

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
PABLO BONI BERNARDO

**AVALIAÇÃO DA BROMOPRIDA GOTAS FRENTE A
EXPOSIÇÃO AO ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE**

OURO PRETO

2022

PABLO BONI BERNARDO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
Avaliação da bromoprida gotas frente a exposição ao
estudo de fotoestabilidade

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia, da Universidade federal de Ouro Preto, como requisito parcial à obtenção do título de Farmacêutico

Orientador: Professor Doutor Orlando David Henrique dos Santos

Co-orientadora: Analista de desenvolvimento analítico Mestranda Liege Aparecida Mapa Kajiya

OURO PRETO
2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

B523a Bernardo, Pablo Boni.

Avaliação da bromoprida gotas frente a exposição ao estudo de fotoestabilidade. [manuscrito] / Pablo Boni Bernardo. - 2022.
32 f.: il.: color., tab..

Orientador: Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos.

Coorientadora: Esp. Liege Aparecida Mapa Kajiya.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Antieméticos. 2. Medicamentos- Estabilidade. 3. Medicamentos- Análise. I. Kajiya, Liege Aparecida Mapa. II. Santos, Orlando David Henrique dos. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 615.243.6

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Pablo Boni Bernardo

Avaliação da bromoprida gotas frente a exposição ao estudo de fotoestabilidade

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 24 de março de 2022

Membros da banca

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Farmacêutico Rafael Christian de Matos - Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Dr. André Luís Morais Ruela - Universidade Federal de Ouro Preto
Farmacêutica Liege Aparecida Mapa Kajiya - Co-orientadora - Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 24/03/2022



Documento assinado eletronicamente por **Orlando David Henrique dos Santos, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 05/04/2022, às 11:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0305883** e o código CRC **AF4FD8D0**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.004220/2022-13

SEI nº 0305883

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: (31)3559-1069 - www.ufop.br

DEDICO ESTE TRABALHO AOS
MEUS PAIS QUE ME APOIARAM
NESSA JORNADA E ME
ENSINARAM A PERSERVERAR E
NUNCA DESISTIR DOS MEUS
OBJETIVOS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais pois sem eles jamais estaria aqui.

A Luana, Jasminy e Aline, além de suas respectivas famílias que foram meu porto seguro durante esses anos;

Ao Christopher e aos amigos Juliana, Thalita, Aryanne, Aline, Cristina, Anayle, Thaís, Jessica, Marcelo, RBD, Izamara e Ana C. que estiveram ao meu lado nesta reta final, pela torcida e apoio emocional;

A Eliane que me adotou como se fosse filho e sempre torceu por mim, esteve ao meu lado durante os anos que passei em Ouro Preto;

Ao professor Orlando David Henrique e a Liege Aparecida Mapa Kajiya que se dispuseram a me ajudar neste desafio;

Aos professores e técnicos da Universidade Federal de Ouro Preto pelos ensinamentos acadêmicos e de vida;

A gloriosa escola de farmácia e Universidade Federal de Ouro Preto por me proporcionar um ensino de qualidade;

A República Rodoviária, que por anos foi o meu lar e se tornou família, compartilhando os momentos de alegrias e tristezas com meus irmãos de república;

A República Jóia Rara por ser minha segunda casa e sempre me acolherem e ao grupo de amigos TVT, que sempre estiveram presentes;

Ao CALF-JB, por ensinar a força do trabalho em equipe, e mostrar que a união de um grupo por um bem comum, pode fazer grande diferença;

A família Globinho, em especial a Dayana, Dirce, Paolla, Rafael e Maria Julia, que nos últimos meses me ensinaram tanto que não tenho palavras para demonstrar tamanha gratidão;

Finalmente agradeço a todos que fizeram parte desta caminhada e de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A bromoprida é uma molécula derivada das benzamidas substituídas, utilizada no tratamento de distúrbios gastrointestinais como náuseas e vômitos, agindo como antagonista dos receptores da dopamina, além de atuar como receptor 5-Hidroxitriptamina 4 (5-HT₄), antagonista de receptores 5-Hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) e sensibilizar receptores muscarínicos presentes na musculatura lisa. Diante da ação farmacológica da estrutura em estudo, a indústria farmacêutica, para comercialização de medicamentos, precisa realizar estudos de estabilidade para garantir que durante todo seu prazo de validade, os medicamentos mantenham suas características físicas, químicas e microbiológicas, de modo que a qualidade, segurança e eficácia não sejam afetadas. Os estudos de estabilidade mais comuns são os de estabilidade acelerada que avalia o produto nas condições de temperatura e umidade durante o período de 6 meses em uma câmara climática a 40°C e 75% de umidade, longa duração onde o produto fica exposto durante 24 meses a 30°C e 75% de umidade e fotoestabilidade que ficará na câmara até absorver 1,2 milhões de lux.hora de luz visível e 200 watt.horas/m² de luz UV-A, nesse caso devem ser expostos a energia luminosa o produto livre de invólucro de proteção e o produto em embalagem primária. O presente trabalho tem o foco de demonstrar os efeitos causados pela incidência de uma radiação luminosa do tipo UV/Vis no produto bromoprida gotas, observando as possíveis alterações físicas, químicas e mudanças de teor a partir do aparecimento de produtos de degradação. Levando em consideração o objetivo do estudo, observou-se que o produto exposto sem invólucro de proteção foi sensível a radiação luminosa, enquanto o exposto em embalagem primária, não sofreu degradação na presença de luz, concluindo que o produto final precisa ser protegido por uma embalagem opaca que impedirá o contato do produto com a radiação luminosa.

Palavras chave: Fotoestabilidade, bromoprida, estabilidade, impurezas

ABSTRACT

Bromopride is a substituted benzamide-derived molecule used in treatment of gastrointestinal disorders such as nausea and vomiting, acting as a dopamine receptor antagonist, in addition to acting as a 5-Hydroxytryptamine 4 (5-HT₄) receptor, 5-Hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) antagonist receptor to sensitize muscarinic receptors present in the smooth muscle. In view of the pharmacological action of the structure under study, the pharmaceutical industry, for the commercialization of medicines, needs to carry out stability studies to ensure that throughout their shelf life, the drugs maintain their physical, chemical and microbiological characteristics, so that the quality, safety and effectiveness are not affected. The most common stability studies are the accelerated stability studies that evaluate the product in the conditions of temperature and humidity during the period of 6 months in a climatic chamber at 40°C and a humidity of 75%, where the product stays exposed for 24 months at 30°C, 75% humidity and photostability, which will remain in the chamber to absorb 1.2 million lux.hours of visible light and 200 watt.hours/m² of UV-A light. The exposure chamber will have products free from any casing or wrapping protection as well as products in primary packaging. The present study focuses on demonstrating the effects caused by the incidence of light radiation type UV/Vis in the bromopride product, observing possible physical, chemical and content changes from the appearance of degradation products. Taking into account the objective of this study, it was observed that the exposed product without protective casing was sensitive to light radiation, while the product in primary packaging, did not suffer degradation in the presence of light, concluding that the final product needs to be protected by an opaque packaging that will prevent it from being in contact with radiation.

