



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO ORIGINAL

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Impacto do Armazenamento Inadequado na Estabilidade e Qualidade do Medicamento de Cloridrato de Metformina

Impact of Inadequate Storage on the Stability and Quality of Metformin Hydrochloride Medication

DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1249

ARK: 57118/JRG.v7i14.1249

Recebido: 28/04/2024 | Aceito: 18/06/2024 | Publicado on-line: 18/06/2024

Hugo Mauricio Tiggemann¹

<https://orcid.org/0009-0006-4235-9152>

<https://lattes.cnpq.br/1714209789117128>

Centro Universitário União das Américas Descomplica, Uniamérica Brasil.

E-mail: hugomtiggemann@gmail.com

Deivid Reynaldo Limpi²

<https://orcid.org/0009-0004-5967-4859>

<https://lattes.cnpq.br/1699268834059594>

Centro Universitário União das Américas Descomplica, Uniamérica Brasil.

E-mail: deividrlimpi@hotmail.com

Pablo Alexander Chaves³

<https://orcid.org/0009-0003-7903-232X>

<https://lattes.cnpq.br/0877745857773663>

Centro Universitário União das Américas Descomplica, Uniamérica Brasil.

E-mail: pablo_alexander_1993@hotmail.com



Resumo

Os números do relatório da Federação Internacional de Diabetes de 2021 revelou uma preocupante tendência de aumento na prevalência da diabetes em todo o mundo. Nesse contexto, esse trabalho faz uma abordagem experimental para verificar se a conduta incorreta dos consumidores em relação aos cuidados no armazenamento de medicamentos influencia na estabilidade de comprimidos de cloridrato de metformina submetidos a variações de temperatura e umidade diferentes daquelas descritas na bula do fabricante. A aplicação da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) normalmente utilizada para o controle de qualidade na indústria farmacêutica pode demonstrar por meio da análise de impurezas orgânicas, se os efeitos da temperatura e umidade ocasionam em surgimento dessas impurezas no ativo farmacêutico presente nos comprimidos, essa análise permite identificar e quantificar tais impurezas que podem estar presentes nas amostras. O teste de estabilidade, segue as diretrizes da RDC N° 318 de 2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que dispõe sobre teste de estabilidade e a aplicação do método de forma correta traz aos consumidores de medicamentos uma maior segurança e

¹ Professor, pesquisador na Faculdade Biopark. Possui graduação em Química Industrial (2008), mestrado (2012) e doutorado (2017) em Química (PPGQ) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Tem experiência na área de Química, com ênfase em Polímeros e Coloides, Processos e Operações Unitária e Planejamento Fatorial. Atuando principalmente nos seguintes temas: polímeros, indústria, biodegradável, agroquímicos e análises instrumentais

² Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário União das Américas Descomplica, Uniamérica Brasil.

³ Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário União das Américas Descomplica, Uniamérica Brasil.

confiabilidade. De acordo com os resultados obtidos, os comprimidos de cloridrato de metformina expostos a variações de temperatura e umidade dentro do porta-luvas de um veículo durante os tempos de 0, 14, 28 e 42 dias não apresentaram picos de impurezas. Portanto, não houve degradação do ativo ao longo dos tempos testados, mostrando que a estabilidade do produto acabado foi mantida nesses períodos.

Palavras-chave: Doença. Diabetes. Estabilidade. Medicamento. Cloridrato de metformina. Cromatografia líquida.

Abstract

The 2021 report numbers from the International Diabetes Federation revealed a worrying trend of increasing diabetes prevalence worldwide. In this context, this work takes an experimental approach to verify whether consumers' improper handling of medication storage affects the stability of metformin hydrochloride tablets subjected to temperature and humidity variations different from those described in the manufacturer's leaflet. The application of the High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) technique, typically used for quality control in the pharmaceutical industry, can demonstrate through the analysis of organic impurities whether temperature and humidity effects cause the appearance of these impurities in the active pharmaceutical ingredient present in the tablets. This analysis allows for the identification and quantification of such impurities that may be present in the samples. The stability test follows the guidelines of RDC N° 318 of 2019 from the National Health Surveillance Agency (ANVISA), which provides for stability testing, and the correct application of the method brings greater safety and reliability to medication consumers. According to the obtained results, metformin hydrochloride tablets exposed to temperature and humidity variations inside a vehicle's glove compartment over periods of 0, 14, 28, and 42 days did not present impurity peaks. Therefore, there was no degradation of the active ingredient over the tested periods, indicating that the stability of the finished product was maintained during these periods.

Keywords: Disease. Diabetes. Stability. Medication. Metformin hydrochloride. Liquid chromatography.

