

Flávia Costa Mendes de Paiva

**Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em
distintos materiais de embalagem primária**

Rio de Janeiro

2016

Flávia Costa Mendes de Paiva

**Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos
materiais de embalagem primária**

Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ – RJ

P142a Paiva, Flávia Costa Mendes de

Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária. / Flávia Costa Mendes de Paiva. – Rio de Janeiro, 2016.

xv, 111 f. : il. ; 30 cm.

Orientadores: Helvécio Vinícius Antunes Rocha.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2016.

Bibliografia: f. 90-98

1. Embalagem. 2. Estabilidade. 3. Captopril. 4. Comprimidos. I. Título.

CDD 615.1

Flávia Costa Mendes de Paiva

**Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos
materiais de embalagem primária**

Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Aprovada em de de .

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ
(Presidente da Banca)

Prof^a. Dr^a. Karen Medeiros Gonçalves
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof. Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Samanta Cardozo Mourão
Faculdade de Farmácia - Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação ao meu amado esposo por ter me conduzido inúmeras vezes às aulas, além de diluir minhas angústias e valorizar o mínimo que faço. À minha querida mãe, fonte de inspiração e exemplo de vida. À minha equipe de Seção de Desenvolvimento de Embalagem...esta conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

A Deus pela fé que me mantém e me possibilita trabalhar e estudar.

À minha família pelo apoio constante e incondicional, em especial meu esposo, João Martins, pelo companheirismo e por compreender que seria um período de dedicação aos estudos.

Às minhas amigas por tentarem reduzir momentos de expressiva ansiedade.

Ao Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha pelos ensinamentos, paciência, dedicação e, sem dúvidas, por exercer com total responsabilidade a função de um orientador acadêmico.

Aos colegas do Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, por fazerem parte deste projeto de forma solícita e enriquecedora, em especial, Shirley Trajano, Núbia Penning, Rubens Mesquita, Eliane Machado, Alexandre Carnevale, Livia Prado, Rafael Seiceira e Janine Boniatti.

Aos professores do curso, cujos ensinamentos me permitiram conduzir este projeto.

Aos colegas do mestrado que me impulsionaram e dividiram seus conhecimentos, Danilo Santiago, Fernanda Amorim, Gabriela Sartori, Maria Betânia Marchetti e Thiago Moraes.

Valeu a pena? Tudo vale a pena

Se a alma não é pequena.

Quem quer passar para além do Bojador

Tem que passar além da dor.

Deus ao mar o perigo e o abismo deu

Mas nele é que espelhou o céu.

(Fernando Pessoa, in Mensagem)

RESUMO

PAIVA, Flávia. *Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária*. 2016. 127f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

Os produtos farmacêuticos possuem exigências tecnológicas restritivas para o acondicionamento de medicamentos. A embalagem farmacêutica pode ser definida como um meio econômico para prover proteção, apresentação, identificação, informação e conveniência para um medicamento, desde a sua produção até a sua administração final. 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. Neste contexto, esta dissertação teve como objetivo principal avaliar a estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária, uma vez que durante estudos de estabilidade de acompanhamento deste produto foi observada uma tendência a ensaios de dissolução de segundo estágio (S2). Dessa forma, foi realizada a caracterização (IV, DSC e testes físicos) dos materiais de embalagem primária utilizados para o acondicionamento do captopril 25 mg, seguida da fabricação dos comprimidos. Assim como para a embalagem, os comprimidos de captopril de 25 mg foram também caracterizados por análise físico-química, perfil de dissolução comparativo e estudos de estabilidade, quando acondicionados em blisters de distintos laminados, *strip* de alumínio e frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno. Ao conhecer a estrutura dos materiais de embalagem e suas propriedades, foi possível concluir que embora estes materiais apresentem influência sobre o comportamento do medicamento acondicionado, a tendência de análise de segundo estágio (S2) durante os estudos de dissolução não pode ser relacionada à constituição físico-química dos materiais de embalagem primária. A caracterização aprofundada dos materiais de embalagem primária foi decisiva para compreender o comportamento do captopril 25 mg quando acondicionado em cada tipo. A prática de utilizar técnicas complementares, além das tradicionais análises físicas, deveria ser uma rotina nas indústrias farmacêuticas, com intuito de comprovar as especificações informadas pelos fornecedores e garantir a estabilidade do medicamento no material de embalagem em que foi estudado e em que foi comprovada sua qualidade, eficácia e segurança para registro do medicamento junto ao órgão regulamentador.

Palavras-chave: Embalagem. Estabilidade. Captopril. Comprimidos.

ABSTRACT

Pharmaceutical products have restrictive technological requirements for medicines packaging. The packaging for pharmaceutical products can be defined as an economical mean to provide protection, presentation, identification, information and convenience for a pharmaceutical product since the production until the final administration. It is essential to make a criteria analysis of the primary packaging, for keep the therapeutic efficacy of drug, safety of users and protect the drug from possible influence on stability. So, the main objective of the present study was the evaluation of the stability of captopril 25 mg tablets in different primary packaging materials, once during stability studies it was observed a tendency to the second-stage dissolution test (S2). Therefore, characterization was performed (IR, DSC and physical tests) of the primary packaging materials used for the packaging of captopril 25mg, followed by the manufacture of tablets. As for packaging, the tablets of captopril 25 mg were also characterized by physical-chemical analysis, comparative dissolution profile and stability studies, when packaged in blister laminate distinct, aluminum strip and amber glass bottle with lid polypropylene. Knowing the structure of the packaging materials and their properties, was concluded that though these materials show effect on the packaged product behavior, the second-stage trend analysis (S2) during the dissolution studies may be not related to the physico-chemical composition of the primary packaging material. The detailed characterization of primary packaging materials was crucial for understanding the behavior of captopril 25 mg tablets when packed in each material. The practice of using complementary techniques, beyond the traditional physical tests, should be a routine in the pharmaceutical industries, to check the specifications informed by suppliers and to ensure the stability of the product in the packaging material that was studied and in which proved its quality, efficacy and safety for drug product registration in the regulatory agency.