Keywords: Photostability, bromopride, stability, impurities

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Estrutura molecular da Metoclopramida e Bromoprida</i>	17
Figura 2. <i>Representação dos principais produtos de degradação da metoclopramida</i>	18
Figura 3. <i>Representação das demarcações da câmara de fotoestabilidade</i>	21
Figura 4. <i>Cromatograma representativo da adequabilidade do sistema a partir de cinco injeções do padrão de bromoprida</i>	24
Figura 5. <i>Cromatograma representativo de doseamento das amostras de bromoprida gotas (Controle)</i>	25
Figura 6. <i>Cromatograma representativo da amostra diluente</i>	26
Figura 7. <i>Cromatograma representativo do placebo</i>	27
Figura 8. <i>Cromatograma representativo de impurezas presentes na amostra de bromoprida gotas (Controle)</i>	27
Figura 9. <i>Cromatograma representativo de doseamento das amostras de bromoprida gotas (Exposta)</i>	28
Figura 10. <i>Cromatograma representativo de impurezas das amostras de bromoprida gotas (Exposta))</i>	29
Figura 11. <i>Cromatograma representativo de doseamento das amostras de bromoprida gotas (Embalagem Primária)</i>	30
Figura 12. <i>Cromatograma representativo de impurezas das amostras de bromoprida gotas (Embalagem primária)</i>	30

LISTA TABELAS

Tabela 1. <i>Especificação técnica do produto acabado</i>	22
Tabela 2. <i>Parâmetros de adequabilidade do sistema</i>	22
Tabela 3. <i>Dados de adequabilidade do sistema</i>	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT₃: 5-Hidroxitriptamina 3

5-HT₄: 5-Hidroxitriptamina 4

ACh: Acetilcolina

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

CLP: Controlador logico programável

DA: Dopamina

HPLC: Cromatógrafo liquido de alta eficiência

ICH: *International Conference on Harmonisation*

IFA: Insumo farmacêutico ativo

LQ: Limite de quantificação

p/v: Peso por volume

pH: Potencial hidrogeniônico

RDC: Resolução da diretoria colegiada

TGI: Trato gastrointestinal

UV: Ultra Violeta

UVA: Ultra Violeta A

UV-vis: Ultravioleta visível

V.R.: Valor rotulado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
3. METODOLOGIA	20
a. Delineamento experimental	20
4. INSTRUMENTAÇÃO	23
a. Câmara de fotoestabilidade	23
b. Cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC)	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
a. Produto controle	24
i. Aspectos da amostra	24
ii. Doseamento	24
iii. Substâncias relacionadas	26
b. Produto exposto	27
i. Aspectos da amostra	27
ii. Doseamento	28
iii. Substâncias relacionadas	28
c. Produto em embalagem primária	29
i. Aspectos da amostra	29
ii. Doseamento	29
iii. Substâncias relacionadas	30
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1. INTRODUÇÃO

Na indústria farmacêutica, para a comercialização de produtos cosméticos ou medicamentos, existe a necessidade de comprovação do prazo de validade do produto ou do insumo farmacêutico ativo (IFA). Estes por sua vez, devem passar por um estudo de estabilidade, onde deverão cumprir com especificações físico-químicas e microbiológicas, gerando uma comprovação de conformidade e garantindo a segurança e eficácia para o consumidor. Neste estudo, quando o produto é exposto às condições ambientais, tais como temperatura, luz e umidade, pode sofrer reações químicas, que podem ocasionar a degradação do IFA, acarretando uma diminuição do efeito terapêutico ou gerar produtos de degradação (MEIRELLES, 2014).

Os produtos de degradação podem apresentar características farmacológicas neutras ou tóxicas ao consumidor e podem ser classificadas de acordo com suas origens. As mais conhecidas são as impurezas derivadas na rota sintética no momento de sua fabricação, impurezas residuais provenientes de impurezas orgânicas voláteis, impurezas de degradação por exposição (umidade, temperatura, radiação luminosa entre outras) e impurezas de degradação intrínseca (LEITE, 2009).

Os produtos de degradação, podem gerar alterações nas propriedades físico-químicas dos excipientes comprometendo a liberação do fármaco no local de ação desejado (ANVISA a, 2019). Visando acompanhar este fenômeno, tem-se a estabilidade, que é o estudo do tempo em que um produto manterá as mesmas características de produção, dentro dos limites especificados pelos órgãos regulatórios, tendo como objetivo definir o prazo de validade e garantir a segurança, monitorando e quantificando a formação de produtos de degradação dos medicamentos (MEIRELLES, 2014). As normas que regem esses estudos estão descritas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 318, de 6 de novembro de 2019 que visa estabelecer os padrões para a realização de estudos de IFAs e medicamentos (exceto biofármacos), bem como outras medidas (ANVISA b, 2019).

O estudo de estabilidade é realizado com a finalidade de verificar as evidências sobre o comportamento de um IFA ou medicamento ao longo do tempo, levando em consideração os fatores ambientais do país ao qual o produto será destinado. Os estudos de estabilidade são divididos em dois modelos, sendo um acelerado, com finalidade de selecionar embalagens adequadas e formas farmacêuticas que

mantenham o produto em condições terapêuticas apropriadas para uso, e o estudo de estabilidade de longa duração, realizados de forma concomitante, que visa determinar as condições de transporte e estocagem apropriadas e auxiliar na determinação do prazo de validade (ANVISA a, 2019).

Dentre os parâmetros controlados decorrente das exposições às condições adversas, pode-se destacar o estudo de fotoestabilidade. Sua realização objetiva avaliar e demonstrar através da exposição das amostras, de forma apropriada a uma determinada quantidade de luz, que não ocorrerão mudanças significativas em suas estruturas e que não irão gerar produtos de degradação (EMEA, 1998). A fotoestabilidade é um desafio ao produto, colocando em teste o medicamento sem invólucro quanto o medicamento em sua embalagem primária, o que leva a verificar se o receptáculo é o suficiente/eficaz para proteger o produto da incidência de luz. (ANVISA a, 2019).

Em decorrência das preocupações supracitadas, aborda-se no presente trabalho a bromoprida. Este fármaco pertence à classe das benzamidas substituídas, derivadas do ácido *para*-aminobenzóico. As benzamidas substituídas possuem atividade antagonistas de receptores dopaminérgicos, o que gera efeitos procinéticos, além de serem utilizadas no tratamento de náuseas e vômitos. O trato gastrointestinal (TGI) possui altas concentrações de dopamina (DA), podendo acarretar atividades inibitórias na motilidade, como redução da pressão do esfíncter esofágico inferior e inter gástricas, impedindo que os neurônios motores mioentéricos mediados por receptores dopaminérgicos D2, realizem a liberação acetilcolina (ACh) (GOODMAN E GILMAN, 2012).

O mecanismo de ação das benzamidas substituídas acontece através do antagonismo dos receptores da DA, além, de envolver outros receptores atuando como agonista do receptor 5-HT₄, antagonista de receptores 5-HT₃ e sensibilização dos receptores muscarínicos presentes na musculatura lisa (GOODMAN E GILMAN, 2012).

Diante do exposto, frente a elevada aplicabilidade do medicamento, que se expande no tratamento de distúrbios gastrointestinais, tem-se a necessidade de minimizar fontes secundárias de eventos adversos que comprometam a segurança do paciente e que não sejam inerentes ao tratamento. Ademais, não se tem relatado

de forma explícita na literatura um estudo completo de fotoestabilidade, valendo-se então, da deficiência de dados para fomentar estudos futuros.

O objetivo deste trabalho é verificar por meio de ensaios de fotoestabilidade, se a bromoprida gotas 4,0 mg/mL é sensível a radiação luminosa, gerando produtos de degradação (Impurezas) e consequentemente avaliar as características físico-químicas, como teor e aspecto do produto, além de avaliar se a embalagem proposta gera uma fotoproteção ao produto acabado.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Os estudos de estabilidade acelerados segundo a RDC 318 de 6 de novembro de 2019, são estudos projetados para avaliar as possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas que os medicamentos ou IFAs podem sofrer em condições de armazenamento extremos, auxiliado na determinação de prazo de validade e cuidados de conservação. Nesse estudo as amostras ficam expostas durante 6 meses em uma câmara com temperatura de 40°C e 75% de umidade relativa, enquanto os estudos de estabilidade de longa duração, são projetados para confirmar as características químicas, físicas e microbiológicas de medicamentos ou IFA's no prazo de validade e condições de condicionamento propostos. Neste teste as amostras ficam expostas durante 24 meses numa sala climatizada, onde sua temperatura é mantida em 30°C e 75% de umidade relativa.