1. INTRODUÇÃO

A Federação Internacional de Diabetes (2021) reportou na décima edição de seu atlas um alarmante crescimento da diabetes em todo o mundo, evidenciando que os números triplicaram desde a primeira edição em 2000. Atualmente, 537 milhões de pessoas convivem com diabetes, e a previsão é que esse número chegue a 783 milhões até 2045. A diabetes melito tipo 2 (DM2) é caracterizada pela produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou pela reduzida sensibilidade à insulina (Luccese, 2002). Nos últimos 40 anos, a obesidade, uma das principais causas de DM2, também cresceu globalmente, estabelecendo uma relação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a prevalência da doença. Entre as complicações crônicas da DM2 não tratada adequadamente estão a retinopatia, neuropatia e o pé diabético (Siqueira, 2020).

A metformina, um fármaco de primeira linha no tratamento da DM2, foi prescrita pela primeira vez nos Estados Unidos em 1960 e aprovada pela FDA em 1995. Este medicamento, parte dos hipoglicemiantes orais, é amplamente utilizado mundialmente (RENAME, 2022). O controle de qualidade de lotes de medicamentos é crucial para

garantir sua eficácia e segurança, conforme estabelecido pelas normas compendiais (Brasil, 2019).

A relevância desta pesquisa reside na necessidade de assegurar a integridade da metformina desde sua produção até o consumo. Estudos científicos demonstram que o armazenamento inadequado pode levar à degradação do princípio ativo, resultando em impurezas que comprometem a qualidade do produto e a saúde dos consumidores (Brasil, 2019). A degradação do princípio ativo devido ao armazenamento inadequado é uma preocupação significativa, pois compromete a eficácia do medicamento, tornando-o potencialmente prejudicial. A bula da metformina orienta que este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente e protegido da umidade (Merck, 2020). O objetivo geral deste estudo é verificar o impacto na estabilidade dos comprimidos de metformina quando expostos a condições de temperatura e umidade diferentes das recomendadas pelo fabricante, identificando o surgimento de impurezas orgânicas. Os objetivos específicos incluem analisar o impacto da umidade e temperatura na estabilidade da metformina, identificar potenciais impurezas orgânicas decorrentes do armazenamento inadequado, comparar os resultados com os parâmetros estabelecidos na bula do fabricante e propor recomendações para o armazenamento adequado da metformina.

1.1 Justificativa

A importância desta pesquisa está na necessidade de garantir a integridade do medicamento desde sua produção até o momento do consumo. O estudo com relevância científica permite explorar especificamente os potenciais impactos do armazenamento inadequado da metformina,

A bula é definida como sendo um documento legal e sanitário que tem a função de orientar e fornecer informações sobre a utilização segura e eficaz de um medicamento (BRASIL, 2009).

Diante disso, observa-se na bula do cloridrato de metformina que este deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade Merck (2020). A verificação do comportamento da estabilidade dos comprimidos de cloridrato de metformina se justifica pois, quando esse medicamento é exposto à condições inadequadas de armazenamento, ocorre a degradação do princípio ativo gerando impurezas orgânicas que comprometer a qualidade do produto e a saúde dos consumidores (BRASIL2019).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se há impacto na estabilidade de comprimidos de metformina por meio de sua exposição em condições de temperatura e umidade diferentes das preconizadas na bula do fabricante e que possam de alguma forma, acarretar no surgimento de impurezas orgânicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o impacto da umidade e temperatura na estabilidade da metformina;
- Analisar potenciais impurezas orgânicas decorrentes do armazenamento inadequado
- Comparar os resultados com parâmetros da bula do fabricante
- Propor recomendações para armazenamento adequado da Metformina.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DIABETES MELITO TIPO 2

A DM2 é caracterizada por ser uma doença hiperglicemiante de origem metabólica crônica devido à resistência ou até mesmo a baixa secreção do hormônio insulina pelo pâncreas, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade ao redor do mundo, atingindo milhões de pessoas acarretando em consequências tanto micro quanto macro vasculares (COBAS 2016).

A obesidade juntamente com o sedentarismo, facilita e potencializa os riscos para que os indivíduos desenvolvam a DM2 pois, existe a relação entre obesidade e resistência insulínica que levam aos efeitos do aumento da gordura visceral e consequentemente causam inflamações que contribuem com a patogenia e evolução da doença (MOREIRA 2015)

Fatores como o tabagismo, hipertensão arterial e dislipidemia podem aumentar de forma significativa os riscos de complicações cardiovasculares e devem ser controladas (MARIN, NETO 2019).