Keywords: Packaging. Stability. Captopril. Tablets.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
ÍNDICE DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1. Desenvolvimento de embalagens farmacêuticas	4
2.2. Materiais de embalagem utilizados na indústria farmacêutica	5
2.2.1. Os metais / materiais laminados com alumínio	6
2.2.1.1. Alumínio duro	6
2.2.1.2. Poliamida orientada (OPA)/alumínio/policloreto de vinila (PVC).....	7
2.2.1.3. Alumínio/alumínio (Alu/Alu [®] , <i>cold form foil</i> , CFC).....	7
2.2.1.4. Alumínio + polietileno	8
2.2.2. Os plásticos / materiais laminados com polímeros	8
2.2.2.1. Polietileno (PE)	8
2.2.2.2. Polipropileno (PP).....	9
2.2.2.3. Policloreto de vinila (PVC).....	10
2.2.2.4. Politereftalato de etileno (PET).....	11
2.2.2.5. Poliestireno (PS).....	11
2.2.2.6. Policloreto de vinilideno (PVDC ou PVdC)	12
2.2.2.7. PVC/Clorotrifluoretileno (CTFE)	12
2.2.2.8. Homopolímero CTFE (Aclar [®] , Morristown – NJ).....	12
2.2.2.9. Copolímeros de Olefinas Cíclicas (COCs).....	13
2.2.2.10. Comparação das propriedades dos materiais laminados e plásticos	13
2.2.3. Os vidros	15
2.2.3.1. Vidro tipo I.....	16
2.2.3.2. Vidro tipo II.....	16
2.2.3.3. Vidro tipo III	16
2.2.4. O papel.....	16
2.3. Embalagem primária	17
2.3.1. Blíster.....	17
2.3.2. Frasco.....	19
2.3.3. <i>Strip</i>	19
2.4. Estudos de estabilidade	20
2.4.1. Tipos de estudos de estabilidade.....	21
2.4.1.1. Estudo de estabilidade acelerada.....	21
2.4.1.2. Estudo de estabilidade de longa duração.....	22
2.4.1.3. Estudo de estabilidade de acompanhamento	22
2.5. Fatores que influenciam na estabilidade do medicamento	23
2.5.1. Fatores extrínsecos.....	23
2.5.1.1. Temperatura	23
2.5.1.2. Umidade	24
2.5.1.3. Luz.....	25
2.5.1.4. Gases atmosféricos	25
2.5.2. Fatores intrínsecos	25
2.5.2.1. Hidrólise	25
2.5.2.2. Oxidação.....	25
2.5.2.3. Fotólise	26
2.5.3. Interações do fármaco e do material de embalagem.....	27
2.5.3.1. Permeabilidade	27

2.5.3.2.	Cedência	29
2.5.3.3.	Sorção	29
2.5.3.4.	Reações Químicas	30
2.5.3.5.	Modificação	31
2.6.	Propriedades diferenciais dos materiais de embalagem	31
2.6.1.	Espectroscopia na região do infravermelho	32
2.6.2.	Análise térmica	32
2.6.3.	Testes físicos	33
2.7.	Captopril	33
2.7.1.	Características físico-químicas	34
2.7.2.	Farmacologia	34
2.7.3.	Farmacocinética	35
2.7.4.	Estabilidade do captopril	35
3.	OBJETIVOS	37
3.1.	Objetivo geral	37
3.2.	Objetivos específicos	37
4.	JUSTIFICATIVA	38
5.	MATERIAL E MÉTODOS	40
5.1.	Formulação	40
5.2.	Fabricação	40
5.3.	Análises físico-químicas	42
5.3.1.	Identificação	43
5.3.2.	Teor	43
5.3.3.	Uniformidade de doses unitárias (variação de conteúdo): $va \leq 15,0$	44
5.3.4.	Ensaio de pureza / Limite de dissulfeto de captoprila (máximo 3,0%)	46
5.3.5.	Teste de dissolução	46
5.3.6.	Perfil de dissolução comparativo	48
5.4.	Caracterização do material de embalagem	50
5.4.1.	Análise físico-química	50
5.4.1.1.	Testes realizados para os filmes plásticos (PVC/PVdC e PVC/PE/PVdC) ..	50
5.4.1.1.1.	Identificação	50
5.4.1.1.2.	Cor	51
5.4.1.1.3.	Gramatura total	51
5.4.1.1.4.	Espessura total	51
5.4.1.1.5.	Largura	51
5.4.1.1.6.	Diâmetro externo da bobina	52
5.4.1.1.7.	Diâmetro interno da bobina	52
5.4.1.1.8.	Tensão dimensional	52
5.4.1.1.9.	Corte	52
5.4.1.1.10.	Embobinamento	52
5.4.1.2.	Testes realizados para as amostras de alumínio + polietileno	53
5.4.1.2.1.	Gramatura total	53
5.4.1.2.2.	Gramatura do <i>primer</i>	53
5.4.1.2.3.	Gramatura do alumínio	53
5.4.1.2.4.	Gramatura do polietileno	54
5.4.1.2.5.	Espessura total	54
5.4.1.2.6.	Espessura do alumínio	54
5.4.1.2.7.	Largura	54
5.4.1.2.8.	Diâmetro externo da bobina	54
5.4.1.2.9.	Diâmetro interno da bobina	55

5.4.1.2.10.	Impressão.....	55
5.4.1.2.11.	Embobinamento.....	55
5.4.1.2.12.	Aplicação do <i>primer</i>	55
5.4.1.2.13.	Teste de desempenho do <i>primer</i>	55
5.4.1.3.	Testes realizados para as amostras de alumínio duro.....	56
5.4.1.3.1.	Gramatura total.....	56
5.4.1.3.1.1.	Gramatura do alumínio.....	56
5.4.1.3.2.	Gramatura do selo térmico e do <i>primer</i>	56
5.4.1.3.3.	Espessura total.....	56
5.4.1.3.4.	Espessura do alumínio.....	57
5.4.1.3.5.	Largura.....	57
5.4.1.3.6.	Diâmetro externo da bobina.....	57
5.4.1.3.7.	Diâmetro interno da bobina.....	57
5.4.1.3.8.	Impressão.....	57
5.4.1.3.9.	Embobinamento.....	57
5.4.1.3.10.	Aplicação do <i>primer</i>	57
5.4.1.3.11.	Teste de desempenho do <i>primer</i>	58
5.4.1.4.	Testes realizados para os frascos de vidro.....	58
5.4.1.4.1.	Material, odor e cor.....	58
5.4.1.4.2.	Volume total.....	58
5.4.1.4.3.	Dimensões do frasco.....	58
5.4.1.4.4.	Peso.....	59
5.4.1.4.5.	Resistência química.....	59
5.4.1.4.6.	Limite microbiano.....	59
5.4.1.5.	Testes realizados para as tampas de polipropileno.....	59
5.4.1.5.1.	Aspecto e acabamento.....	59
5.4.1.5.2.	Dimensões da tampa.....	60
5.4.1.5.3.	Peso.....	60
5.4.2.	Outras técnicas de identificação.....	60
5.4.2.1.	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	60
5.4.2.2.	Espectroscopia na região do infravermelho.....	61
5.5.	Embalagem	61
5.5.1.	Lotes 1, 2 e 3 – emblistagem.....	62
5.5.2.	Lote 4 – envelopamento.....	63
5.5.3.	Lote 5 – enchimento.....	64
5.6.	Caracterização da formulação	64
5.6.1.	Estudos de estabilidade.....	64
5.6.1.1.	Estudos microbiológicos.....	65
5.7.	Fluxograma geral do projeto	66
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
6.1.	Resultados das análises de caracterização dos materiais de embalagem utilizados no acondicionamento dos comprimidos de captopril 25 mg	68
6.2.	Resultados das análises físico-químicas dos comprimidos de captopril 25 mg (anterior ao processo de embalagem)	73
6.3.	Resultados da caracterização da formulação (posterior ao processo de embalagem)	77
6.4.	Discussão geral	87
7.	CONCLUSÃO	89
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
ANEXOS	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Componentes básicos de um blíster.....	18
Figura 2- Frascos de vidro âmbar.....	19
Figura 3 - <i>Strips</i> de alumínio.....	20
Figura 4 - Estrutura do captopril.....	34
Figura 5 - Reação de degradação oxidativa do captopril.....	36
Figura 6- Fluxograma básico do processo de produção dos comprimidos de captopril.	41
Figura 7- Diagrama dos pontos de coleta de amostra no misturador em “V” após mistura.....	41
Figura 8–Ilustração de uma emblistadeira.....	62
Figura 9–Ilustração de um sistema de embalagem em <i>strip</i>	63
Figura 10- Fluxograma geral do projeto.....	67
Figura 11 - Curvas de DSC dos materiais plásticos utilizados para embalagem dos comprimidos de captopril 25 mg.....	68
Figura 12 - Espectroscopia de IV do PVC/PVdC 40 g/m ²	71
Figura 13- Espectroscopia de IV do PVC/PVdC 90 g/m ²	71
Figura 14 -Espectroscopia de IV do PVC/PE/PVdC.....	72
Figura 15 - Estruturas químicas dos polímeros PVC, PVDC e PE (respectivamente nesta ordem).....	72
Figura 16- Perfil de dissolução comparativo entre o medicamento teste e o de referência (os valores correspondem à média de seis determinações e as barras representam os desvios-padrão).....	74
Figura 17 - Gráfico da quantidade de captopril dissolvida por lote (por tipo de material de embalagem) e por tempo de análise.....	84