O estudo de fotoestabilidade ou fotodegradação, não depende de um comprimento de onda específico da luz que é utilizada, por sua vez depende da quantidade de energia luminosa total absorvida na estrutura da amostra em estudo para gerar um efeito químico. Um termo utilizado é o espectro de ativação, que por sua vez tende a medir a quantidade relativa de degradação, gerada em um determinado material, pela incidência de luz em um determinado comprimento de onda. Uma vez que ocorra a degradação do ativo e conseqüentemente a formação de impurezas e ou produtos de degradação, o espectro de ativação é alterado. Se um produto de degradação primário proveniente de uma fotólise também for fotossensível, pode gerar uma nova impureza, classificada como produto secundário (Alsante et al., 2011).

Na indústria farmacêutica os dois testes de maior relevância para desenvolvimento de métodos analíticos indicativos de estabilidade, são o de degradação forçada que permite desenvolver um método seletivo para separação do fármaco e os produtos de degradação e fotoestabilidade, onde os comprimentos de onda utilizados são os de luz natural, que por sua vez mimetiza a realidade que os produtos poderão ser expostos, durante a trajetória até o consumidor (Alsante, et al.).

O 4-amino-5-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]-2-metoxibenzamida ($C_{14}H_{22}BrN_3O_2$), denominado bromoprida tem como propriedades físico-químicas baseadas em sua estrutura, a baixa solubilidade em acetona, éter etílico e etanol, ponto de fusão entre 151-155°C, ser praticamente insolúvel em água e possuir uma

ligeira solubilidade em acetonitrila, e possuir características que o torna solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais (Farmacopeia Brasileira, volume 2). Através de estudos de modificação molecular, chegou-se a estrutura da bromoprida partindo da molécula de metoclopramida (4-amino-5-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]-2-metoxibenzamida), diferindo-as apenas pela substituição de um grupamento cloro por bromo na posição meta do anel benzeno (MAQUILLE; JIWAN, 2009).

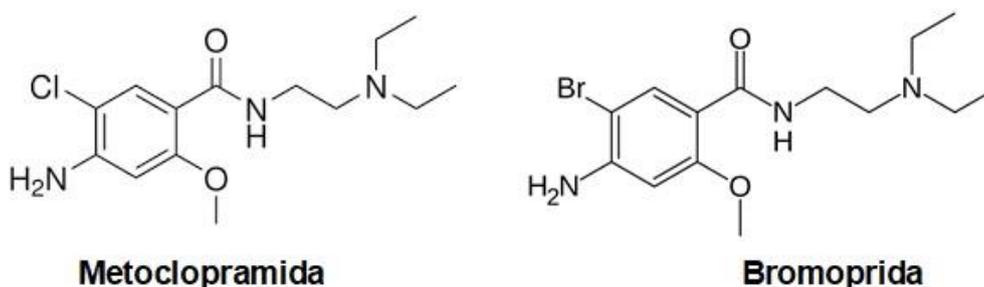


Figura 1. Estrutura molecular da Metoclopramida e Bromoprida

Segundo Maquille e Jiwan (2009), ao analisar as amostras de metoclopramida sob a exposição a radiação ultravioleta por intervalos de 15, 30, 60 e 180 minutos, comparando com as amostras controle, observou-se que a concentração da amostra diminuiu em função ao tempo de exposição a energia UV de 254 nm. Maquille e Jiwan (2009) demonstraram ainda a ocorrência de vários picos de degradação, que aumentavam conforme o tempo de exposição sofria acréscimo, e vale ressaltar que nem sempre surgem picos como resultado dos produtos de degradação, uma vez que alguns podem possuir característica volátil. Além disso, em seu estudo ocorreu protólise, em decorrência de formação de produtos secundários a fotólise. Esse estudo identificou os principais produtos de degradação para a metoclopramida representados na figura 2.

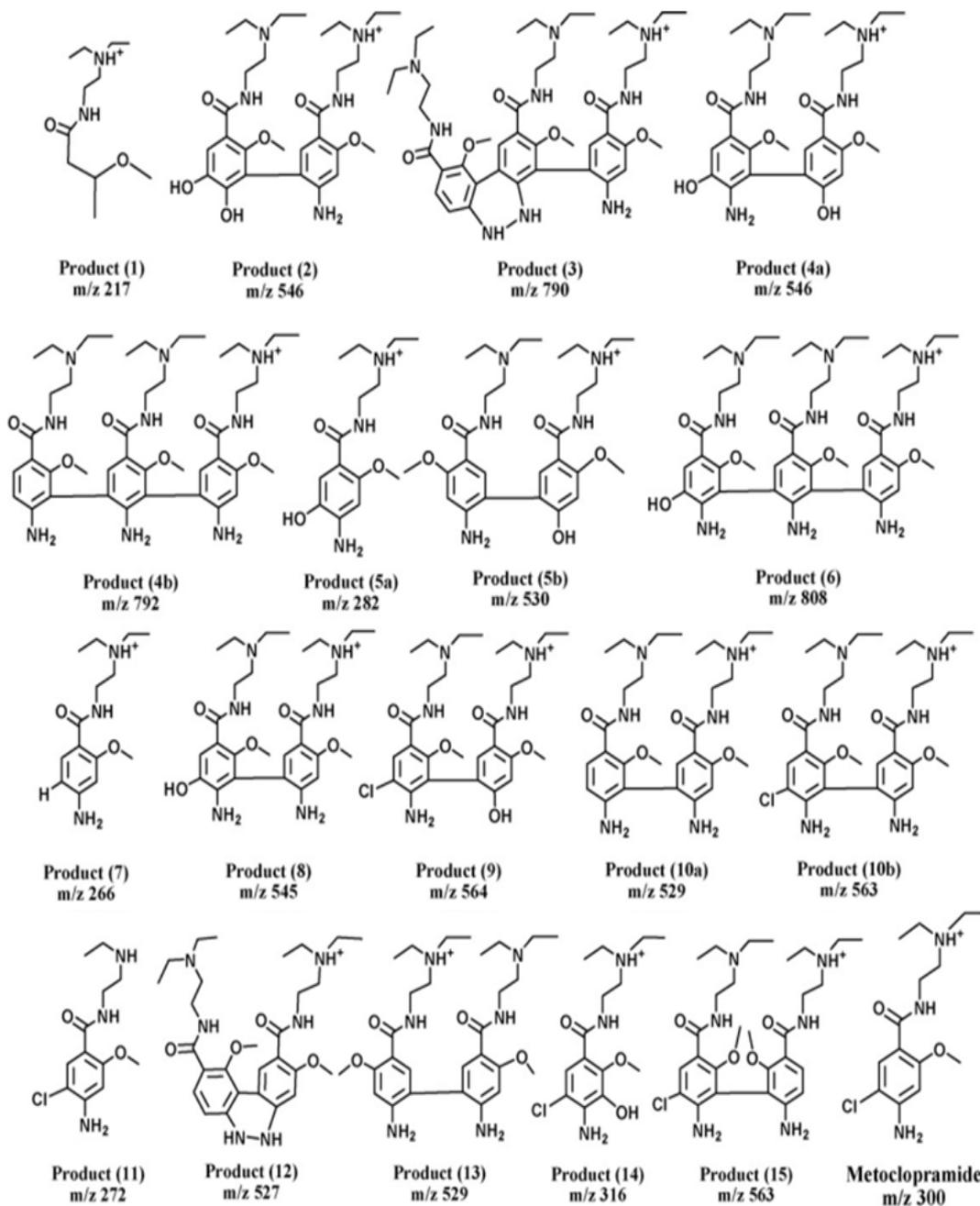


Figura 2. Representação dos principais produtos de degradação da metoclopramida

Fonte: (MAQUILLE; JIWAN, 2009)

Segundo o guia de fotoestabilidade ICH Q1B, define-se que os estudos confirmatórios de estabilidade de produto devem identificar as precauções necessárias para a fabricação ou formulação do produto, incluindo a necessidade de uma embalagem que seja resistente a radiação luminosa. Conforme os resultados que forem obtidos na fotoestabilidade e dependendo do quanto as amostras sofram

mudanças geradas pela exposição à luz, é preciso pensar em formas de proteção do produto, como por exemplo uma troca de material de embalagem (EMEA, 2006).