O site Medscape Medical News (2021) elencou alguns dados do atlas da Federação Internacional de Diabetes que davam conta de que um em cada 10 adultos no mundo em 2021 sofriam de diabetes, sendo que o gasto estimado para trata-los seria de aproximadamente US \$ 966 bilhões de dólares.

Destacando ainda, que mais de três quartos de todos os adultos diabéticos vivem em países de baixa e média renda e 6,7 milhões de mortes podem ser atribuídas à essa patologia nesse mesmo ano.

O atlas traz ainda, uma previsão de aumento da prevalência da diabetes em escala global, saltando de 537 milhões de adultos em 2021 para algo em torno de 786 milhões até 2045.

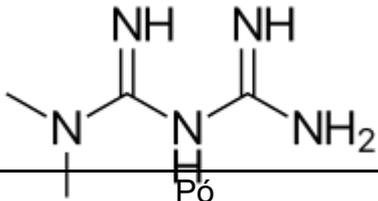
3.2 CLORIDRATO DE METFORMINA

O cloridrato de metformina é um medicamento oral que possui ótima solubilidade, utilizado para tratar a diabetes melito tipo 2, está disponível no mercado na forma farmacêutica comprimidos de concentrações de 500, 850 ou 1000mg, pertence à classe das biguanidas, sendo considerado um agente de primeira linha no tratamento da DM2 (NETO et. al., 2015; ANVISA, 2021).

Foi aprovado pela FDA nos EUA em 1995, é o princípio ativo mais difundido no tratamento da diabetes, com cerca de 30 milhões de prescrições registradas anualmente só nos EUA. Atua sensibilizando a insulina por meio da ativação da quinase dependente de adenosina monofosfato (AMP) no fígado e no tecido muscular, por ser com frequência associada à perda de peso, o fármaco é indicado para pacientes com obesidade e DM2. Em geral, é bem tolerado, porém, alguns efeitos colaterais podem incluir náuseas, tontura, fraqueza, dor de cabeça, erupção na pele, distúrbios gastrointestinais, diarreia e alguns eventos raros potencialmente graves que incluem acidose láctica, hipoglicemia, desidratação e algumas reações de hipersensibilidade (PUBCHEM 2020).

A estrutura molecular e as características físico químicas do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de cloridrato de metformina estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de cloridrato de metformina.

Propriedades	Cloridrato de Metformina
Estrutura química	
Aparência	
Outros nomes	N,N-dimetilbiguanida, 1,1-dimetilbiguanida
Cor	Branca
Ponto de fusão	223-226°C
Solubilidade	Solúvel em água
Fórmula Molecular	C ₄ H ₁₁ N ₅
Massa molar	129.16 g mol ⁻¹
CAS	1115-70-4
Nomenclatura IUPAC	1/C4H11N5/c1-9(2)4(7)8-3(5)6/h1-2H3, (H5,5,6,7,8)

Fonte: Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha (2023).

3.3 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade na indústria farmacêutica é de fundamental importância para assegurar que a qualidade, eficácia, segurança e confiabilidade dos medicamentos comercializados estejam em conformidade com os padrões estabelecidos pelos órgãos regulatórios competentes.

Uma análise realizada em equipamentos de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) depende basicamente de dois fatores, a fase móvel e a fase estacionária, sendo que a fase móvel é um solvente ou uma mistura que dissolve o analito sem que haja a interação química entre eles, é essencial que o solvente seja de elevado grau de pureza para que não ocorra nenhum tipo de interferência de sinal na análise. Um ponto que deve ser observado também, é a compatibilidade entre a fase móvel e o detector, devendo possuir adequada polaridade para separar de forma eficiente os compostos, ao mesmo tempo não decompor a fase estacionária que se caracteriza por ser sólida ou semirrígida e possuir poros de diâmetros distintos (PFARMA, 2009).

A alta sensibilidade e seletividade da CLAE, identifica e quantifica as impurezas e degradações presentes em produtos farmacêuticos, mesmo que em concentrações extremamente baixas contribuindo assim, para a detecção de impurezas potencialmente prejudiciais à saúde humana (SANTANA 2014).