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Principais matérias-primas empregadas na confecção de embalagens de uso farmacêutico no Brasil.....	6
Tabela 2- Comparativo entre as propriedades de barreira dos laminados e plásticos de cobertura.	14
Tabela 3- Comparação entre os principais materiais plásticos (continua).	14
Tabela 4-Tipos de Estabilidade.	21
Tabela 5- Critérios de aceitação utilizados para testes físicos dos comprimidos de captopril 25 mg.	42
Tabela 6- Critérios de aceitação para os comprimidos de captopril 25 mg comprimidos.	43
Tabela 7- Parâmetros cromatográficos utilizados na análise de captopril.....	44
Tabela 8- Parâmetros de dissolução.	47
Tabela 9- Lotes experimentais de embalagem.	62
Tabela 10 - Resultados numéricos da análise de DSC dos materiais plásticos utilizados para embalagem dos comprimidos de captopril 25 mg.	68
Tabela 11 – Resultados de padrões disponibilizados pelo fornecedor KLÖCKNER PENTAPHARM®.	69
Tabela 12- Resultados da análise dos comprimidos de captopril no tempo zero.	74
Tabela 13- Perfil de dissolução do captopril 25 mg teste, do Captosen® 25 mg (1) e do Captosen® 25 mg (2)	75
Tabela 14- Resultados de f1 e f2.	76
Tabela 15 - Eficiência de Dissolução (ED)	76
Tabela 16 - Avaliação estatística ANOVA.....	77
Tabela 17-Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 40 g/m ² e alumínio (lote 1).	78
Tabela 18- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 90 g/m ² e alumínio (lote 2).	79
Tabela 19- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio (lote 3).	80
Tabela 20- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em <i>strip</i> de alumínio (lote 4).....	81
Tabela 21- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em frasco de vidro (lote 5).	82
Tabela 22 - Quantidade de captopril dissolvida por lote (por tipo de material de embalagem) e por tempo de análise.	83
Tabela 23- Análise por cuba aos 03 meses.....	109
Tabela 24- Análise por cuba aos 06 meses.....	110
Tabela 25- Análise por cuba aos 09 meses.....	110
Tabela 26 - Análise por cuba aos 12 meses.....	111
Tabela 27 -Análise por cuba aos 18 meses.....	111

ÍNDICE DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
OMS	Organização Mundial da Saúde
S1	Primeiro estágio
S2	Segundo estágio
S3	Terceiro estágio
mg	Miligramas
°C	Grau Celsius
UR	Umidade relativa
ICH	International Conference for Harmonization
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
PVC	Policloreto de vinila
PET	Politereftalato de etileno
PP	Polipropileno
PVdC	Policloreto de vinilideno
OPA	Poliâmida orientada
Alu/Alu	Alumínio / alumínio
mm	Milímetros
PEBD	Poliétileno de baixa densidade
g	Gramas
cm ³	Centímetro cúbico
PEAD	Poliétileno de alta densidade
Kg	Quilograma
min	Minutos
PS	Poliestireno
PE	Poliétileno
COCs	Copolímeros de olefinas cíclicas
UV	Ultravioleta
a.C.	Antes de Cristo
nm	Nanômetros
pH	Potencial hidrogeniônico ou potencial de hidrogênio
MVTR	Taxa de transmissão de vapor / umidade
ECA	Enzima conversora da angiotensina
FB 5 ^a Ed	Farmacopeia Brasileira 5 ^a edição
L	Litro
N	Newton
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
µL	Micro litro

va	Variação de conteúdo
comp	Comprimido
M	Molar
rpm	Rotações por minuto
f1	Fator de diferença
f2	Fator de semelhança
ED	Eficiência de dissolução
ASC	Área sob a curva
ANOVA	Análise estatística
cm	Centímetro
M	Metro
m ²	Metro quadrado
UFC	Unidade formadora de colônia
EMB	Agar eosina azul de metileno
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
IV	Espectroscopia de infravermelho
SMA	Serviços de Métodos Analíticos
ATR	Refletância atenuada
Abs	Absorvância
T	Transmitância
max	Máximo
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
F _{crít}	Fator crítico tabelado para a estatística
F	Medida da variância atribuída aos diferentes tratamentos
α	Nível de significância tabelado
P	Probabilidade das quantidades dissolvidas das amostras
L ₁	Lote 1
L ₂	Lote 2
L ₃	Lote 3
L ₄	Lote 4
L ₅	Lote 5
estab	Estabilidade

1. INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é um dos mais competitivos e inovadores do mercado, caracterizando-se por um forte dinamismo centrado em pesquisa, desenvolvimento e redesenvolvimento de medicamentos (GRANGEIRO JÚNIOR *et al.*, 2012).

Os medicamentos são ferramentas terapêuticas essenciais à saúde, responsáveis por um aumento significativo da expectativa de vida. O aumento do consumo de medicamentos segue a tendência de envelhecimento da população, constituindo o uso simultâneo de diversos medicamentos, uma situação normal na medicina clínica contemporânea (LUDESCHER *et al.*, 2012).

Com o objetivo de racionalizar o uso dos medicamentos existentes, o Ministério da Saúde do Brasil criou uma lista de medicamentos denominada Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, que visa orientar o uso de produtos seguros, eficazes e com possibilidade de solucionar a maior parte dos problemas de saúde da população brasileira (BRASIL, 2002).

O captopril, na apresentação de 25 mg comprimidos simples, faz parte da RENAME. Inibidor da enzima conversora da angiotensina, é um medicamento utilizado no controle da hipertensão leve, moderada e grave, na forma isolada ou em associações com outras classes de anti-hipertensivos (FIOCRUZ, 2006).

A hipertensão arterial é considerada um importante problema de saúde e uma das principais causas de morbidade e mortalidade na maioria dos países desenvolvidos. Sua prevalência mundial é de aproximadamente 30%, sendo considerada um importante fator de risco para o acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca. Neste contexto, a hipertensão arterial representa um elevado custo econômico-social sobre os sistemas de saúde, famílias e sociedade como um todo (BORBA *et al.*, 2013).