3. METODOLOGIA

a. Delineamento experimental

O desenho metodológico foi realizado de acordo com o guia nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019, publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tem por objetivo explicar o cumprimento da resolução RDC nº 318/2019, que dispõe dos estudos de estabilidade, o qual especifica que as amostras devem ser separadas em grupos de estudo conforme o nível de exposição às quais seriam submetidas (estabilidade acelerado, longa duração e fotoestabilidade em suas respectivas câmaras). Desta forma o estudo contou com três agrupamentos, sendo, a saber: amostras controle, amostras em embalagem primária e amostras expostas.

A bromoprida está presente na forma farmacêutica solução oral (gotas), preparada em base aquosa, utilizando água purificada, além de excipientes como parabenos (metilparabeno e propilparabeno) que são utilizados para o controle de proliferação de microrganismos, conservantes (edetato dissódico), antioxidante (metabissulfito de sódio), citratos (ácido cítrico) como controladores de pH e propilenoglicol que pode ter ação tanto no controle de crescimento microbiológico quanto auxiliar na dispersão dos ativos.

As amostras controle não foram expostas a radiação ultravioleta e visível (UV/VIS), de modo a serem referencial para os estudos expostos. As demais amostras do estudo foram distribuídas no compartimento superior da câmara de fotoestabilidade sob a exposição de luz visível, nas respectivas demarcações enumeradas, conforme figura 3.



Figura 3. Representação das demarcações da câmara de fotoestabilidade

Fonte: (MECALOR, 2012)

O produto sob proteção do invólucro primário foi exposto a radiação UV/VIS, utilizando a própria embalagem primária que é destinada ao consumidor, enquanto o produto livre de qualquer embalagem que gere proteção foi exposto a radiação armazenada apenas em frascos transparentes e com tampa, permitindo uma maior incidência de luz. Para cada um dos estudos supracitados foram utilizadas 9 amostras independentes de Bromoprida gotas de frascos contendo 20 mL de produto e a radiação emitida e acumulada durante o experimento foi acompanhada através de um display de controle presente na lateral da câmara.

No início do estudo as amostras foram expostas no compartimento referente à luz visível até alcançar o marco de absorção, acumulada em 1,2 milhões de lux.hora de radiação (EMEA, 2006). Após atingir a quantidade total de luz absorvida a câmara de fotoestabilidade desligou-se automaticamente, registrando a quantidade de radiação acumulada e dados de exposição (data e a hora), constando o início e o término do estudo. Após decorrido esta primeira etapa, transferiu-se as amostras expostas livre de invólucro de proteção, e as amostras armazenadas em suas respectivas embalagens primárias para o compartimento inferior da câmara, com finalidade de realizar uma nova exposição. Nesta etapa, as amostras foram expostas à condição de luz UV-A, na qual acumulou 200 watt.horas/m² de radiação, seguido, de forma análoga ao processo anterior, do desligamento automático do equipamento.

Após finalizado as exposições em ambas as energias radiantes, foi realizado o doseamento em duplicata da bromoprida, com a finalidade de conferir o teor do IFA; estudo de determinação de impurezas orgânicas, aspecto, determinação de pH,

determinação de densidade e claridade (Tabela 1). Todos os testes foram realizados em comparação aos testes do estudo controle, sendo que todos os agrupamentos (exposto, embalagem primária e controle), quando avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência através de método validade (dados não divulgados), foram comparados com análise de padrão e com avaliação prévia da adequabilidade do sistema com os parâmetros de adequabilidade (Tabela 2), enquanto as substâncias relacionadas foram avaliadas comparando os espectros obtidos nos cromatogramas de amostra, diluente e placebo, descartando as impurezas abaixo do limite quantificação (LQ).

Tabela 1. *Especificação técnica do produto acabado*

Especificação técnica	
Parâmetros	Especificações
Aspecto	Solução límpida, incolor e inodora
Determinação de pH	4,0 a 6,0
Determinação de densidade	1,005 g/mL a 1,025 g/mL
Doseamento	3,60 mg/mL a 4,40 mg/mL (90,0% V.R. a 110,0% V.R.)
Impurezas individuais	≤0,2%
Impurezas totais	≤2,0

Tabela 2. *Parâmetros de adequabilidade do sistema*

Parâmetros de adequabilidade do sistema	
Parâmetros	Especificações
DPR%	≤2,0%
Assimetria	0,8 a 2,0
Pratos teóricos	≥1000

4. INSTRUMENTAÇÃO

a. Câmara de fotoestabilidade

A câmara de fotoestabilidade foi fabricada pela empresa Mercalor, registrada no modelo EC/0,2/AR-F, contém um controlador lógico programável (CLP), responsável por automatizar a interrupção do processo de exposição no momento em que atinge a quantidade de energia luminosa, preconizada. As lâmpadas que foram utilizadas na câmara durante o ensaio são fluorescente tubular COOL-WHITE para VIS e lâmpada fluorescente tubular de base G13 responsável por emitir onda de luz UV-A na potência de 18W e bulbo T18 para faixa UV, seguindo as recomendações necessárias listadas pela ANVISA (RDC 318, de 6 de novembro de 2019). A câmara dispunha de luxímetro e radiômetro calibrados, além de sistemas de circulação de ar, refrigeração e aquecimento.

b. Cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC)

Foi utilizado para os testes de doseamento e substâncias relacionadas (Impurezas) um cromatógrafo líquido de alta eficiência, da marca Waters Technologies do Brasil, devidamente qualificado. As análises foram feitas através do software Empower do modelo 3471, que contou com auxílio dos aparatos do equipamento, como detector PD Ae, bomba QSM, amostrador automático do tipo SM-FTN, forno CH-A e um forno de 30 cm do tipo UPX. Para o procedimento foi utilizado de uma coluna cromatográfica da marca Phenomenex do tipo C18 com 150 mm de comprimento, 4,6 mm de diâmetro e tamanho de partícula de 5µm.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

a. Produto controle

i. Aspectos da amostra

A fim de comparar as amostras em estudo (de produto exposto livre de embalagem primária e produto exposto na presença dessa), criou-se a amostra controle, que por sua vez não sofreu exposição a energia luminosa, gerando três parâmetros de teste (aspecto, pH e densidade). Na amostra controle observou-se uma solução límpida, incolor e inodora, com pH de 4,71 e densidade 1,0144g/mL.

ii. Doseamento

Na análise de doseamento, avaliou-se 5 injeções do padrão, com finalidade de conferir a adequabilidade do sistema (Tabela 2). Os dados obtidos através de cromatografia líquida de alta eficiência, estão representados na figura 4 e tabela 3.