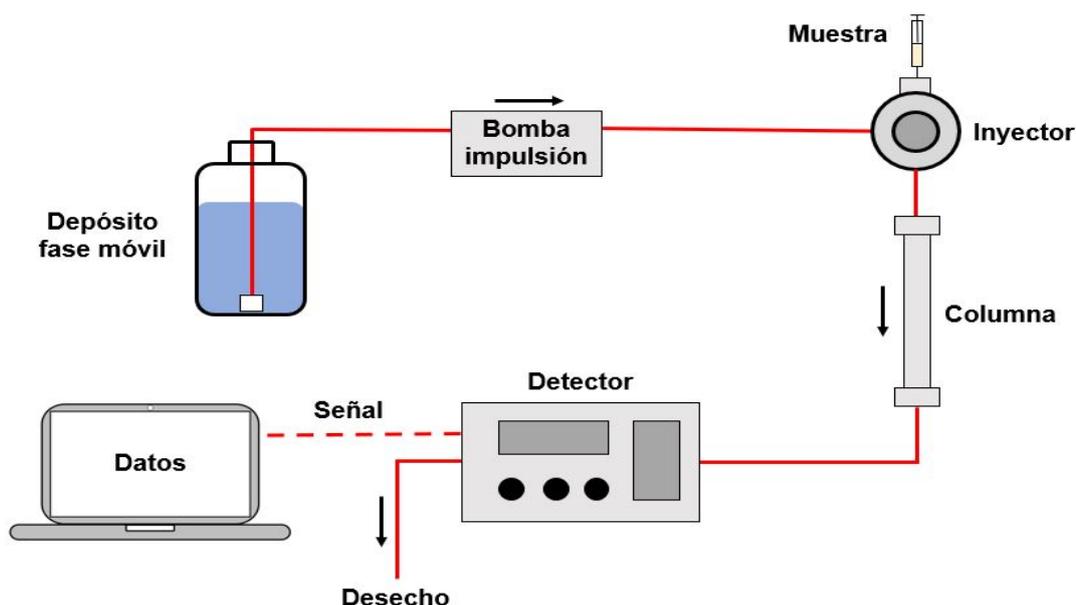
A técnica possibilita ainda, verificar por meio de análises fundamentadas em compêndios oficiais e metodologias desenvolvidas exclusivamente para esse fim a estabilidade dos medicamentos ao longo do tempo (SILVA 2013).

Para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos durante o controle de qualidade torna-se essencial a validação de métodos analíticos por CLAE seguindo as diretrizes estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Farmacopeia Brasileira que inclui a avaliação de parâmetros como exatidão, precisão, linearidade e robustez garantindo resultados precisos e confiáveis (SOUZA 2009).

O processo de escolha da fase estacionária e das condições cromatográficas é fundamental para garantir a separação eficiente de componentes em uma amostra (LEMOS 2012)

Um outro ponto importante é a detecção apropriada de componentes em uma amostra, que pode ser facilitada pela escolha do detector mais adequado. A utilização de detectores de índice de refração (IR) e de ultravioleta-visível (UV-Vis) é muito comum na análise de medicamentos por CLAE, propiciando sensibilidade e seletividade na detecção de componentes com concentrações variadas (ANDRADE E SILVA 2015).

Figura 1. Esquema de funcionamento de um cromatógrafo líquido.



Fonte: Google imagens (2024).

3.4 TESTE DE ESTABILIDADE

Conforme define a RDC N° 318 de 2019 um método indicativo de estabilidade deve ter a capacidade de detecção de eventuais mudanças em um ou mais atributos de qualidade do produto durante seu prazo de validade. O Guia n° 28 ANVISA de 2019 determina que para testes realizados em um estudo de estabilidade de medicamentos, são necessárias análises de impurezas relacionadas, teor e aspecto, uma vez que algumas impurezas relacionadas podem somente ser identificadas como produtos de degradação, o teste de estabilidade ajuda a determinar e ou monitorar a data de reteste ou o prazo de validade, avaliando possíveis degradações químicas ou alterações físicas relacionadas ao produto (ANVISA 2019).

4. METODOLOGIA

4.1. OBTENÇÃO E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Os comprimidos foram adquiridos em uma drogaria da cidade e os blisters contendo o medicamento dispostos no porta-luvas do automóvel de propriedade de um dos autores do presente trabalho nos tempos de 14, 28 e 42 dias.

O monitoramento das temperaturas e umidades máximas, mínimas e médias do interior do veículo circulante para locomoção no dia a dia, foi realizado em 2 momentos distintos, um pela manhã e outro à tarde com a utilização de um equipamento termo-higrômetro. Em seguida, os comprimidos foram conservados à temperatura de -80 °C graus Celsius no equipamento ultra freezer disponibilizado pelo

Laboratório da Faculdade Biopark, com o propósito de interromper a degradação do princípio ativo até o momento em que as análises laboratoriais fossem realizadas.

REAGENTES E EQUIPAMENTOS

Para as análises, foram utilizados os reagentes metanol (grau HPLC), acetonitrila (grau HPLC) e fosfato de amônio monobásico (grau HPLC). A substância química farmacopeica (SQR) de melamina para ser utilizada como system suitability que é uma substância de referência de alta qualidade e pureza amplamente reconhecida e definida na USP.

