013).

Todo estudo de estabilidade deve ser conduzido com o medicamento acondicionado em sua embalagem primária e em câmaras climáticas apropriadas. Os estudos de estabilidade devem ser projetados de forma a obter informações sobre determinada forma farmacêutica, visando definir não apenas o prazo de validade, mas também condições específicas de armazenamento (BRASIL, 2005).

Dessa forma, é essencial que se faça uma avaliação criteriosa da embalagem primária destinada a um medicamento, a fim de manter a eficácia terapêutica, a

segurança dos usuários e proteger o medicamento das possíveis influências sobre a estabilidade (LACHMAN; LIEBERMEN; KANIG, 2001).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência de dois tipos distintos de materiais de embalagem primária nas propriedades de um medicamento, cloridrato de metformina 850mg, através de um caso prático.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar como os materiais de embalagem primária, blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio e blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² cristal x alumínio, podem afetar a estabilidade de comprimidos de metformina 850mg durante estudos de estabilidade de longa duração e de acompanhamento.

A partir dos resultados obtidos, selecionar o tipo de material de embalagem primária mais adequado para o acondicionamento de comprimidos de cloridrato de metformina 850mg e, dessa forma, ratificar a importância da seleção da embalagem primária na etapa de desenvolvimento de um produto.

3 JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa é justificada pela importância da seleção da embalagem primária durante o desenvolvimento do produto, ao avaliar se o material de embalagem não irá interagir com o medicamento e se será capaz de promover a proteção adequada, preservando as características da formulação.

A importância da seleção do material de embalagem primária para os medicamentos, apesar de fundamental, é um assunto pouco discutido. Não entender a importância dessa fase do processo de desenvolvimento de um produto pode gerar elevados custos à empresa, resultados negativos na avaliação da estabilidade do produto e, em piores casos, riscos à saúde do usuário.

Disseminar informações sobre o assunto e discutir casos reais, possivelmente, irá colaborar com futuros desenvolvimentos, mitigar as falhas de formulação e aumentar a segurança do paciente frente à qualidade e eficácia terapêutica do medicamento.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 A IMPORTÂNCIA DO MATERIAL DE EMBALAGEM

O Brasil é considerado um dos dez maiores mercados da indústria farmacêutica do mundo. Este segmento está entre os que mais crescem, em função do avanço científico e tecnológico (LEITE, 2005).

A partir da segunda guerra mundial, grandes mudanças foram acarretadas à indústria farmacêutica sob o ponto de vista da estabilidade dos medicamentos. Isso porque a própria produção em escala industrial expõe os medicamentos por um tempo maior aos fatores ambientais, proporcionando maiores riscos de interações físicas, químicas e microbiológicas (GOMES, 2003; REIS, 2003).

Segundo a Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, o Brasil ocupava a nona posição no mercado farmacêutico mundial no ano de 2008, com registros de vendas em aproximadamente R\$17 bilhões (FEBRAFARMA, 2008).

A capacidade de um medicamento atingir o efeito desejado depende de uma série de fatores. A fase do desenvolvimento farmacotécnico, na qual se estuda as características da formulação, é fundamental para enumerar os fatores que irão influenciar no produto, desde o acondicionamento do granel até as etapas de transporte e distribuição do medicamento. Uma formulação bem desenvolvida deve apresentar resultados satisfatórios durante todos os estudos de estabilidade (BRASIL, 2005).

Os fármacos são passíveis de sofrer alterações através de fatores ambientais, como temperatura, umidade, oxigênio atmosférico. Dessa forma, torna-se essencial que tais fatores sejam controlados para que a velocidade dessas alterações não seja capaz de comprometer a estabilidade do produto (GOMES, 2003; REIS, 2003).

Comprimidos quebradiços e embalagens com resíduos de pó podem estar demonstrando a passagem de umidade pela embalagem primária, em especial se esta for constituída de PVC (Cloro de Polivinila) (BALTEZOR, 1987).

As embalagens devem funcionar como uma barreira física para proteção de fatores externos sobre o medicamento. Durante a seleção das mesmas, deve-se buscar informações junto ao fornecedor quanto a composição química, permeabilidade à umidade, transmissão de luz, espessura e eleger o material de

acordo com as especificações do fármaco e da forma farmacêutica a que se destina a embalagem (GOMES; REIS, 2003).

4.2 AVALIAÇÃO DA EMBALAGEM

No início do projeto da embalagem farmacêutica deverá ser considerado o levantamento:

- Ambiente interno: relacionar todas as peculiaridades do produto que devem ser preservadas e não podem ser dispersadas pela permeabilidade da embalagem (GURGEL, 2007).
- Ambiente externo: relacionar todos os agentes externos que não podem permear para o interior da embalagem (GURGEL, 2007).

Um medicamento, contido em determinada embalagem, apresenta uma energia interna, já que se trata de uma associação entre fármacos e excipientes e os mesmos podem reagir entre si. Além disso, está sujeito à ação do meio (GOMES; REIS, 2003).