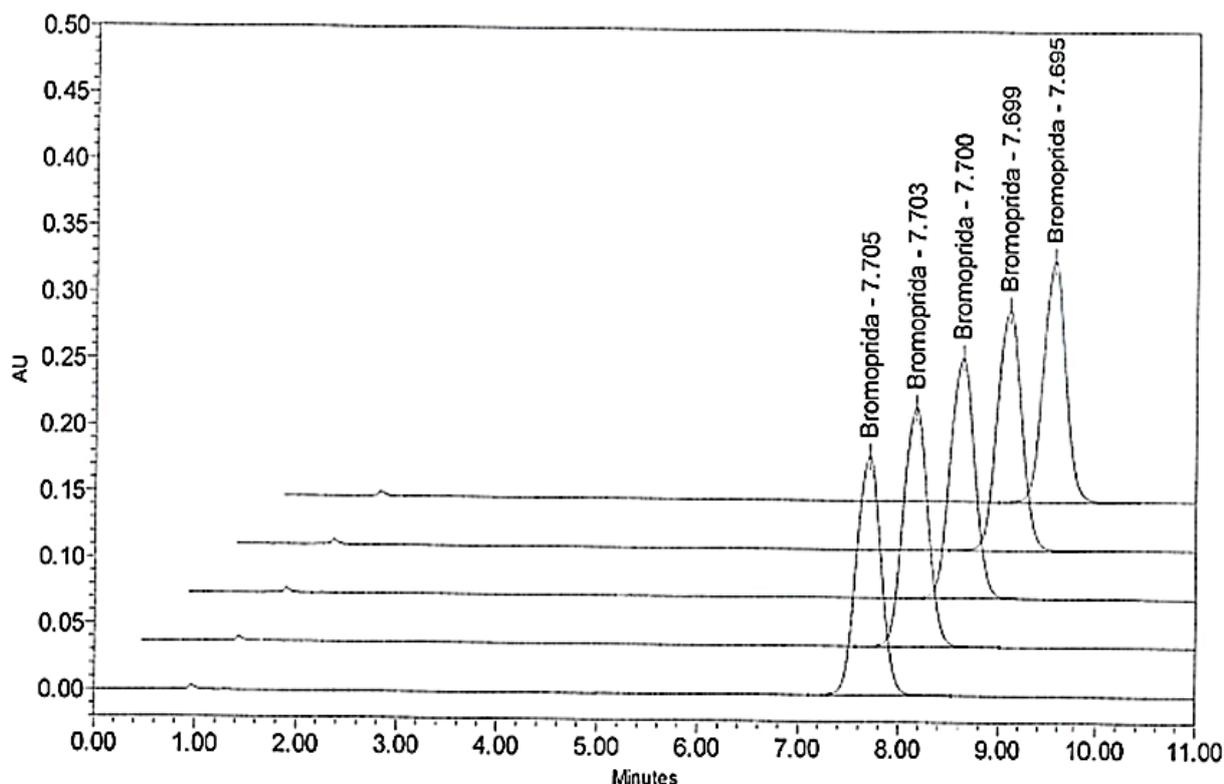


Figura 4. Cromatograma representativo da adequabilidade do sistema a partir de cinco injeções do padrão de bromoprida

Tabela 3. Dados de adequabilidade do sistema

	Composto	TR (min)	Área	Assimetria	Pratos teóricos	% amostra
1	Bromoprida	7,71	3099732	1,03	4567	99,49
2	Bromoprida	7,70	3111740	1,03	4574	99,49
3	Bromoprida	7,70	3111189	1,04	4608	99,49
4	Bromoprida	7,70	3103158	1,03	4603	99,49
5	Bromoprida	7,70	3110641	1,03	4586	99,49
Média	-	7,70	3107292	1,03	4588	99,49
%RSD	-	-	0,18	-	-	-

Através dos resultados obtidos observou-se que o desvio padrão das cinco injeções de solução padrão foi menor que o valor de 2% e a assimetria e pratos teóricos estiveram dentro da faixa estipulada para a adequabilidade do sistema. Após avaliação dos parâmetros de adequabilidade, analisou-se as injeções de duas amostras, com cromatograma demonstrado na figura 5.

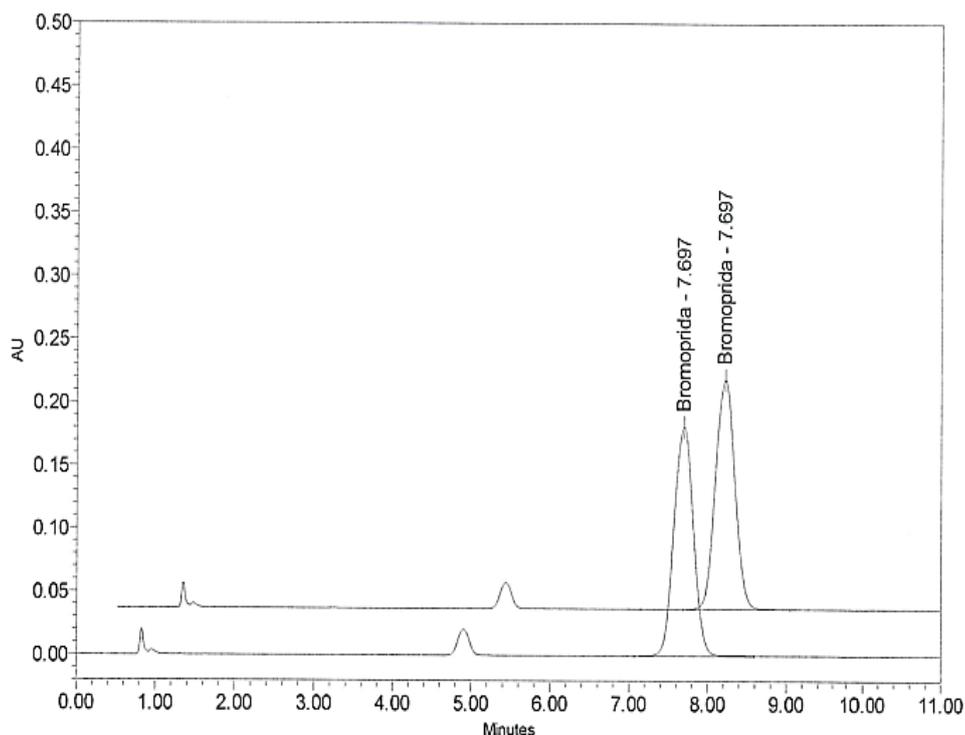


Figura 5. Cromatograma representativo de doseamento das amostras de bromoprida gotas (Controle)

Levando em consideração as áreas da substância principal das amostras representadas nos espectros obtidos no cromatograma (Figura 5), em relação ao padrão obteve-se na primeira amostra 99,96% de recuperação, enquanto na amostra 2, obteve-se uma recuperação de 100,49% gerando média do teor de 100,23% (especificação na tabela 1). Com este dado, calculou-se a concentração das amostras, sendo o teor declarado do produto 4,0 mg/mL, e o encontrado na análise de doseamento foi de 4,01 mg/mL.

iii. Substâncias relacionadas

No estudo de substâncias relacionadas, comparou-se uma réplica da amostra com o diluente (solução aquosa de ácido cítrico a 0,3%p/v) e com o placebo (preparado de forma proporcional a amostra). Essa análise foi realizada para verificar se além dos picos provenientes da amostra, diluente e placebo, apareceria algum outro pico significativo, que seria considerado impureza. Ao observar os cromatogramas do diluente, placebo e amostra (Figuras 6, 7 e 8), notou-se apenas uma impureza na solução amostra, sendo esta considerada menor que a especificação das impurezas individuais de 0,2%, pois apresentou um resultado de 0,044%.