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 33% dos óbitos com causas conhecidas. Essas doenças foram causa primária de hospitalização no setor público, entre 1996 e 1999, e responderam por 17% das internações de indivíduos com idade entre 40 e 59 anos, e 29% daquelas com 60 ou mais anos de idade (PASSOS; ASSIS; BARRETO, 2006).

O avanço das pesquisas científicas nas últimas décadas tem evidenciado que a segurança e eficácia clínica dos medicamentos não podem ser atribuídas exclusivamente às propriedades farmacológicas intrínsecas do fármaco. Fatores ligados às suas

propriedades físico-químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes empregados na formulação, aos materiais de embalagem primária, além do processo de fabricação, têm sido considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar a biodisponibilidade dos fármacos (HOFFMAN, 2011).

Características físico-químicas do fármaco, da formulação, dose, processo de produção e até o material de embalagem primária irão modular a biodisponibilidade, fazendo variar o tempo de dissolução e a quantidade absorvida do fármaco no organismo (MOURA; REYES, 2002).

A dissolução é uma das propriedades físicas que se apresenta descrita nas monografias dos produtos farmacêuticos e Farmacopeias como critério de aceitação em estudos de estabilidade. Muitas pesquisas relatam que a dissolução do medicamento é susceptível as mudanças durante seu armazenamento (SANGSUWAN; LOCKHART, 2005).

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

A qualidade dos medicamentos tem sido uma constante preocupação da OMS, das agências regulamentadoras e da própria indústria farmacêutica. Essa preocupação estende-se a todos os insumos e componentes, de tal modo que a embalagem primária deve apresentar-se adequada aos princípios da qualidade aplicados no âmbito das Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2010 a).

Os produtos farmacêuticos possuem exigências tecnológicas para o acondicionamento muito superiores comparativamente a qualquer outra categoria de produtos comercializados. As embalagens destinadas ao mercado farmacêutico desempenham função de grande importância, constituindo-se, muitas vezes, na principal barreira para proteção do conteúdo contra agentes externos (JAIME *et al.*, 2011).

A embalagem destinada aos medicamentos, há uma década atrás, era considerada pelas indústrias farmacêuticas como prioridade secundária, como a etapa final da fabricação. Entretanto, o papel da embalagem na vida de uma preparação farmacêutica sofreu mudanças. Atualmente, a seleção da embalagem inicia-se com a determinação das características físicas e químicas do produto e das suas necessidades

de proteção. O material de embalagem selecionado deve proteger a preparação das condições ambientais, não reagir com o produto, não conferir sabor ou odor ao produto, não ser tóxico e ser adaptável ao equipamento de embalagem em velocidade elevada (NÓBREGA *et al.*, 2006).

A embalagem para produtos farmacêuticos pode ser definida como um meio econômico para prover proteção, apresentação, identificação, informação e conveniência para um produto farmacêutico, desde a sua produção até a sua administração final (JAIME *et al.*, 2011).

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 (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Somando-se ao disposto acima, este trabalho apresenta uma investigação, através de estudos de estabilidade, sobre o comportamento do medicamento captopril 25mg comprimidos quando acondicionado em distintos materiais de embalagem primária, uma vez que testes atuais de estabilidade de acompanhamento do produto captopril 25mg comprimidos apresentam em um primeiro estágio (S1) os resultados referentes à dissolução abaixo do especificado pela Farmacopeia Brasileira, nas condições de $(30 \pm 2) ^\circ\text{C} / (75 \pm 5)\% \text{ UR}$, após o período de três meses. Com esta tendência a ensaios de dissolução de segundo estágio (S2), faz-se necessário avaliar de forma criteriosa se as possíveis causas do problema descrito apresentam correlação com o material de embalagem primária utilizado.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Desenvolvimento de embalagens farmacêuticas

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apresenta como finalidade institucional promover a proteção da saúde, por intermédio do controle sanitário da produção e comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionadas (BRASIL, 1999).

Dentre os produtos submetidos à vigilância sanitária, os medicamentos, definidos como produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, apresentam grande relevância na proteção e manutenção da saúde (BRASIL, 1977).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF, RDC ANVISA N.º 17, 2010) são aplicáveis a todos os processos e operações envolvidos na fabricação dos medicamentos, e o cumprimento destas práticas apresenta-se primeiramente voltado para a redução de riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma entidade farmacêutica (ALENCAR *et al.*, 2005).

O desenvolvimento de medicamentos compreende a busca por novos fármacos ou a otimização de substâncias já conhecidas e, basicamente, se inicia com a identificação da formulação, definição da embalagem primária, fabricação e avaliação do produto final através de estudos de estabilidade (AMBROSIO, 2002).

A estreita relação entre a formulação farmacêutica e o material de embalagem primária é de grande preocupação para as indústrias farmacêuticas, uma vez que embalagens imperfeitas podem comprometer a formulação, mesmo tratando-se de uma fórmula estável. Consequentemente, é essencial que a escolha dos materiais de embalagem primária para cada formulação seja realizada diante de uma avaliação criteriosa do efeito destes materiais para a estabilidade do produto. Isto pode ser realizado testando diferentes materiais e verificando a proteção que conferem ao produto durante o armazenamento sob diferentes condições controladas de temperatura, umidade e luz (AMBROSIO, 2002).

A demanda por embalagens farmacêuticas vem aumentando à medida que os laboratórios reconhecem a embalagem como meio de proteger e promover os seus

produtos, aumentar a adesão do paciente e de se adequar às novas exigências das agências regulamentadoras (PILCHIK, 2000).

A execução adequada do projeto de desenvolvimento de embalagens e o aprimoramento destes materiais pode proporcionar melhorias de desempenho, redução de custo e aumento das opções para novos produtos e embalagens. As embalagens podem se desenvolver com o uso de novos materiais, formas, tamanhos, funções, entre outras características, sendo atualmente um componente fundamental de todos os produtos fabricados e comercializados (ROMANO, 1997; SILVA; LEITE, 2010).

Segundo Moura e Banzato (1997), “embalagem é uma função técnico-econômica, com o objetivo de proteger e distribuir os produtos ao menor custo possível, além de promover as vendas, e, conseqüentemente, aumentar os lucros. A embalagem é, por isso, uma consequência da integração de arte e ciência, que exige conhecimentos de resistência de materiais, fluxogramas, logística, fabricação, movimentação de materiais, *design*, cromatografia¹ e mercado, além de elevada dose de bom senso e criatividade”.

Negrão e Camargo (2008) definem a embalagem como um sistema, o qual possui funções técnicas e comerciais e tem por objetivo acondicionar, proteger (desde o processo de fabricação até o consumo), identificar, informar, promover e vender um produto.

2.2. Materiais de embalagem utilizados na indústria farmacêutica

O material de embalagem de uso farmacêutico é o invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinada a envasar, proteger, os medicamentos, os insumos farmacêuticos, os cosméticos, os saneantes e outros produtos. Podem ser classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto (BRASIL, 2010 a).

As matérias-primas das embalagens irão definir a tecnologia a utilizar, os custos, a estrutura e a finalidade do uso. De acordo com Mestriner (2002), as matérias-primas expostas na Tabela 1 são as mais utilizadas na produção de embalagens no Brasil.

¹ O termo cromatografia foi utilizado pelo autor para referir-se ao estudo de composição das cores.