Fatores intrínsecos estão relacionados à própria formulação do medicamento. Devido à grande complexidade das misturas e grande variedade das substâncias utilizadas como fármacos, muitos tipos de reações podem acontecer, levando a diminuição da estabilidade do produto. Grande parte dessas reações podem ser agrupadas em reações de hidrólise, oxidação e fotólise (CONNORS; AMIDON; VALENTINO, 1986).

- Hidrólise: Uma grande parte dos fármacos apresenta em sua estrutura grupos funcionais facilmente atacados pela água. Este ataque pode levar a hidrólise e, conseqüentemente, a formação de novas moléculas. Um caso clássico é a formação do ácido acético e ácido salicílico, a partir da hidrólise do ácido acetilsalicílico (GOMES; REIS, 2003).
- Oxidação: Muitos fármacos tendem a ser convertidos para um estado mais oxidado, entretanto nem todas as moléculas estão sujeitas a taxas consideráveis de oxidação espontânea. Cineticamente é necessária uma energia de ativação para ocorrência dessas reações (AMIDON; CONNORS; VALENTINO, 1986).
- Fotólise: Os compostos mais sensíveis a fotólise são aqueles que possuem grupos cromóforos e quanto maior o número de grupos cromóforos, maior a

sensibilidade. Quando uma molécula absorve energia, ela pode ser perdida em forma de calor ou por meio da colisão entre outras moléculas (NUDELMAN, 1975).

Fatores extrínsecos são aqueles que não fazem parte da composição do produto e que podem acentuar as tendências de alteração inerentes a formulação (GOMES; REIS, 2003).

- Temperatura: Muitas reações químicas consomem energia e por isso o aumento de temperatura pode catalisar reações de oxidação, hidrólise, descarboxilação, entre outras. Devido a este fator, os estudos de estabilidade acelerada são conduzidos sob elevada temperatura, como fator acelerante da degradação (GOMES; REIS, 2003).
- Umidade: A umidade é um fator que altera as características tanto de fármacos higroscópicos, quanto de fármacos não higroscópicos. Este fator pode ser atenuado pela utilização de embalagens impermeáveis ou adição de dessecante aos recipientes de acondicionamento (LEITE, 2005).
- Gases Atmosféricos: O oxigênio é o gás atmosférico capaz de gerar maior degradação entre os fármacos (GOMES; REIS, 2003).

4.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2005).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo seu prazo de validade (WHO, 1996).

Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar uma variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações. Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1% e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será reduzido à metade, ou seja, será de 12 meses (BRASIL, 2005).

O doseamento no momento zero não pode ultrapassar as especificações do produto de acordo com farmacopéias reconhecidas pela ANVISA ou, na ausência de informação farmacopeica, com o método validado de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Caso a especificação farmacopeica e/ou proveniente de método validado permita que o momento zero seja acima de 10% do declarado, a variação da queda deverá ser analisada em cada caso (BRASIL, 2005).

4.3.1 Tipos de Estudos de Estabilidade

4.3.1.1 Estudo de Estabilidade Acelerado

O estudo de estabilidade acelerado é um estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento, sob temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e Umidade relativa $75\% \pm 5\%$. Os resultados obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados e para avaliar o impacto de curtas exposições em condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer, por exemplo, durante o transporte (BRASIL, 2005).

Esse estudo deve ser realizado nos meses 0, 3 e 6 e contempla testes para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas especificadas na metodologia analítica de cada produto, deverá ser apresentado estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero, ou seja, será realizada uma análise completa ao início e ao final do estudo (BRASIL, 2005).

4.3.1.2 Estudo de Estabilidade de Longa Duração

O estudo de estabilidade de longa duração, conduzido em câmara climática sob temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e Umidade Relativa de $75\% \pm 5\%$, é projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados obtidos serão utilizados para confirmar o prazo de validade

do medicamento e também para fornecer embasamento quanto às condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

A frequência dos testes no estudo de longa duração deve ser: 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas especificadas na metodologia analítica de cada produto, deverá ser apresentado estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero, ou seja, neste caso também deverá ser apresentada uma análise completa ao início e ao final do estudo (BRASIL, 2005).

4.3.1.3 Estudo de estabilidade de Acompanhamento

Este estudo deve ser realizado a cada 12 meses, para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. Conforme Resolução ANVISA nº 01, 2005, o estudo de estabilidade de Acompanhamento deve ser conduzido em câmara climática a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e Umidade Relativa $75\% \pm 5\%$ (BRASIL, 2005).

4.4 CASO PRÁTICO: CLORIDRATO DE METFORMINA 850MG

O cloridrato de metformina é um fármaco da classe das biguanidas e seu uso foi introduzido em 1957. Administrado isoladamente ou em combinação com alguma sulfoniluréia, é capaz de melhorar o controle glicêmico e as concentrações de lipídios (HARDMAN; LIMBIRD, 2006).

É indicado como adjuvante da dieta no tratamento do diabetes tipo II, quando somente o regime alimentar não é suficiente para controle dos níveis de glicose. As doses indicadas são entre 500 e 2500mg por dia (KOROLKOVAS, 1995).

É considerado um fármaco anti hiperglicêmico, mas não hipoglicemiante, pois não provoca liberação de insulina pelo pâncreas, apenas diminui a produção hepática de glicose e aumenta a ação da insulina no músculo e no pâncreas (HARDMAN; LIMBIRD, 2006).