Utilizou-se o Cromatógrafo Líquido modelo LC-20A Prominence da Shimadzu com o sistema LabSolutions™ CL para o gerenciamento das análises no equipamento.

ETAPA ANALÍTICA

A análise de impurezas orgânicas nos comprimidos de cloridrato de metformina foi conduzida no laboratório da Faculdade Biopark em Toledo no Paraná. A técnica aplicada foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), um método amplamente utilizado na determinação de impurezas em amostras complexas.

Parâmetros cromatográficos

A fase móvel consistiu em uma mistura de água com fosfato de amônio monobásico 17g.L⁻¹ e pH ajustado para 3,0 com ácido fosfórico formando assim, um tampão. A coluna utilizada foi a de fase reversa da marca Phenomenex Luna SCX com 250 mm x 4,6 mm x 5 µm tamanho de partícula.

As condições de operação foram: detector UV/Vis 218 nm, fluxo de 1 mL.min⁻¹, temperatura de forno ambiente, tempo de corrida de 45 minutos e volume de injeção de 20 µL (USP 2022).

Preparo de padrões, amostras e placebo

Preparo da solução padrão system suitability: USP melamina na concentração de 0,002 mg.mL⁻¹ em água purificada e fase móvel com adição da solução amostra a uma concentração de 0,005 mg.mL⁻¹.

Para isso, foi pesado 10mg do padrão de melamina e transferido para um balão volumétrico de 100 mL, adicionado 90mL de água purificada, mais 5 mL da amostra. Levado ao ultrassom em temperatura ambiente para assegurar a completa dissolução e completado o volume com água. Dessa solução, transferido 1 mL para um balão volumétrico de 50 mL e completado com fase móvel. Homogeneizado e filtrado para um vial em membrana de 0,45 µm (USP 2022).

Preparo da solução amostra: foi realizado o peso médio de 20 comprimidos e calculado o equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina. Na sequência, dissolvido em fase móvel a uma concentração de 5 mg.mL⁻¹ (amostra concentrada) e 0,005 mg.mL⁻¹ (amostra diluída) (USP 2022).

Preparo da amostra concentrada: foi triturado a fino pó 20 comprimidos de cloridrato de metformina e transferido o equivalente a 500mg para um balão volumétrico de 100 mL, adicionado 50 mL de fase móvel e levado ao ultrassom sem aquecimento até completa solubilização. Em seguida, completado o volume com fase móvel, homogeneizado e filtrado para um vial por meio de uma membrana de 0,45 µm (USP 2022).

Preparo da amostra diluída: Foi transferido 1mL da solução concentrada para um balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com fase móvel. Desse

balão, transferiu-se 1 mL para outro balão volumétrico de 10 mL e completado o volume com fase móvel, homogeneizado e filtrado para um vial por meio de uma membrana de 0,45 μm (USP 2022).

Preparo da solução placebo: foi transferido o equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina para um balão volumétrico de 100 mL, adicionado 50 mL de fase móvel e levado ao ultrassom em temperatura ambiente até completa solubilização e completado o volume com fase móvel, homogeneizado e filtrado para um vial por meio de uma membrana de 0,45 μm (USP 2022).

Com o sistema estável, a análise iniciou-se com a injeção da solução system suitability para a verificação dos tempos de retenção da melamina e do cloridrato de metformina. Uma vez determinados os tempos de retenção da melamina e do cloridrato de metformina, os respectivos picos foram identificados e nomeados no cromatograma.

Em seguida, foram injetadas no equipamento, a solução placebo e o diluente utilizado para o preparo do system suitability e amostras.