Tabela 1- Principais matérias-primas empregadas na confecção de embalagens de uso farmacêutico no Brasil.

Tipos de materiais empregados e exemplos	
Celulose	Papel, cartão, papelão
Plástico	Polietileno, polipropileno, policloreto de vinila, politereftalato de etileno
Metais	Alumínio
Vidros	Garrafas, frascos e potes

Fonte: Mestriner (2002).

Das matérias-primas utilizadas na fabricação das embalagens primárias, destacam-se os metais, os plásticos e os vidros. Nos próximos itens, serão descritos aspectos específicos de cada um destes tipos principais de embalagem.

2.2.1. Os metais / materiais laminados com alumínio

O metal é o material que representa o maior e o melhor número de vantagens, entre suas múltiplas utilidades. As embalagens com a presença de metais em sua constituição oferecem: alta resistência a impactos e violações; estabilidade térmica; hermeticidade; mínima interação química com os medicamentos acondicionados; alta preservação dos medicamentos; versatilidade e possibilidade de impressão (MARQUARDT, 2006).

Dentre os metais, o alumínio é o material que se destaca para utilização em embalagens farmacêuticas. Materiais de embalagem laminados com alumínio utilizados para composição de embalagens primárias podem ser avaliados nos itens seguintes.

2.2.1.1. Alumínio duro

Utilizado como material de cobertura no blíster, o alumínio convencional com espessura de 0,020 mm ou 0,025 mm (ACG-PHARMAPACK) garante a preservação das características do medicamento, oferecendo barreira à umidade, oxigênio e luz, atendendo rigorosas normas dos órgãos que regem este mercado (PILCHIK, 2000).

As películas de cobertura, basicamente, são constituídas de alumínio revestido por uma laca de vedação térmica, que permitirá a selagem desta película com os materiais poliméricos moldáveis. Estas lacas são baseadas em diferentes polímeros,

como o policloreto de vinila, acetato de vinila, acrilatos ou metacrilatos (MUHLFELD *et al.*, 2010).

2.2.1.2. Poliamida orientada (OPA)/alumínio/policloreto de vinila (PVC)

Com uma estrutura laminada formada por poliamida orientada (OPA) de espessura 0,025 mm, alumínio 0,045 mm e policloreto de vinila (PVC) 0,060 mm (ACG-PHARMAPACK) é possível eliminar quase completamente a permeabilidade ao vapor de água. E a grande proporção de alumínio nesta estrutura torna o material viável à reciclagem. A fim de atender as normas ambientais, grandes esforços têm sido realizados para substituir o policloreto de vinila (PVC) por polipropileno (PP) neste laminado. Seu custo por metro quadrado pode-se comparar com um laminado de policloreto de vinila/ policloreto de vinilideno (PVC/PVdC). No entanto, como essa estrutura OPA/alumínio/PVC é moldada a frio, faz-se necessário maior consumo de material que a termomoldagem, para acondicionar a mesma quantidade de produto (PILCHIK, 2000).

A película exterior, OPA, é essencial para otimizar a resistência do alumínio à quebra, o que é necessário para adequada formação das cavidades do blíster. Já a película mais interna, o material de selagem, o PVC, é laminado para se obter uma capacidade de vedação (MUHLFELD *et al.*, 2012).

2.2.1.3. Alumínio/alumínio (Alu/Alu[®], *cold form foil*, CFC)

Laminados alumínio/alumínio são altamente empregados para produtos particularmente sensíveis à umidade, ao oxigênio e/ou à luz, já que esta configuração é o único material que oferece 100% de barreira a estes fatores. Neste sistema tem-se uma laminação de filme plástico PVC com 0,060 mm de espessura, alumínio 0,045 mm e um filme externo de *nylon* (poliamidas) 0,025 mm (ACG-PHARMAPACK). Ao contrário dos blísteres contendo material plástico, estes não são moldados a quente, mas transformados no formato desejado por pressão a frio (PILCHIK, 2000).

2.2.1.4. Alumínio + polietileno

É uma liga de alumínio com espessura de 0,027 a 0,033 mm e polietileno de baixa densidade (PEBD) com 20 a 25 g/m² (ACG-PHARMAPACK), especialmente desenvolvida para resistir a deformações sem ocasionar o rompimento da estrutura. Apresenta benefícios quanto ao rendimento e produtividade, devido à menor temperatura utilizada para fusão e selagem do *strip* de alumínio. Mantém as características do medicamento pela ausência de microfuros na estrutura e pela utilização de menor temperatura de selagem (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

2.2.2. Os plásticos / materiais laminados com polímeros

Os plásticos vêm sofrendo influências revolucionárias desde sua aparição e nos últimos 60 anos aumentaram consideravelmente a sua utilização. A virtude do plástico está intimamente relacionada ao seu poder modelador, permitindo formas e angulações que nenhum outro material proporciona, é moderno, isolante acústico e elétrico, embalam múltiplos produtos, como sólidos, líquidos e gases (MARQUARDT, 2006).

De acordo com Marquardt (2006) os plásticos apresentam características gerais, e estas devem ser conhecidas para o desenvolvimento de embalagens; são elas: baixa densidade, devido ao seu baixo peso, estes materiais possuem vantagens tanto no custo original como no transporte e armazenamento; flexibilidade, suportam grande força sem alterar sua forma; baixa condutividade térmica, alto coeficiente de isolamento térmico; resistência à corrosão, são altamente resistentes a umidade, oxigênio, soluções salinas, além disso, alguns plásticos possuem alta resistência a solventes orgânicos; resistência ao impacto; propriedades ópticas, os plásticos podem ser transparentes, translúcidos ou opacos; higiênicos, por sua hermeticidade; oferecem segurança ao usuário.

Há diversos tipos de plásticos utilizados para fabricação de embalagem primária, sendo que os principais serão abordados a seguir.

2.2.2.1. Polietileno (PE)

O polietileno de alta densidade (PEAD) é um material muito utilizado pela indústria farmacêutica para recipientes. Oferece barreira adequada contra umidade, porém se apresenta pouco eficaz contra o oxigênio. A densidade do polietileno, que

varia entre 0,91 e 0,96 g/cm³, determina as quatro características físicas básicas de um recipiente moldado por sopro: dureza, transmissão de vapor, resistência à fissura e transparência ou opacidade. À medida que a densidade aumenta, o material torna-se mais duro, apresenta uma distorção e uma temperatura de fusão superiores, tornando-se menos permeável aos gases e vapores, e menos resistente a fissuras. A estrutura molecular do material de alta densidade é praticamente a mesma do de baixa densidade, apresentando maior diferença no número reduzido de ramificações laterais que o primeiro apresenta (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Os aditivos antiestáticos são frequentemente usados em polietilenos destinados a frascos, a fim de minimizar a acumulação de partículas existentes no ar sobre a superfície do frasco, durante o manuseio e armazenagem. Estes aditivos antiestáticos são normalmente polietilenoglicóis ou amidas de cadeia longa e são usados em polietileno de alta densidade em concentrações da ordem dos 0,1 a 0,2% (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

O polietileno de baixa densidade (PEBD) é indicado para a fabricação de embalagens que durante o seu uso serão submetidas a compressões para a administração do medicamento, por apresentar maior flexibilidade e menor tendência ao *stress cracking*, ou seja, a fissuras da embalagem devido à combinação química e tensão (JAIME *et al.*, 2014).