Trata-se de um medicamento essencial, constante na lista da RENAME, publicada em 2013 pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

É um fármaco higroscópico e, portanto, deve estar protegido da umidade (MARTINDALE, 1989).

Tem-se verificado que a eficácia de uma substância ativa não é determinada somente por sua atividade intrínseca, mas também pelos fatores da formulação, do processo de fabricação e da embalagem primária utilizada, que pode afetar a atividade e até promover a toxicidade do medicamento (STORPIRTIS, 1994).

4.4.1 Formulação de Comprimidos de cloridrato de metformina

4.1.1.1 Granulação Úmida

Cloridrato de Metformina	280,500Kg
Polivinilpirrolidona K- 30 (PVP- K30	280,500Kg
Água Purificada	17,200Kg

4.1.1.2 Mistura Final

Croscarmelose Sódica	5,940Kg
Celulose Microcristalina PH 101	3,960Kg
Dióxido de Silício Coloidal	1,320Kg
Estearato de Magnésio	1,980Kg

4.1.1.3 Revestimento

Hidroxipropilmetilcelulose 15 cps	6,270Kg
Propilenoglicol	0,660Kg
Dióxido de Titânio	1.650Kg
Talco Farmacêutico	0,660Kg
Cloreto de Metileno	92,400Kg
Álcool Isopropílico	46,200Kg

4.4.2 Tipos de Materiais de Embalagem Primária Utilizadas no Estudo

Na pesquisa realizada, dois tipos de materiais de embalagem primária foram analisados: blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio e blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² cristal x alumínio, ambos são blísteres compostos basicamente por uma face de alumínio e outra face plástica.

Existem dois tipos básicos de embalagem em blíster para produtos farmacêuticos: em uma das variedades a cavidade é construída em plástico ou uma combinação de plásticos termomoldáveis e o verso é formado por alumínio; a outra variedade de embalagem em blíster contém alumínio em ambos os lados e sua cavidade é formada por alongamento a frio (PILCHIK, 2000).

Os plásticos são produzidos por um processo químico de polimerização, que proporciona a união molecular de monômeros para formar polímeros. O tamanho e a estrutura da molécula do polímero determinam as propriedades do material plástico (GURGEL, 2007).

O material frequentemente utilizado para blísteres é o cloreto de polivinila (PVC), podendo se apresentar algumas vezes revestidos com componentes adicionais que acentuam a barreira ao oxigênio e ao vapor d'água, tais como: cloreto de polivinilideno - PVDC (PVDC/PVC); clorotrifluoretileno – CTFE (CTFE/ PVC - Aclar®); copolímero de olefinas cíclicas (COCs) (PVC/COC/PVC); poliamida orientada (OPA/alumínio/PVC ou náilon/alumínio/PVC) entre outras (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

No presente estudo, os materiais utilizados nas duas embalagens, para acondicionar os comprimidos de cloridrato de metformina 850mg, analisadas possuem características específicas:

4.4.2.1 Cloreto de Polivinila (PVC)

É um material transparente, que exibe excelente termomoldabilidade; elevada resistência física; alta resistência à dobra; boa resistência química; baixa permeabilidade a óleos, gorduras e substâncias aromáticas; baixo índice de permeabilidade ao vapor d'água e baixo custo. Estas propriedades fazem do PVC rígido o material mais escolhido para embalagem em blíster (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

4.4.2.2 Cloreto de polivinilideno (PVDC)

Revestido com PVC, o PVDC desempenha papel crítico nas embalagens em blíster, como a laminação reduzindo de 5 a 10 vezes a permeabilidade do PVC ao oxigênio e à umidade (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

4.4.2.3 Alumínio

O alumínio destaca-se como material leve e resistente; oferece elevada barreira; elevada resistência a sulfuração e moderada a corrosão; boa capacidade de formação; apresenta possibilidade de combinação com papel ou plástico e ainda é reciclável (JORGE, 2013).

Além disso, os metais oferecem o melhor índice de segurança com relação a conservação prolongada dos medicamentos (MARQUARDT, 2006).

5 METODOLOGIA

No presente trabalho foram realizados estudos de estabilidade de longa duração e estudos de estabilidade de acompanhamento em uma indústria farmacêutica, para avaliação do tipo de material de embalagem primária adequado ao acondicionamento de comprimidos de cloridrato de metformina 850mg.

Foram realizados estudos de longa duração para fins de registro em três lotes, na embalagem blíster 0,35 mm/ PVC cristal x alumínio, além de um lote em estudo de acompanhamento na mesma embalagem e outro lote em acompanhamento na embalagem blíster 0,35 mm/ PVC/PVDC 40g/m² cristal x alumínio. Este último seria utilizado para fins de comparação em relação ao desempenho da embalagem de registro do produto.

O estudo seguiu itens preconizados pela legislação brasileira vigente, Resolução ANVISA nº 01, de 29 de julho de 2005. A metodologia analítica adotada seguiu os critérios de aceitação, conforme desenvolvimento interno validado e USP 36, NF 21. Os testes realizados, bem como os limites aceitáveis se apresentam descritos a seguir.