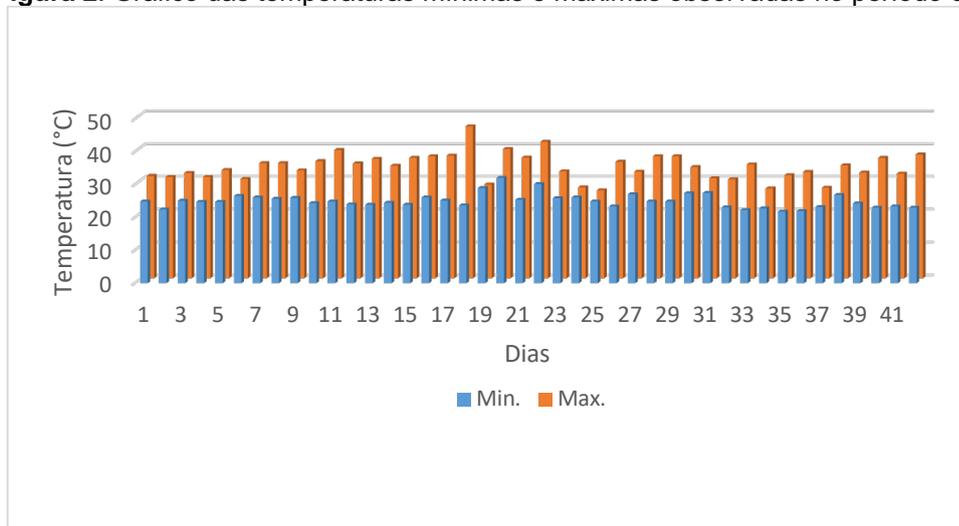
Na sequência, foram injetadas as amostras concentrada e diluída do tempo zero com o objetivo de registrar os resultados iniciais do teste.

Posteriormente, foram injetadas as demais amostras referentes aos tempos de 14, 28 e 42 dias conforme proposto nesse trabalho.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram registradas as temperaturas e umidades mínimas e máximas no período de 42 dias dentro do porta-luvas do veículo onde estavam armazenados os comprimidos de metformina, as temperaturas mínimas e máximas podem ser observadas na figura 2.

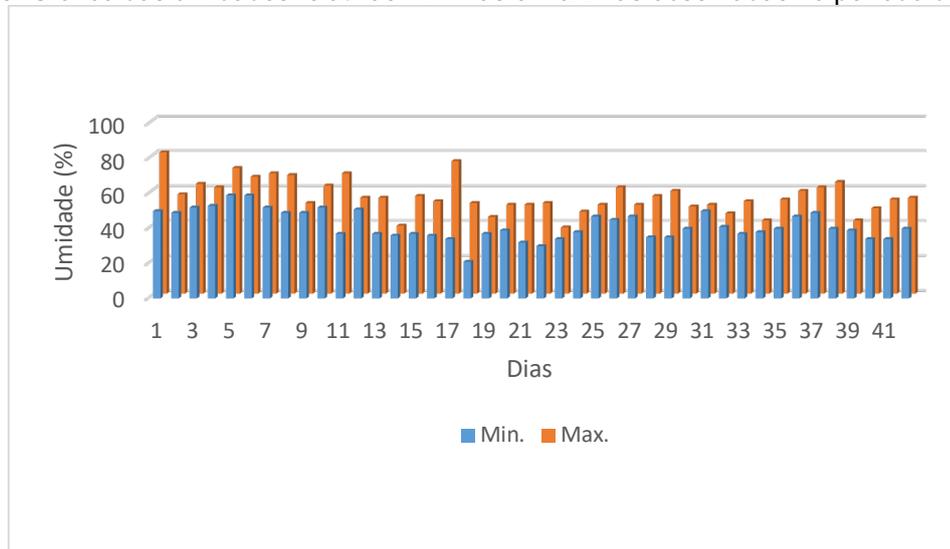
Figura 2. Gráfico das temperaturas mínimas e máximas observadas no período de 42 dias.



Analisando o gráfico acima é possível notar que a maior temperatura registrada foi de 46,3 °C no dia 18 e a mínima foi de 21,8 °C no dia 35. A média geral das temperaturas obtidas nos 42 dias foi de 29,5 °C mas é interessante ressaltar que apenas 5 dias tiveram a temperatura máxima menor que a média geral de 29,5 °C lembrando que a Anvisa preconiza a utilização de 30 °C +/- 2 °C para teste de estabilidade de longa duração ficando a média dentro deste valor.

A figura 3, abaixo mostra a variação de umidade das amostras dentro de 42, onde a maior registro de umidade relativa foi de 81% no dia 1 e a menor de 21 no dia 18.

Figura 3. Gráfico das umidades relativas mínimas e máximas observadas no período de 42 dias.