O PEAD, por ser um material mais cristalino, apresenta maior rigidez, resistência mecânica e propriedade de barreira ao vapor d'água quando comparado ao PEBD. Desta forma, quando existe a necessidade de uma maior barreira à umidade, a indústria farmacêutica prioriza a utilização do PEAD, e quando é preciso que o material de embalagem apresente flexibilidade para a administração do medicamento utiliza-se o PEBD associado ao PEAD (JAIME *et al.*, 2014).

2.2.2.2. Polipropileno (PP)

O polipropileno (PP) é utilizado por apresentar muitas das propriedades encontradas no polietileno. Porém, o polipropileno não apresenta fissuras em qualquer circunstância, com exceção da adição de solventes aromáticos ou halogenados que podem o amolecer. Este polímero apresenta resistência a ácidos fortes, bases e materiais orgânicos. O seu ponto de fusão elevado torna-se adequado a embalagens que tenham que ser submetidas a temperaturas elevadas, como para produtos esterilizáveis. A falta

de transparência apresenta-se como desvantagem, embora possa ser minimizada com a produção de paredes finas (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

O PP constitui uma barreira eficiente a gases e vapores. Sua permeabilidade é equivalente ou ligeiramente superior à do PEAD ou do PEBD. Uma das maiores desvantagens do polipropileno é o fato deste apresentar-se quebradiço a baixas temperaturas. Na sua forma mais pura é bastante frágil a 18°C e deve ser misturado com polietileno ou outro material que aumente a resistência ao impacto, necessária à embalagem (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Existe uma tendência crescente para o uso do PP como material de suporte para blíster dada a sua fácil reciclagem, não liberação de toxinas durante incineração e suas boas propriedades de barreira à umidade, comparável à estrutura PVC/PVdC. Entretanto, o uso do PP tem suas dificuldades: a temperatura de termomoldagem e o subsequente processo de resfriamento do PP devem ser controlados com precisão; maior rigidez que o PVC; instabilidade térmica e suscetibilidade de contração após processo; além de difícil manuseio em emblistadoras (PILCHIK, 2000).

Dentre os materiais de embalagem primária em PP utilizados para produtos farmacêuticos, pode-se destacar: tampa, seringa, válvula de aerossol e frasco.

2.2.2.3. Policloreto de vinila (PVC)

As embalagens de PVC se destacam entre os materiais plásticos, devido à extensa versatilidade deste material. Dependendo do seu processamento (moldagem) pode se apresentar como material flexível ou como um produto rígido (PERRY, 1986).

É o segundo termoplástico mais consumido mundialmente, com uma demanda de resina superior a 35 milhões de toneladas no ano de 2005, sendo a capacidade de produção desta resina de aproximadamente 36 milhões de toneladas ao ano. Uma vez que a resina de PVC é atóxica e inerte, a partir dela é possível fabricar filmes e laminados para produção de embalagens primárias para medicamentos (RODOLFO JR; NUNES; ORMANJI, 2006).

O filme moldável de PVC rígido, praticamente isento de agentes amolecedores, é um material transparente, exhibe 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 de água e baixo custo. Estas propriedades fazem do PVC rígido o material mais escolhido para

embalagens em blíster. A espessura do filme rígido de PVC usado pelas indústrias farmacêuticas varia de 0,22 a 0,28 mm (KLÖCKNER PENTAPHARM®). O grau de proteção contra a permeabilidade ao vapor de água oferecido pela embalagem depende da espessura da parede da cavidade do PVC e da integridade da selagem. O uso do PVC tem atraído muitas críticas devido à liberação de toxinas durante sua combustão (emissão de hidrocloreto e dioxinas altamente tóxicas), fato que tem levado à sua substituição pelo PP para embalagens em blíster. O politereftalato de etileno (PET) e poliestireno (PS) podem substituir o PVC, entretanto a alta permeabilidade ao vapor de água comparada à do PVC restringe o uso desses materiais (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

Os frascos de PVC não apresentam algumas das desvantagens do polietileno. Podem ser produzidos com transparência, proporcionam uma barreira adequada ao oxigênio e apresentam uma maior dureza. O PVC é usado frequentemente em sua forma pura, uma vez que se trata de um material de baixo custo e facilmente processável. Não deve, no entanto, ser sobre aquecido pois começa a degradar-se a 260°C e seus produtos de degradação são corrosivos (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

2.2.2.4. Politereftalato de etileno (PET)

Conhecido por PET, o politereftalato de etileno é um polímero de condensação típico. Embora seja utilizado como filme de embalagem desde os anos 50 o seu uso aumentou em particular na fabricação de frascos plásticos. Sua elevada resistência ao impacto e eficaz barreira aos gases e aromas torna-o um material atrativo (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

O PET é outro material que pode substituir o PVC; entretanto, a elevada permeabilidade ao vapor de água, comparada àquela do PVC, evita seu uso universal. O PET revestido com PVdC pode oferecer a mesma barreira ao vapor de água que o PVC (PILCHIK, 2000).

2.2.2.5. Poliestireno (PS)

Compatível com a termomoldagem, o poliestireno apresenta alta permeabilidade ao vapor de água, o que o torna inadequado para uso em blísteres com propósito farmacêutico (PILCHIK, 2000).

2.2.2.6. Policloreto de vinilideno (PVDC ou PVdC)

Revestido com PVC, o PVdC desempenha papel crítico nas embalagens em blíster, como laminação, reduzindo 5 a 10 vezes a permeabilidade do PVC ao oxigênio e à umidade. Este filme apresenta 0,25 mm de espessura de PVC e PVdC com gramatura que varia de 40 a 120 g/m² (KLÖCKNER PENTAPHARM®). O revestimento é aplicado em um dos lados e geralmente o PVdC fica em contato com o produto e o material de verso. Também pode ser laminado com PVC e PE, formando o filme PVC/PE/PVdC, em que o PVC apresenta 0,25 mm de espessura, o PE 0,025 mm e o PVdC com gramatura de 40 a 120 g/m² (KLÖCKNER PENTAPHARM®; PILCHIK, 2000).

2.2.2.7. PVC/Clorotrifluoretileno (CTFE)

Os filmes de PVC e CTFE apresentam baixa permeabilidade ao vapor de água, quando comparados à permeabilidade do PVC. Entretanto, os cuidados ambientais ligados ao PVC também se aplicam a estes filmes (PILCHIK, 2000).

2.2.2.8. Homopolímero CTFE (Aclar®, Morristown – NJ)

O homopolímero CTFE (Aclar®UltRx 3000) é facilmente termomoldado e oferece a mais alta barreira à umidade dentre os filmes transparentes. Vários produtos Aclar® permitem o uso abrangente das embalagens em blíster, transparentes ou escurecidas, exibindo propriedades de barreira próximas às aquelas – quase perfeitas – oferecidas pelo alumínio (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

Este filme, quando se encontra em duas camadas, pode conter o PVC com espessura de 0,25 mm e Aclar® com espessura de 0,015 mm a 0,076 mm. O revestimento é aplicado em um dos lados e geralmente o Aclar® fica em contato com o produto e o material de verso. Também pode ser laminado em três camadas, com PVC e PE, formando o filme PVC/PE/Aclar®, em que o PVC pode apresentar 0,25 mm de espessura, o PE 0,05 mm e o Aclar® 0,038 mm (KLÖCKNER PENTAPHARM®).