5.1 ASPECTO

Foram transferidos 10 comprimidos para um vidro de relógio e verificado o aspecto contra um fundo branco. A amostra deveria se apresentar como comprimido oblongo, revestido, branco, liso de um lado e com sulco transversal do outro, íntegro e livre de partículas estranhas (Método analítico validado pela empresa).

5.2 IDENTIFICAÇÃO

5.2.1 Identificação por Infravermelho

A leitura foi realizada em equipamento Near Infrared Spectroscopy (Marca Shimadzu) e deveria apresentar resultado positivo para cloridrato de metformina (USP 36- NF 31).

5.2.2 Identificação Química

Uma quantidade de amostra referente a 50mg de cloridrato de metformina foi triturada e à mesma foram adicionados 10mL de água. Em seguida, a solução foi filtrada. A fórmula abaixo foi utilizada para cálculo da massa a ser pesada:

$$\text{Massa pesada (mg)} = 50 \times \text{PM} / 850$$

Onde: PM = peso médio (mg)

A 5mL do filtrado foram adicionados 1,5mL de Hidróxido de Sódio 5N e 1mL de solução de 1-naftol (1g de 1-naftol dissolvidos em uma solução contendo 6g de hidróxido de sódio e 16g de carbonato de sódio anidro em 100mL de água). Em seguida, 0,5 mL Hipoclorito de Sódio TS foram adicionados à solução, gota a gota, sob agitação constante. O resultado esperado seria o aparecimento de coloração vermelho alaranjada, que escurece quando em repouso (USP 36- NF 31).

5.2.3 Cloretos

Foi pesada a mesma quantidade de amostra utilizada para realização do teste descrito no item 5.2.2, triturada com 10mL de água e filtrada. Conforme teste para Cloreto, foi adicionada uma solução de Nitrato de Prata. O resultado deveria ser a formação de precipitado branco (USP 36 – NF 31).

5.3 DUREZA DO COMPRIMIDO REVESTIDO

Foram utilizados 20 comprimidos, em durômetro (Marca Erweka). Nenhum resultado individual deveria ser inferior a 8KgF (Metodologia analítica validada internamente).

5.4 DISSOLUÇÃO

5.4.1 Teste 1

5.4.1.1 Condições do teste

Aparato: 1 (cesta).

Rotações: 100rpm.

Meio para dissolução: Tampão Fosfato pH 6,8.

Volume do meio: 1000mL.

Tempo do teste: 45 minutos.

5.4.1.2 Procedimento

Conforme procedimento de utilização do dissolutor (Marca: Electrolab).

5.4.1.3 Preparação do Tampão Fosfato pH 6,8

Foram pesados 6,8g de Fosfato de Potássio monobásico, dissolvidos e diluídos em água purificada para 1L e adicionado Hidróxido de Sódio concentrado até o pH 6,8.

5.4.1.4 Preparação das amostras

Ao término do teste, foram amostrados 20mL de cada cuba e filtrados utilizando filtro de faixa preta. Então foi pipetado 1mL do filtrado para balão volumétrico de 100mL e completado o volume com meio para dissolução.

5.4.1.5 Preparação do padrão

Foram pesados acuradamente 20mg do padrão de cloridrato de metformina, transferidos para um balão volumétrico de 100mL, dissolvidos e o volume foi completado com meio de dissolução. Posteriormente, foram pipetados 2mL desta solução e transferidos para um balão volumétrico de 50mL, diluído e completado o volume com meio para dissolução.

5.4.1.6 Leitura

Foi medida a absorbância das soluções (padrão e amostras) em espectrofotômetro (Marca: Shimadzu) empregando 233nm utilizando o meio para dissolução para zerar o aparelho.

5.4.1.7 Cálculos

Os cálculos foram realizados conforme fórmula descrita abaixo:

$$\% \text{ CM} = (Aa \times Mp \times 1000 \times 100 \times 100 \times 2 \times T \times 100) / (Ap \times 1 \times 10 \times 10 \times 100 \times 50 \times 100 \times 850)$$

Onde:

Aa: Absorbância da amostra.

Ap: Absorbância do padrão.

T: Teor do padrão (%).

Mp: Massa do padrão (mg).

% CM: % de cloridrato de metformina dissolvido.

Espera-se que, no mínimo, 70% da quantidade declarada de cada unidade estejam dissolvidas em 45 minutos (USP 36- NF 31).

5.5 PESO MÉDIO

Foram pesados 20 comprimidos em uma única pesada. A média foi dada pelo valor impresso pela balança (Marca: Gehaka), dividido por 20. O peso médio deveria apresentar-se na faixa de $963,0 \pm 5,0\%$ (914,8 a 1011,2g) (Metodologia analítica validada internamente).

5.6 DESINTEGRAÇÃO

Em desintegrador (Marca: Nova Ética) foram empregados 900mL de solução 0,68% de NaH_2PO_4 com pH ajustado para 6,8 com Hidróxido de Sódio 1M como meio de imersão. A cuba foi preenchida em seus seis orifícios, com um comprimido em cada orifício. O tempo máximo para desintegração dos 6 comprimidos deveria ser de 30 minutos (Metodologia analítica validada internamente).