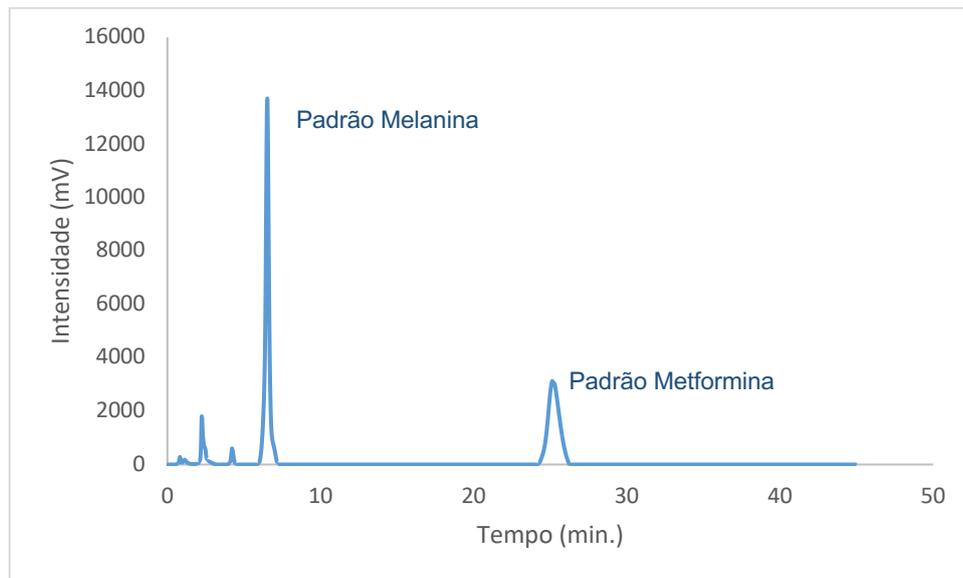
A média geral de umidade relativa registrada foi de 56% nos 42 dias, ficando abaixo do teste de estabilidade de longa duração da Anvisa o qual pede 75% +/- 5% de umidade relativa.

A bula do medicamento traz especificações de armazenamento abaixo dos 30 °C e em lugar seco contudo as temperaturas medidas em 37 dias, ultrapassaram a temperatura de armazenamento e também ocorreu, variações da umidade relativa, com valores ultrapassando 80%.

As amostras foram submetidas a análise de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), sendo elas divididas em 3 períodos 14, 28 e 42 dias de armazenamento no interior do porta luvas do automóvel. O sistema foi iniciado com a injeção de padrões de metformina que é o fármaco estudado e melamina que é o produto de degradação, para que se pudesse registrar os respectivos picos e seus tempos de retenção.

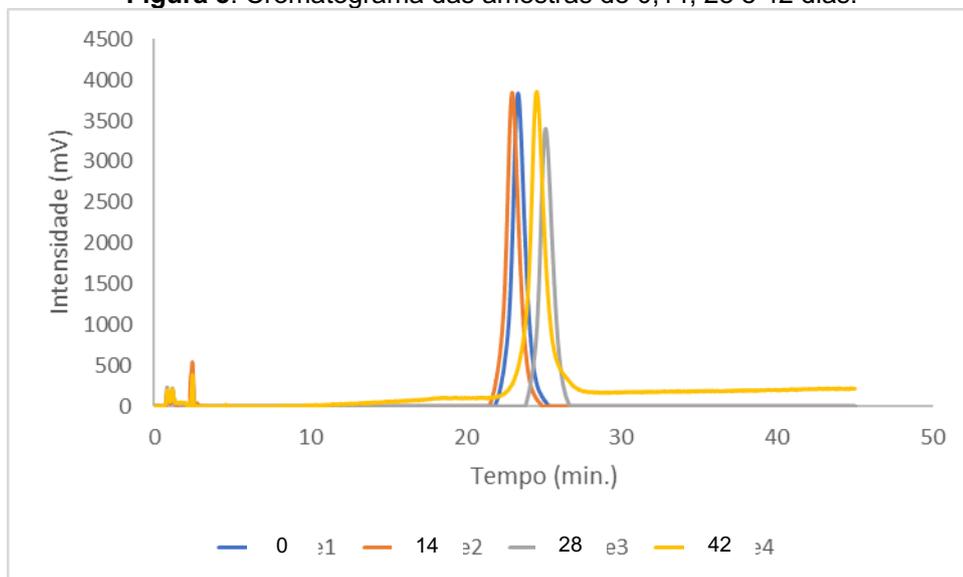
Após a injeção desses padrões no equipamento de CLAE, foram obtidos um pico aos 5 minutos e outro aos 21 minutos sendo estes, respectivamente da melamina e metformina conforme visto na figura 4.

Figura 4. Cromatograma do padrão de melamina e de metformina.



Os parâmetros foram atendidos de tempo de retenção e resolução mínima entre os picos de 10, foram injetadas as demais soluções nomeadas como amostras de 0, 14, 28 e 42 dias, também foi injetado a amostra de diluente e placebo, cujo o qual tivera intensidades muito pequenas em relação as demais amostras. Os cromatogramas de 0, 14, 28 e 42 dias podem ser observados na figura 5.

Figura 5. Cromatograma das amostras de 0,14, 28 e 42 dias.