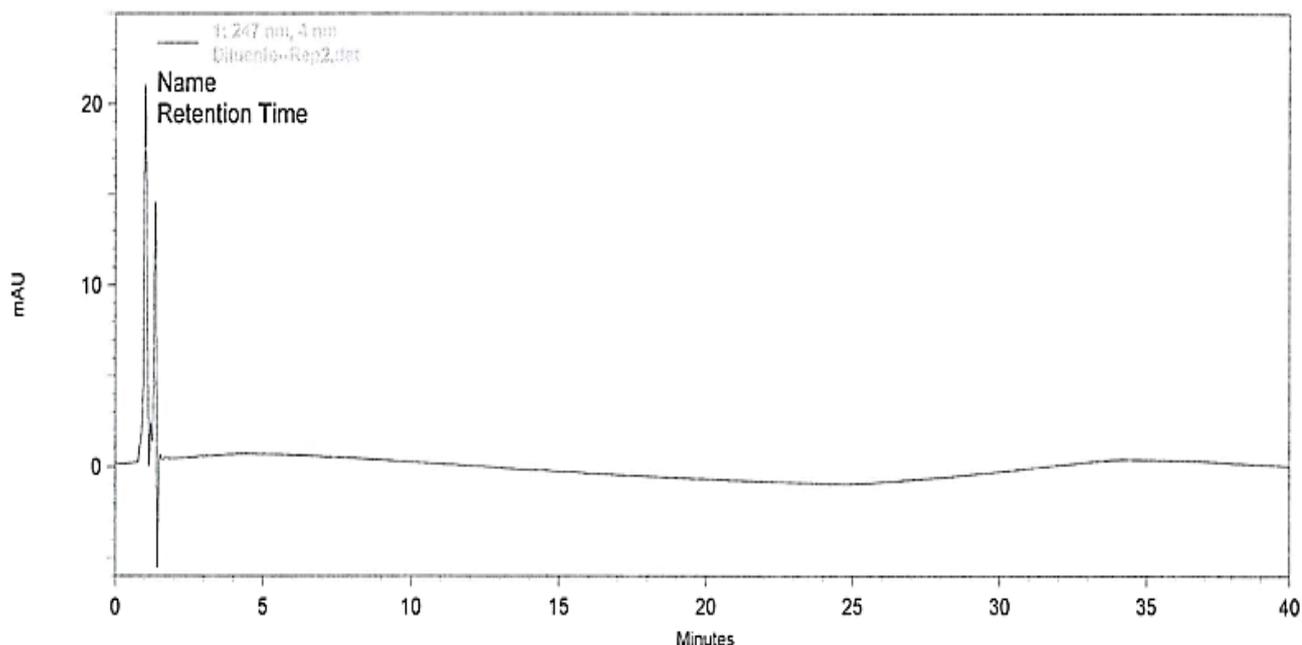


Figura 6. Cromatograma representativo da amostra diluente

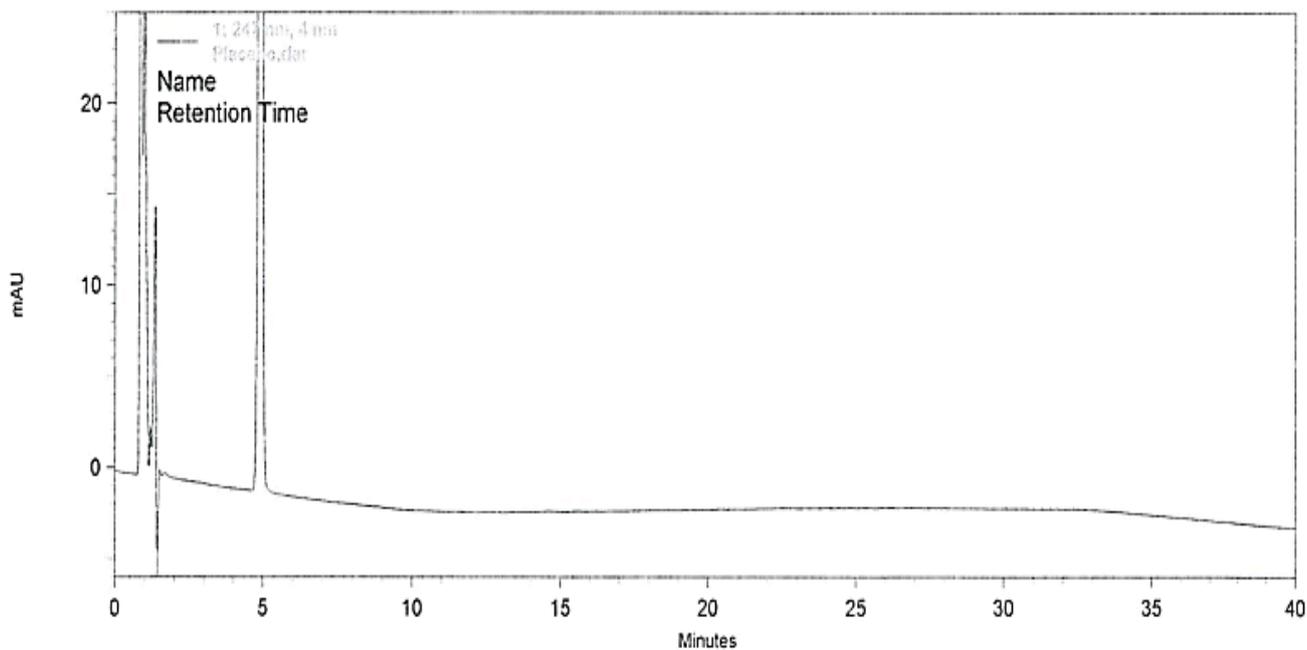


Figura 7. Cromatograma representativo do placebo

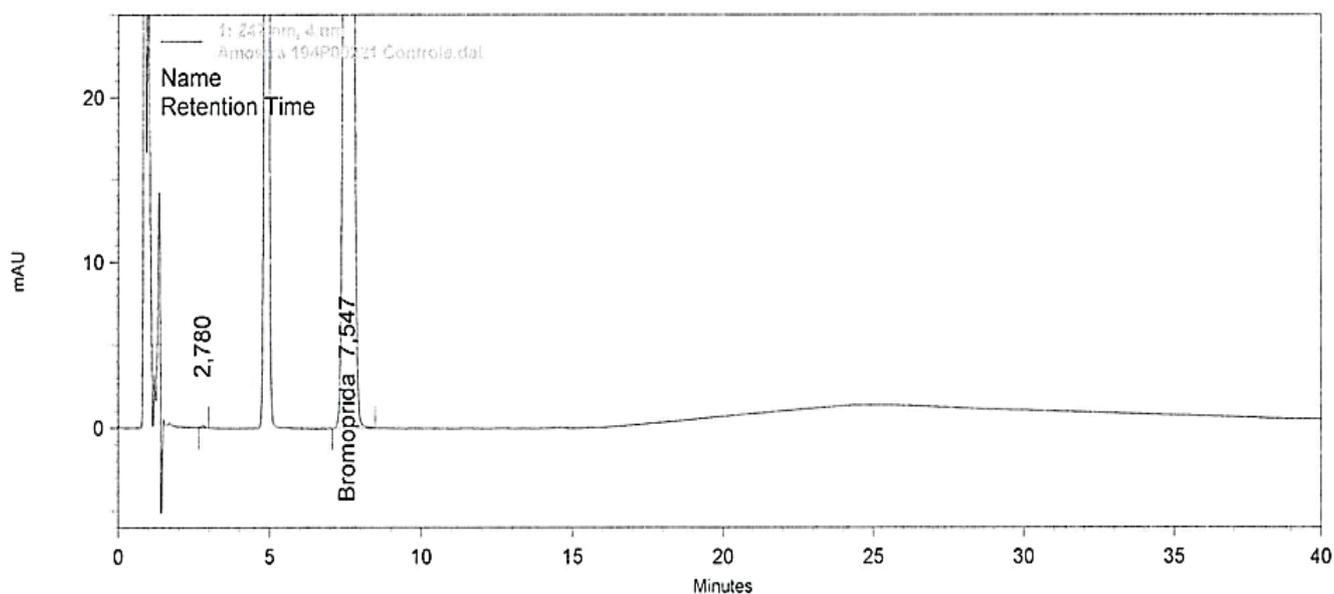


Figura 8. Cromatograma representativo de impurezas presentes na amostra de bromoprida gotas (Controle)

b. Produto exposto

i. Aspectos da amostra

O teste de fotoestabilidade de produto exposto foi proposto para avaliar o comportamento do produto acabado frente a incidência de radiação luminosa. Após finalizar o tempo de exposição das amostras sem a proteção de nenhuma

embalagem, na câmara de fotoestabilidade, observou-se alteração da coloração da solução, que sofreu variação de incolor para amarelo amarronzado. Contraposto a isso manteve as demais características de aspecto (límpida e inodora) sendo que a densidade da solução foi de 1,0140 g/mL, além de apresentar um pH de 4,70.

ii. Doseamento

Ao analisar as amostras submetidas ao teste do estudo livre de proteção por embalagem primária, observou-se uma queda no teor da bromoprida presente na formulação de 100% (atingindo a marca de 87,65% do teor declarado), que está abaixo da concentração especificada para o produto para uma concentração de 3,51 mg/mL.