5.7 UNIFORMIDADE DA FORMA DE DOSAGEM (VARIAÇÃO DE PESO)

Foram pesados 10 comprimidos individualmente. O resultado para cálculo de AV (valor de aceitação), conforme descrito abaixo, deveria se apresentar inferior a 15% (USP 36- NF31).

5.7.1 Cálculo estimado em cada unidade (variação de peso)

O cálculo deveria ser realizado conforme fórmula a seguir.

$c = \text{Peso individual (mg)} \times A / \text{Peso Médio (mg)}$

Onde:

$c = \text{Conteúdo estimado de ativo em cada unidade (\%)}$.

$A = \text{Valor de teor encontrado para o lote}$.

5.7.2 Cálculo do Valor de Aceitação (VA)

$AV = |M - X| + ks$

Onde:

$M = \text{Valor de referência}$.

$X = \text{Média do conteúdo individual (c1, c2, c3, cn) expresso em porcentagem do valor rotulado}$.

$k = \text{Constante de aceitabilidade}$.

$s = \text{Desvio padrão da amostra}$.

5.8 COMPOSTOS RELACIONADOS

5.8.1 Preparação da Fase Móvel

Foram pesados 17g de Fosfato de Amônio monobásico em 1L de água purificada e ajustado o pH para 3,0 com Ácido Fosfórico.

5.8.2 Preparação do Padrão de Resolução

Foram dissolvidos 10mg do padrão de melanina em 50mL de água purificada, adicionados 25mg de padrão de cloridrato de metformina e completado o volume para 100mL com o mesmo. Então 1mL desta solução foi diluído para 50mL empregando fase móvel como solvente.

5.8.3 Preparação da Solução Teste Concentrada

Foram triturados finamente 20 comprimidos e pesada uma quantidade da amostra referente a 500mg de cloridrato de metformina (utilizada a fórmula abaixo para cálculo da massa a ser pesada). Posteriormente foi transferida para um balão volumétrico de 100mL e dissolvida em fase móvel com agitação. Em seguida, foi completado o volume com o mesmo solvente e filtrado em vial, através de membrana de 0,45µm.

Massa pesada (mg) = 500 x PM/ 850

Onde: PM = peso médio (mg).

5.8.4 Preparação da Solução Teste Diluída

Foi transferido 1mL da solução teste preparada acima para um balão volumétrico de 10mL e em seguida completado o volume com fase móvel. Dessa solução, foi transferido 1mL para um balão volumétrico de 100mL. Em seguida, o volume foi completado com fase móvel e filtrado em vial, por meio de membrana 0,45µm.

5.8.5 Condições Cromatográficas

O sistema cromatográfico foi equilibrado utilizando as condições abaixo descritas ou equivalentes.

Coluna	→ L9, 5µm - 4,6mm x 250mm
Temperatura	→ Ambiente
Fluxo	→ 1mL/minuto a 1,7mL/minuto
Comprimento de onda	→ 218nm
Volume de injeção (loop)	→ 20µL

5.8.6 Adequação do Sistema

Foi injetada a solução de resolução e registrado o cromatograma. A resolução entre os picos da melanina e cloridrato de metformina não deveria ser menor que 10.

Se necessário, os parâmetros cromatográficos poderiam ter sido corrigidos para obter os picos com respostas satisfatórias.

5.8.7 Procedimento

Foi injetado no cromatógrafo (Marca: Agilent) o diluente, a solução teste diluída e a solução teste concentrada, de forma que a corrida tivesse duração de duas vezes o tempo de retenção da metformina. Os cromatogramas foram registrados. Abaixo segue descrição do cálculo utilizado.

5.8.8 Cálculo

O cálculo deveria ser realizado conforme descrito abaixo.

5.8.8.1 Cálculo de impurezas individuais

Impurezas individuais (%) = $0,1 (A_{it}/A_{pmd})$

Onde:

A_{it}: Área do pico de impureza na solução teste concentrada.

A_{md}: Área do pico de metformina na solução teste diluída.

5.8.8.2 Cálculo de impurezas totais

Impurezas totais (%) = Σ impurezas individuais.

O limite para impureza individual deverá ser no máximo 0,1% e para impureza total no máximo 0,6% (USP 36- NF 31).

5.9 TEOR (ULTRAVIOLETA)

5.9.1 Preparação do padrão

Foram pesados, acuradamente, 20mg do padrão de cloridrato de metformina e, em seguida, foram transferidos para um balão volumétrico de 100mL e dissolvidos. Posteriormente o volume foi completado com água purificada. Foram

pipetados 5mL desta solução e transferidos para um balão volumétrico de 100mL. Então foram diluídos em água purificada e o volume foi completado.

5.9.2 Preparação da Amostra

Foram triturados cerca de 20 comprimidos e pesada quantidade da amostra referente a 100mg de cloridrato de metformina (foi utilizada a fórmula descrita abaixo).

$$\text{Massa pesada (mg)} = 100 \times \text{PM} / 850$$

Onde: PM = peso médio (mg)

A massa pesada foi transferida para um balão volumétrico de 100mL com auxílio de cerca de 70mL de água purificada e ficou sob agitação por 15 minutos. Em seguida, esta solução foi avolumada para 100mL com o mesmo solvente e filtrada, empregando papel de filtro faixa preta, descartando os primeiros 20mL. Posteriormente, foram pipetados 10mL do filtrado para balão volumétrico de 100mL e o volume foi completado com água purificada. Foram pipetados novamente 10mL da solução resultante para balão volumétrico de 100mL e o volume foi completado com água purificada.