Os resultados da análise, demonstraram que na solução diluente e placebo, não houve eluição de picos durante a corrida cromatográfica, apesar do pico de metformina ter uma pequena variação nas corridas, não foi possível encontrar impurezas nos cromatogramas em nenhuma amostra testada.

6. CONCLUSÃO

O estudo de degradação preconizado pela legislação atual, ofereceu subsídio necessário para o desenvolvimento dessa metodologia e foi por meio dela, que os testes foram guiados.

Os resultados obtidos por meio da análise utilizando a técnica CLAE, mostrou que o ativo metformina apresentou estabilidade satisfatória quando submetida a variações de temperatura e umidade em um ambiente comum não controlado, simulando as condições de armazenamento e transportes adversos. Mesmo o medicamento sendo submetido a temperaturas e umidades acima do especificado pelo fabricante na bula do medicamento, não ocorreu o surgimento de impurezas inespecíficas ou específicas oriundas de qualquer etapa de produção, síntese ou degradação do ativo.

Essas análises foram de extrema relevância, especialmente no contexto farmacêutico, onde a integridade dos princípios ativos é fundamental para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos para o consumidor ao longo do tempo, sendo imprescindível que o consumidor tenha a segurança garantida por meio do controle de qualidade dos medicamentos ao longo de sua vida útil e ao mesmo tempo, respeite o prazo de validade descrito no produto e suas condições ideais de armazenamento.

7. REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. S. B. S., Silva, E. M. **Controle de Qualidade de Medicamentos**. São Paulo, Brasil: Editora Manole, 2015.

ANVISA. Bulário eletrônico. **Cloridrato de Metformina**. Alexandre Canellas de Souza. MERCK, 2020. Bula de remédio. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2698?nomeProduto=cloridrato%20e%20metformina> Acesso em: 10 ago. 2023.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 318, de 06 de novembro de 2019**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/anvisa-publica-norma-sobre-estudos-de-estabilidade>. Acesso em 06 out. 2023.

BAKKER, K., Van Houtum, W.H. & Riley, P.C. **2005: The International Diabetes Federation focuses on the diabetic foot**. *Curr Diab Rep* 5, 436–440 (2005). <https://doi.org/10.1007/s11892-005-0051-y> November 2005. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0318_06_11_2019.pdf. Acesso em: 07 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/rename/20210367-rename-2022_final.pdf acesso em 09 out. 2023.

COBAS, C. E. **Tratado de Endocrinologia e Metabologia**. Rio de Janeiro, Brasil: Rubio, 2016.

LEMONS, V.A. **Técnicas Instrumentais de Análises Químicas**. Rio de Janeiro, Brasil: Interciência, 2012.

LUCCHESI, Fernando. **Desembarcando o Diabetes: Um manual para quem tem e para quem não quer ter diabetes**. Porto Alegre: L&PM Editores, 2002. 140 p. (Saúde). Coleção L&PM Pocket. Disponível em: <https://www.google.com.br/books/edition/Desembarcando_o_Diabetes/qrOW5TQ7C30C?hl=pt-BR&gbpv=1>. Acesso em: 09 out. 2023.

MARIN-NETO, J. A. **Tratado de Cardiologia**. São Paulo, Brasil: Roca, 2019.

MERCK KGAA. **Cloridrato de Metformina**. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/substance/metforminhydrochloride165621115704>>. Acesso em 12 ago. 2023.

MOREIRA, M. P. **Obesidade e Diabetes: Fisiopatologia e Tratamento**. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2015.

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

PFARMA. **Cromatografia Líquida de Alta eficiência**. Disponível em: <<https://pfarma.com.br/farmacaceutico-industrial/130-cromatografia-liquida-de-alta-eficiencia.html>>. Acesso em 08 set. 2023.

PubChem. Metformin. CID 4091. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>>. Acesso em 11 set. 2023.

SANTANA, J. R. **Técnicas Analíticas em Controle de Qualidade de Medicamentos**. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2014.

SILVA, M. C. L. et al. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. São Paulo, Brasil: Editora Manole, 2013.

SIQUEIRA, Rodrigo de Azeredo (org.). **Diabetes Melito**. Rio de Janeiro: Rubio, 2020. 480 p.

SOUZA, J. S. **Boas Práticas de Laboratório**. Rio de Janeiro, Brasil: Rubio, 2009.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA: 44; National Formulary: USP NF44. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2022. p.4200

TUCKER, Miriam E. **IDF Atlas: 1 in 10 Adults Worldwide Now Has Diabetes**. 2021. Medscape. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/964268?form=fpf>>. Acesso em: 25 set. 2023.