2.2.2.9. Copolímeros de Olefinas Cíclicas (COCs)

Os copolímeros de olefinas cíclicas fazem parte da família das olefinas que incluem PE e PP. Oferecem excelente transparência, alta rigidez, boa termoformabilidade e compatibilidade com ferramentas padrão de termoformação e revestimentos e coberturas tradicionais. Os COCs incluem ainda elevada barreira ao vapor de água (cerca de 10 vezes a do PVC e mais que o dobro do PVdC revestido de PVC), excelente biocompatibilidade, alta transmissão de luz, boa resistência química, entretanto são incompatíveis com hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos e certas gorduras e óleos. A baixa densidade ($1,02 \text{ g/cm}^3$ versus $1,4 \text{ g/cm}^3$ do PVC) significa maior rendimento por metro e menor custo potencial (KLÖCKNER PENTAPHARM®; RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

Laminados PVC-COC-PVC estão disponíveis, bem como COC revestido com PVdC para aplicações que necessitam de alta barreira ao oxigênio e vapor de água. Estruturas de olefinas como PP-COC-PP despertam interesse para empresas que procuram eliminar materiais com base em halogênios, como o PVC e PVdC, prejudiciais ao meio ambiente (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

Outros filmes de poliolefinas coextrudidas são também utilizados em bolsas para administração de nutrição parenteral, antibióticos e medicamentos para irrigação, por serem filmes quimicamente inertes, que oferecem alta resistência à lixiviação e baixa taxa de extraíveis, atribuível em parte a ausência de cloro e de plastificantes em sua composição. O filme em multicamada fornece a flexibilidade do PVC com metade do peso, e a baixa transmissão de vapor de água pode eliminar a necessidade de um invólucro secundário. Esterilizável a $121 \text{ }^\circ\text{C}$, a película também é compatível e resistente a temperaturas de congelamento (FORCÍNIO, 2001).

2.2.2.10. Comparação das propriedades dos materiais laminados e plásticos

Segundo Croce, Fischer e Thomas (1986), as propriedades de barreira dos laminados podem ser analisadas através dos parâmetros estabelecidos na Tabela 2. A comparação entre os principais materiais plásticos, principalmente para utilização em frascos dedicados ao acondicionamento de medicamentos, pode ser verificada através da Tabela 3.

Tabela 2- Comparativo entre as propriedades de barreira dos laminados e plásticos.

Material (espessura em mm)	Transmissão de oxigênio ⁱ	Transmissão de vapor de água ⁱⁱ
0,015 Aclar/ 0,050 PE / 0,25 PVC	1,0	0,034
0,015 Aclar/0,25 PVC	1,1	0,035
0,050 PE / 0,25 PVC	1,3	0,170
0,25 PVC	1,9	0,330
0,050 PE/ 0,16 PVC	2,6	0,200
0,16 PVC	2,7	0,520
0,010 Poliamida	25,0	19,000

Fonte: CROCE; FISCHER; THOMAS (1986).

ⁱcm³/24 horas/25 centímetros quadrados a 25 °C, 50% UR / ⁱⁱg/24 horas/25 centímetros quadrados a 35 °C, 90% UR

Tabela 3- Comparação entre os principais materiais plásticos (continua).

Propriedades	Polietileno de baixa densidade	Polietileno de alta densidade	Polipropileno	Poliestireno	Policloreto de vinila
Densidade da resina (g/cm³)	0,91 – 0,925	0,95 – 0,96	0,89 – 0,91	1,0 – 1,1	1,2 – 1,4
Transparência	Pouco transparente	Pouco translúcido	Transparente	Transparente	Transparente
Absorção de água	Baixa	Baixa	Baixa	Moderada a elevada	Reduzida ⁱ
Permeabilidade ao vapor de água	Reduzida	Muito reduzida	Muito reduzida	Elevada	Moderada a reduzida
Permeabilidade ao oxigênio	Elevada	Moderada a elevada	Moderada a elevada	Elevada	Reduzida
Permeabilidade ao CO₂	Elevada	Moderada a elevada	Moderada a elevada	Elevada	Reduzida
Resistência a ácidos	Suficiente a muito adequada	Suficiente a muito adequada	Suficiente a muito adequada	Suficiente a adequada	Muito adequada
Resistência aos álcoois	Adequada	Adequada	Adequada	Pobre	Muito adequada
Resistência a bases	Adequada	Adequada	Muito adequada	Adequada	Adequada
Resistência à parafina líquida	Reduzida	Suficiente	Suficiente	Suficiente	Adequada
Resistência a solventes	Adequada	Adequada	Adequada	Reduzida	Suficiente
Resistência ao calor	Reduzida	Suficiente	Adequada	Suficiente	Suficiente a reduzida
Resistência ao frio	Excelente	Excelente	Reduzida a suficiente	Reduzida	Muito reduzida
Resistência à radiação solar	Suficiente	Suficiente	Suficiente	Suficiente a reduzida	Adequada
Resistência à umidade elevada	Excelente	Excelente	Excelente	Excelente	Excelente
Rigidez	Reduzida	Moderada	Moderada a elevada	Moderada a elevada	Moderada a elevada

Fonte: CROCE; FISCHER; THOMAS, (1986, p.1204 e 1205).

ⁱConsidera-se reduzida acima da condição classificada como baixa.

Tabela 3- Comparação entre os principais materiais plásticos (continuação e conclusão).

Propriedades	Polietileno de baixa densidade	Polietileno de alta densidade	Polipropileno	Poliestireno	Policloreto de vinila
Resistência ao impacto	Excelente	Adequada	Reduzida a adequada	Reduzida a adequada	Suficiente a excelente
Custo	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Moderado
Utilização típica	Cosméticos e produtos de uso pessoal	Detergente, produtos para limpeza, fármacos e cosméticos	Fármacos, cosméticos e xaropes.	Fármacos secos, pomadas hidrocarbonadas	Xampu, óleos de banho, detergentes e ceras

Fonte: CROCE; FISCHER; THOMAS, (1986, p.1204 e 1205).

2.2.3. Os vidros

O vidro possui inúmeras qualidades que auxiliam ainda mais no desenvolvimento de novas formas de uso e aplicações. Alguns dos seus principais atributos são: pode ser reciclado infinitamente, sem perda de qualidade ou pureza; higiênico: o vidro é fabricado com elementos naturais, protegendo os produtos e, em alguns casos, dispensando a utilização de conservantes; inerte: não reage quimicamente (na maioria dos casos); impermeável: por não ser poroso funciona como uma barreira contra agentes externos; resistente a mudanças de temperatura, cargas verticais e umidade; transparente: é possível visualizar o produto acondicionado; dinâmico: permite combinações, novos *designs*; versátil e prático (CAMILO, 2009).