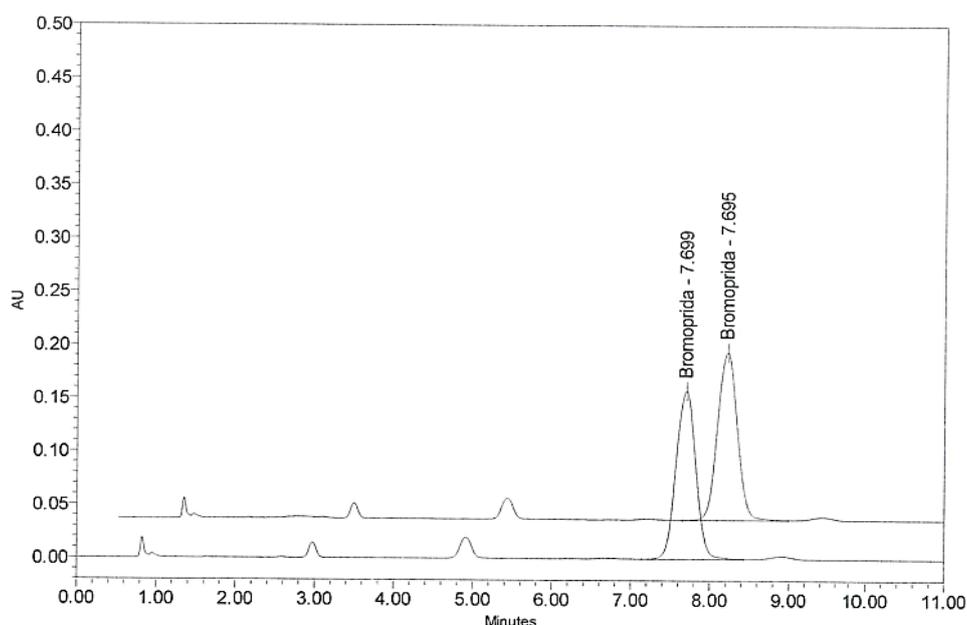


Figura 9. Cromatograma representativo de doseamento das amostras de bromoprida gotas (*Exposta*)

iii. Substâncias relacionadas

Com a diminuição da concentração do teor da bromoprida por incidência de luz, observou-se um aumento na presença de impurezas inespecíficas (Figura 10), sendo a maior delas num percentual de impureza individual em torno de 12,75%, enquanto o somatório das impurezas totais obtidas no estudo chegou a 18,81% ultrapassando os limites de quantificação preconizados pelo estudo.

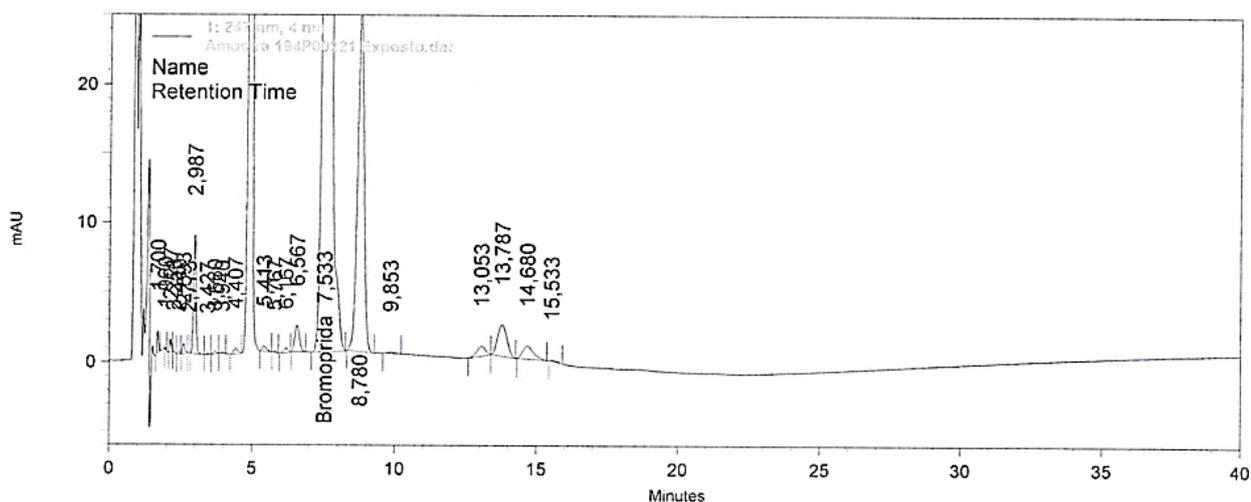


Figura 10. Cromatograma representativo de impurezas das amostras de bromoprida gotas (Exposta)

c. Produto em embalagem primária

i. Aspectos da amostra

A proposta do teste de embalagem primária, foi avaliar como o produto se comporta durante a exposição a uma energia luminosa incidente, uma vez que foi demonstrado no item 2.3 a influência da luminosidade na solução de bromoprida sem proteção. O produto exposto estava sob a proteção de um frasco fabricado no material polietileno de alta densidade de 20 mL, de coloração branca, batoque gotejador G30 de polietileno com baixa densidade e tampa de polipropileno inviolável com lacre. Após a exposição proposta pelo estudo, observou-se uma solução límpida, incolor e inodora, apresentando um pH de 4,71 e densidade de 1,0144 g/mL atendendo as especificações preconizadas.

ii. Doseamento

O produto exposto em embalagem primária, obteve uma recuperação de teor em cerca de 100,16% da bromoprida presente no produto, que é equivalente a concentração de 4,01 mg/mL no medicamento, o que demonstra a efetividade da proteção da embalagem primária, perante a exposição na incidência de luz proposta pelo estudo.

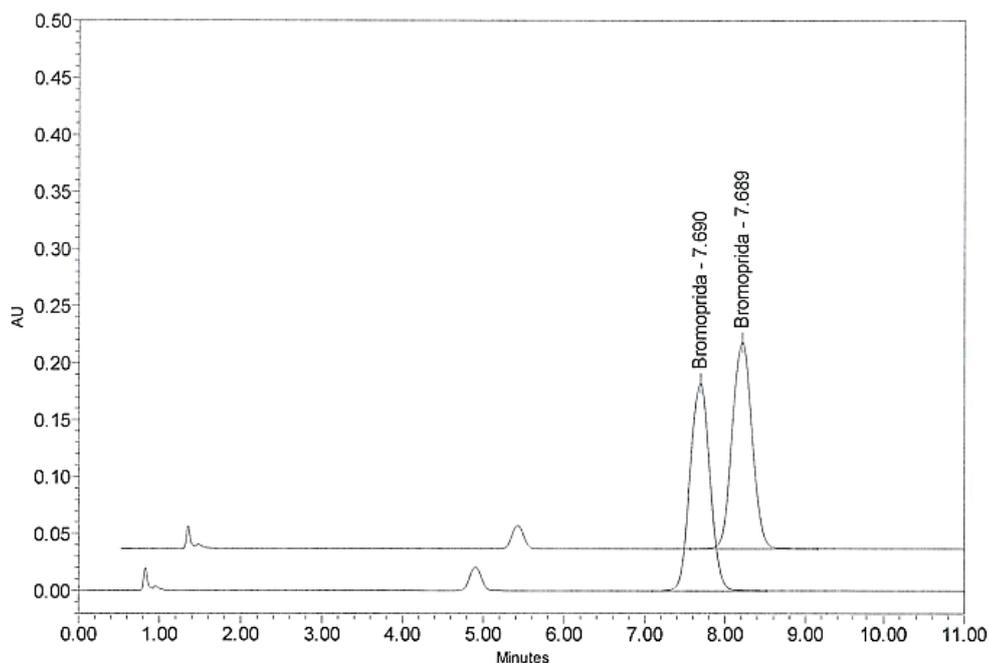


Figura 11. Cromatograma representativo de doseamento das amostras de bromoprida gotas (Embalagem Primária)

iii. Substâncias relacionadas

Durante a avaliação dos cromatogramas do produto em embalagem primária, observou-se que não houve degradação maior que o limite de quantificação proposto, a impureza identificada no cromatograma estava abaixo do limite de quantificação (LQ) e, portanto, não foi quantificada.