5.9.3 Leitura

A absorbância das soluções padrão e amostra foram medidas em espectrofotômetro (Marca: Shimadzu) empregando comprimento de onda de 232nm. Foi utilizada água purificada para zerar o aparelho. Em seguida, o cálculo foi realizado.

5.9.4 Cálculos

O Cálculo foi realizado conforme fórmula abaixo:

$$\frac{(A_a \times M_p \times F_{da} \times T \times \text{PM} \times 100)}{(A_p \times M_a \times F_{dp} \times 100 \times 850)} =$$

% de cloridrato de metformina

Onde:

Aa: Absorbância da amostra;

Ap: Absorbância do padrão;
Ma: Massa da amostra (mg);
Mp: Massa do padrão (mg);
Fda: Fator de diluição da amostra;
Fdp: Fator de diluição do padrão;
T: Teor do padrão (%);
PM: peso médio (mg).

A concentração encontrada deveria estar entre 95% e 105% da quantidade declarada de cloridrato de metformina (USP 36- NF 31).

5.10 AERÓBIOS TOTAIS

A amostra foi preparada, transferindo-se 10 g de comprimidos de cloridrato de metformina para frasco contendo 90 mL de caldo caseína soja (diluição 1:10). Posteriormente, 10 mL da diluição 1:10 foram transferidos para frasco contendo 90 mL de caldo caseína soja (diluição 1:100). A solução foi homogeneizada e, então, foram transferidos 1 mL para duas placas de Petri estéreis. Às duas placas de petri foram vertidos 20 mL de ágar caseína soja previamente fundido e resfriado a aproximadamente 45°C. As placas foram homogeneizadas e após a solidificação do ágar, as mesmas foram invertidas e incubadas a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 3 a 5 dias.

Após o período de incubação, as colônias foram contadas. O resultado foi calculado a partir da média das duplicatas e multiplicação pelo fator de diluição. Deveria ser encontrado resultado inferior a 10^3 UFC/g (USP NF 36- 31).

5.11 FUNGOS E LEVEDURAS

A partir da diluição 1:10 descrita no item 5.10, transferiu-se 1 mL para duas placas de Petri estéreis. Às mesmas foram vertidos 20 mL de ágar sabouraud dextrose previamente fundido e resfriado a aproximadamente 45°C. As placas foram homogeneizadas e após a solidificação do ágar, as mesmas foram invertidas e incubadas a $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 5 dias.

Após o período de incubação, as colônias foram contadas. O resultado foi calculado a partir da média das duplicatas e multiplicação pelo fator de diluição. Deveria ser encontrado resultado inferior a 10^2 UFC/g (USP NF 36- 31).

5.12 BACTÉRIA (*Salmonella sp.*)

A amostra foi preparada, transferindo-se 10 g de comprimidos de cloridrato de metformina para 90 mL de caldo caseína soja. A solução foi homogeneizada e incubada a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas.

Após o período de incubação, transferiu-se 0,1 mL da amostra enriquecida para 10 mL de caldo enriquecimento *Salmonella* Rappaport Vassiliadis e incubou-se a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas. Posteriormente foi realizada subcultura em placa contendo ágar xilose lisina desoxicolato (XLD) e incubou-se a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 48 horas. Após este período, observou-se o aspecto das colônias. As colônias de *Salmonella* apresentam-se com a mesma coloração do meio de cultura, translúcidas e, algumas vezes, com centro negro em ágar XLD. Este microrganismo deveria estar ausente (USP NF 36- 31).

5.13 BACTÉRIA (*Staphylococcus aureus*)

A amostra foi preparada, transferindo-se 10 mL da diluição 1:10 (item 5.10) para 90 mL de caldo caseína soja. A solução foi homogeneizada e incubada a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas.

Após o período de incubação, foi realizada subcultura em placa contendo ágar manitol salgado e incubou-se a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas. Após este período, observou-se o aspecto das colônias. As colônias de *S. aureus* apresentam-se amarelas ou brancas, rodeadas por uma zona amarela em ágar manitol salgado. Este microrganismo deveria estar ausente (USP NF 36- 31).

5.14 BACTÉRIA (*Escherichia coli*)

A amostra foi preparada, transferindo-se 10 mL da diluição 1:10 (item 5.10) para 90 mL de caldo caseína soja. A solução foi homogeneizada e incubada a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas. Após o período de incubação, transferiu-se 1 mL da amostra enriquecida para 100 mL de caldo MacConkey e incubou-se a $43^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante 24 a 48 horas. Posteriormente foi realizada subcultura em placa contendo ágar MacConkey e incubou-se a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas.

Após este período, observou-se o aspecto das colônias. As colônias de *E. coli* apresentam-se vermelhas, geralmente, não mucosas em ágar MacConkey. Este microrganismo deveria estar ausente. (USP 36- NF 31).