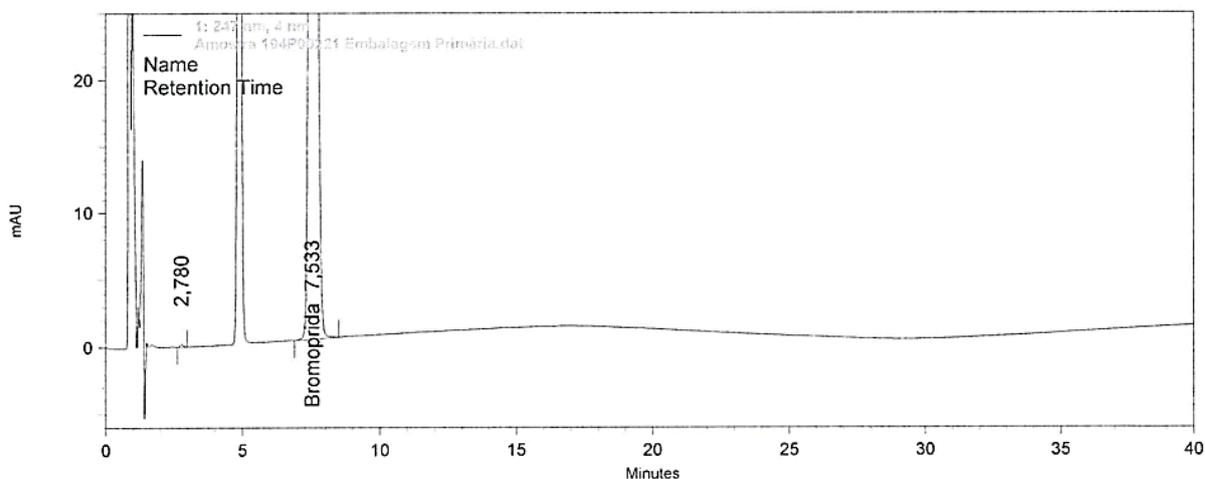


Figura 12. Cromatograma representativo de impurezas das amostras de bromoprida gotas (Embalagem primária)

Diante dos cromatogramas analisados no estudo, comparando o produto livre de invólucro, amostra controle e embalagem primária, observou-se que as características físico químicas e aspectos da bromoprida gotas em embalagem primária mantiveram-se dentro dos critérios de aceitação para liberação do produto (Tabela 1). Esses parâmetros garantiram o teor estabelecido e substâncias relacionadas abaixo do LQ, em contrapartida, a bromoprida gotas que estava livre de invólucro de proteção sofreu degradação a partir da incidência de energia radiante e apresentou LQ acima dos valores preconizados, não sendo aprovada nos critérios de aceitação para substâncias relacionadas (Tabela 1), além de sofrer alteração em suas propriedades físicas. Observou-se a eficácia da embalagem primária de material plástico opaco, que foi suficiente para a proteção do produto e que garante que o citado chegue ao consumidor em suas condições ideais.

De acordo com o Guia nº 28, versão 1, da ANVISA sobre os estudos de estabilidade, os testes podem ser estendidos para avaliar o produto sob as condições de embalagem secundária, avaliando se as mudanças ocorridas no estudo são ou não aceitáveis, sendo assim, os resultados obtidos para embalagem primária foram satisfatórios, eliminando a necessidade de extensão dos estudos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comparação das características físicas e químicas entre a amostra controle e embalagem primária, foram equivalentes, incluindo o doseamento da bromoprida na solução, em contra partida observou-se nos resultados que o produto livre de invólucro apresentou mudança de coloração e queda no teor do ativo e um aumento significativo de impurezas quando comparados a amostra controle.

As análises citadas no estudo, concluem que expor o produto final de bromoprida gotas 4,0 mg/mL livre de um invólucro de proteção a uma energia luminosa UV/Vis, levou a degradação do IFA, mostrando que a Bromoprida é uma substância fotossensível e que sofreu alteração em suas propriedades físico-químicas.

A partir do momento onde um produto demonstra sensibilidade a exposição a uma determinada incidência de luz, é necessário propor uma embalagem que seja capaz de proteger o mesmo, o que resultou no estudo de exposição do produto dentro da embalagem primária, esse invólucro foi fabricado em material plástico e opaco, de coloração branca, e por sua vez a opacidade frasco foi capaz de impedir que a luminosidade chegasse ao produto, evitando a formação de produtos de degradação, além de conservar as características físicas e químicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSANTE, Karen Mills (Ed.). **Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation**. Informa healthcare, 2011.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. Estudo de fotoestabilidade. Disponível em:<http://www.sindifar.org.br/wp-content/uploads/2013/12/sindifar.org.br__files_legislacoes_Registro%20de%20Medicamentos_fotoestabilidade.pdf> Acessado em 7 de janeiro de 2022.

ANVISA, a. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de estudos de estabilidade nº 28 versão 1, de 11 de novembro de 2019. Disponível em:<http://www.engenews.com.br/GUIA_E_1.PDF.pdf> Acessado em: 05 Jan. 2022.

ANVISA, b. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº318, de 6 de Novembro de 2019. Disponível em:<<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>> Acessado em: 16 dez. 2021.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. AMGH Editora Ltda, 2012.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. ICH topics Q1B photostability testing of new active substances and medicinal products of January 1998. Disponível em:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products-step-5_en.pdf> Acesso em: 06 Jan. 2022.

FARMACOPEIA Brasileira. 6ª edição, volume 2, IF068-00, 2019. Disponível em:<https://www.labsynth.com.br/uploads/pdf/farmacopeia_laudos-Farmacopeia%20Brasileira,%206%C2%AA%20edi%C3%A7%C3%A3o%20Volume%20II.pdf> Acesso em 31 de março de 2022.

LEITE, Flávio. Impurezas de Degradação. Scientia Chromatographica, v.1, n.2. Campinas, 2009.

MAQUILLE, Aubert; JIWAN, Jean-Louis Habib. LC–MS characterization of metoclopramide photolysis products. **Journal Of Photochemistry And Photobiology A: Chemistry**, [S.L.], v. 205, n. 2-3, p. 197-202, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2009.05.001>.

MECALOR. Manual técnico de instruções EC/0,2/AR-F. Emitido por GMZ, Rev. 03 em 04 de junho de 2012 por LRPS.

MEIRELLES, Lyghia Maria Araújo. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 4, p. 06-26, 2014.

METOCLOPRAMIDA. Química Alkano 2016. Disponível em:<<http://quimicaalkano.com/product/metoclopramida-hcl-bp/>> Acessado em: 06 de março de 2022.

Resolução da diretoria colegiada- **RDC** nº 318, de 6 de Novembro de 2019. Disponível em:<<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>> Acessado em: 18 fev. 2022.