5.15 BACTÉRIA (*Pseudomonas aeruginosa*)

A amostra foi preparada, transferindo-se 10 mL da diluição 1:10 (item 5.10) para 90 mL de caldo caseína soja. A solução foi homogeneizada e incubada a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 24 horas.

Após o período de incubação, foi realizada subcultura em placa contendo ágar cetrimide e incubou-se a a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 72 horas. Após este período, observou-se o aspecto das colônias. As colônias de *P. aeruginosa* apresentam-se verde amareladas em ágar cetrimide. Este microrganismo deveria estar ausente (USP 36- NF 31).

RESULTADOS

Os estudos analisados nesta pesquisa foram conduzidos conforme condições para estudo de estabilidade de longa duração e estudo de estabilidade de acompanhamento, em câmara climática apropriada, como preconizado em legislação.

A seguir serão apresentados tabelas com os resultados de 03 (três) lotes de estudos de longa duração e mais 01 (um) em embalagem blíster 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio (embalagem de registro do produto) e 01 (um) lote de estudo de acompanhamento em embalagem blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² x Alumínio.

Tabela 1 – Especificações da metodologia analítica do cloridrato de metformina 850 mg

Testes	Método Analítico	
	Referência	Cloridrato de Metformina
		Comprimidos 850 mg

Especificações

Aspecto	Metodologia Interna	Comprimido oblongo, revestido, branco. Liso de um lado e sulco transversal do outro, íntegro e livre de partículas estranhas.
Identificação	USP 36- NF 31	O resultado deve ser positivo para todos os testes.
Dureza (KgF)	Metodologia Interna	≥ 8 KgF
Dissolução	USP 36- NF 31	Mínimo de 70% da quantidade declarada deve estar dissolvida em 45 minutos.
Peso Médio (mg)	Metodologia Interna	914,8 mg a 1011,2 mg
Desintegração	Metodologia Interna	≤ 30 minutos
Uniformidade	USP 36- NF 31	AV ≤ 15%
Compostos Relacionados	USP 36- NF 31	Impureza Individual ≤ 0,1 % e Impureza Total ≤ 0.6%
Teor	USP 36- NF 31	Entre 95,0 e 105,0% da quantidade declarada de quantidade de cloridrato de metformina.
Aeróbios Totais	USP 36- NF 31	< 10 ³ UFC/g
Fungos e Leveduras	USP 36- NF 31	< 10 ² UFC/g
<i>Salmonella</i> sp	USP 36- NF 31	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	USP 36- NF 31	Ausente
<i>Escherichia coli</i>	USP 36- NF 31	Ausente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	USP 36- NF 31	Ausente

Tabela 3 - Resultados do Estudo de Estabilidade de Longa Duração do Lote 2 em Embalagem Blíster 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio:

Testes	Lote 2 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC x alumínio						
	Meses	Estudo de Estabilidade Longa Duração					
		Mês 0	Mês 03	Mês 06	Mês 09	Mês 12	Mês 18
Resultados							
Aspecto	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	Reprovado
Identificação	De acordo	–	–	–	–	–	–
Dureza (KgF)	13	12	13	11	10		7
Dissolução	98%	94%	98%	98%	95%		95%
Peso Médio (mg)	939	948	957	953	947		960
Desintegração	6 min	–	–	–	–		–
Uniformidade	De acordo	–	–	–	–		–
Compostos							
Relacionados	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo		De acordo
Teor	97,7%	96,9%	99,3%	100,7%	95,2%		98,2%
Aeróbios Totais	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo		De acordo
Fungos e Leveduras	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo		De acordo
<i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente		Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente		Ausente
<i>Escherichia coli</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente		Ausente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente		Ausente

Tabela 5 - Resultados do Estudo de Acompanhamento do Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio:

Testes	Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC Cristal x Alumínio				
	Meses	Estudo de Estabilidade Acompanhamento			
		Mês 0	Mês 12	Mês 24	Mês 36

Resultados

Aspecto	De acordo	Reprovado	–	–
Identificação	De acordo	–	–	–
Dureza (KgF)	10	7	–	–
Dissolução	95%	96%	–	–
Peso Médio (mg)	952	963	–	–
Desintegração	4 min	–	–	–
Uniformidade	De acordo	–	–	–
Compostos Relacionados	De acordo	De acordo	–	–
Teor	99,0%	98,1%	–	–
Aeróbios Totais	De acordo	De acordo	–	–
Fungos e Leveduras	De acordo	De acordo	–	–
<i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	–	–
<i>Escherichia coli</i>	Ausente	Ausente	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente	–	–

Tabela 6 - Resultados do Estudo de Estabilidade de Acompanhamento do Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² x Alumínio:

Testes	Lote 1 em Embalagem Blister 0,35mm/ PVC/PVDC 40 g/m ² x alumínio			
	Meses	Estudo de Estabilidade Acompanhamento		
		Mês 0	Mês 12	Mês 24

Resultados

Aspecto	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação	De acordo	–	–	–
Dureza (KgF)	12	11	9	8
Dissolução	97%	97%	104%	104%
Peso Médio (mg)	949	965	946	963
Desintegração	4 min	–	–	–
Uniformidade	De acordo	–	–	–
Compostos Relacionados	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Teor	98,8%	97,8%	103,2%	96,7%
Aeróbios Totais	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Fungos e Leveduras	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
<i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Escherichia coli</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados para os estudos de estabilidade dos quatro lotes em embalagem blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio e para o único lote em embalagem blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² Cristal x alumínio, verifica-se que todos os lotes embalados em blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio apresentaram redução significativa no teste de dureza, o que levou a reprovação do estudo com 18 meses de duração e para o estudo de acompanhamento na mesma embalagem, a reprovação aconteceu já no mês 12. Além disso, os comprimidos apresentaram resultados insatisfatórios para o teste de aspecto no mesmo período. Os resultados foram reprovados, a partir de especificações descritas na tabela 1.

Na avaliação do segundo tipo de material de embalagem primária, o blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² cristal x alumínio, o produto apresentou resultados satisfatórios até o período de 36 meses para todos os itens analisados, conforme apresentado na tabela 6.

Dessa forma, pode-se verificar, conforme tabelas 2, 3, 4 e 5, que os estudos conduzidos em embalagem blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio apresentaram estabilidade em período inferior ao estudo conduzido em embalagem blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² cristal x alumínio, conforme tabela 6.

Portanto, sugere-se que o desempenho da formulação dos comprimidos de cloridrato de metformina 850mg em embalagem blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m² cristal x alumínio é superior a mesma formulação em embalagem blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio. Apesar de se tratar de um estudo de acompanhamento, e não para fins de registro, estes resultados servirão de suporte para futuros testes e substituição do material de embalagem primária.

Os resultados do presente estudo confirmam a importância da embalagem primária ser adequadamente definida, padronizada e avaliada junto às características de formulação. Visto que a instabilidade de um medicamento pode levar a sua inefetividade e conseqüentemente gerar dano à saúde e segurança do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALTEZOR, M. **Physico-chemical criteria for stability forecast of solid dosage forms**. In: Stability Testing of Drugs Products. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 57-63, 1987.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC n.º 1, de 29 de julho de 2005**. Autoriza a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2005. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf>. Acesso em: 01.03.2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC n.º 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2010. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso em: 01.03.2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Especiais, RENAME 2013**. Disponível em <http://www.sinfaerj.org.br/Arquivos/livro_rename_out_2013.pdf>. Acesso em: 01.04.2014

CONNORS, K.A.; AMIDON, G.L.; VALENTINO, V.J. Chemical stability of pharmaceutical. **A handbook for pharmacists**. John Wiley & Sons, New York, 63-159, 1986.

FEBRAFARMA. **A indústria farmacêutica no governo Lula**. Febrafarma, 2008.

GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas - Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**, São Paulo, Atheneu, 2003.

GURGEL, F. **A administração da embalagem**. p. 250, 2007.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. Goodman & Gilman **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. McGraw Hill, 11ª ed. 2006.

JORGE, N. **Embalagens para alimentos, 2013**. Disponível em <http://www.culturaacademica.com.br/_img/arquivos/Embalagens%20p%20Alimentos%20p%20download.pdf>. Acesso em 13.03.2013.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991 p.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 13.14 e 13.15.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. Vol. II. 1017 p.

LEITE, E. G. **Estabilidade: importantes parâmetros para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos**. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2005. 178 p. Disponível em <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/7869>>. Acesso em: 15.02.2014.

MARQUARDT, D. **Design da Informação: Proposta de Manual de Uso e Embalagem para medicamentos anticoncepcionais orais para adolescentes**. Tese de Graduação em Design Gráfico – Curso de Graduação em Design Gráfico, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis. 2006. 144 p. Disponível em <<http://www.pergamum.udesc.br/dados-bu/000000/000000000002/000002E5.pdf>> Acesso em: 15.03.2014.

MARTINDALE. **The extra pharmacopoeia**. 29. ed. London: Pharmaceutical Press, 1989. p. 397-398.

NUDELMAN, N.E.E. **Estabilidad de medicamentos**. Buenos Aires, El Atheneo, 1975.

PILCHIK, R. Pharmaceutical Blister Packaging, **Part I: rationale and Materials**. **Pharmaceutical Technology**, v.24, n.11, p.68-77, 2000. REVISTA ANALYTICA. Abril/ Maio 2007 - Nº 28.

RODRIGUES, L. N. C.; FERRAZ, H. G. **Embalagem Farmacêutica Tipo Blíster: escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis à umidade**. *Analytica*. Nº 28. 80 – 86. 2007. Disponível em: <http://www.revistaanalytica.com.br/ed_anteriores/28/art05.pdf >. Acesso em: 06.02.2014.

STORPIRTIS, S. **Fundamentos científicos e conceitos utilizados em farmacocinética, biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos.** In: Simpósio sobre biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos. São Paulo, 1994. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP/ SINDUSFARM 1994, 7p.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. Ed. 31, 2014. Disponível em <http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=36&nf=31&s=2&officialOn=December%201,%202013>>. Acesso em 15.03.2014

WHO. International Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Anex 5, **WHO Technical Report Series.** 863, 1996.