Os recipientes de vidro para fármaco encontram-se disponíveis normalmente na cor âmbar ou incolor. Ou para fins decorativos em diversas cores. No entanto, apenas o vidro âmbar e o vermelho são eficazes na proteção do medicamento dos efeitos da luz, por eliminarem os raios ultravioleta prejudiciais. As especificações farmacopeicas requerem que o vidro confira proteção contra radiações com comprimento de onda entre 290 a 450 nm (Farmacopeia Americana). O vidro âmbar apresenta esta funcionalidade; no entanto, por apresentar óxido de ferro, oferece o risco deste componente migrar para o produto acondicionado. Desta forma, se o medicamento apresentar uma composição susceptível a reações químicas catalisadas pelo ferro, o vidro âmbar não deve ser usado no acondicionamento (ALVES *et al.*, 2008).

Os vidros para uso farmacêutico podem variar em tipo I - vidro borossilicato, tipo II – vidro sódico-cálcico tratado, e tipo III – vidro sódico-cálcico normal, de acordo com sua composição (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

2.2.3.1. Vidro tipo I

O vidro tipo I apresenta-se como material neutro do tipo borossilicato, não alcalino, de alta resistência térmica, mecânica e hidrolítica, constituído basicamente de sílica, óxido de boro e de sódio. É destinado ao acondicionamento de medicamentos para aplicações intravasculares (ABNT, 2010).

2.2.3.2. Vidro tipo II

O vidro tipo II é um material alcalino do tipo sódico-cálcico, que se constitui como a principal classe de vidros utilizados para a fabricação de embalagens, de resistência hidrolítica elevada, resultante do tratamento apropriado da superfície interna do vidro tipo III. Destinado ao acondicionamento de soluções de uso parenteral, neutras e ácidas, que não tenham seu pH alterado. Os elementos básicos que compõe o vidro tipo II são a sílica e os óxidos de sódio e de cálcio (ABNT, 2010).

2.2.3.3. Vidro tipo III

O vidro tipo III é alcalino do tipo sódico-cálcico, de resistência hidrolítica média, porém com boa resistência mecânica, sem qualquer tratamento superficial. Destinado ao acondicionamento de soluções para uso tópico e oral, podendo ser utilizado para soluções parenterais, quando aprovado através de estudos de estabilidade (ABNT, 2010).

Para a fabricação das embalagens, a indústria em geral utiliza uma variedade de materiais que segue a seguinte proporção: 37% plástico; 33% papel e papelão; 21% metal; 7% vidro e 2% madeira. Na indústria farmacêutica, entretanto, o vidro continua sendo um material muito utilizado e é considerado a mais nobre das embalagens por ser mais resistente e intransponível aos gases (GOMES; SOUZA, 2006).

2.2.4. O papel

O papel é um material utilizado principalmente nas embalagens secundárias e bulas de medicamentos. Como embalagem primária, para o acondicionamento de

produtos sólidos muito estáveis, a indústria farmacêutica pode utilizar o papel junto a materiais poliméricos, como laminados (seja com PVC, PE ou até mesmo com alumínio) (GOMES; SOUZA, 2006).

2.3. Embalagem primária

A embalagem primária é considerada como o material de embalagem farmacêutico, que se encontra em contato intimamente direto com matérias-primas farmacêuticas, ou com qualquer produto medicamentoso (BRASIL, 2010 a).

A ampla diversidade dos materiais de acondicionamento e embalagem disponíveis no mercado têm permitido a manutenção da integridade dos diferentes componentes das formulações farmacêuticas, garantindo prioritariamente a estabilidade do fármaco durante todo período de estocagem, isolando o produto final dos fatores externos que podem alterar sua conservação (CAVALCANTI; CICERI, 2002).

Não deve haver qualquer interação entre o material de embalagem primária e o seu conteúdo capaz de alterar a concentração, a qualidade ou a pureza do produto acondicionado. Como materiais de embalagem primária disponíveis para o mercado farmacêutico, apresentam-se as seguintes variedades: ampola, bisnaga, blíster, bolsa, envelope, flaconete, frasco, pote, seringa, *strip* e tubo, dentre outros (BRASIL, 2010 a).

Dentre as variedades de embalagens primárias, pode-se destacar os mais utilizados para as formas farmacêuticas sólidas:

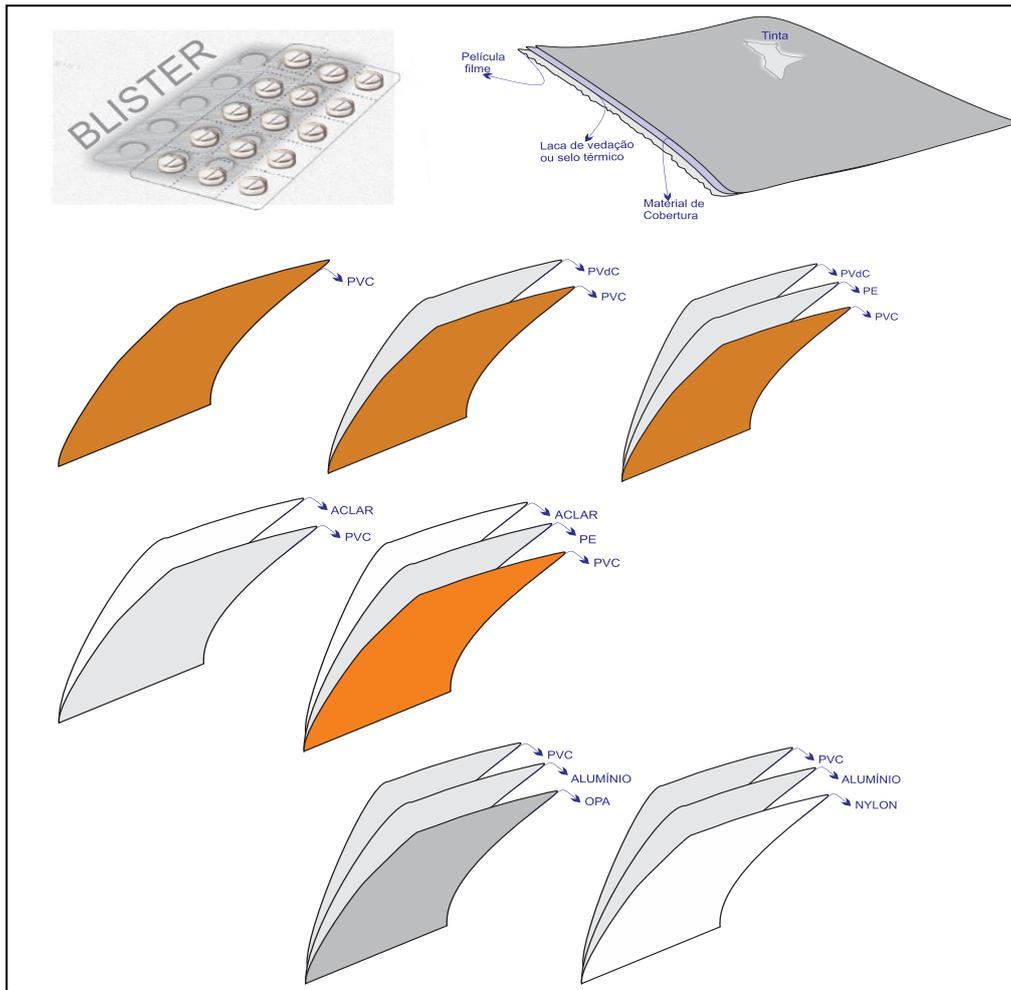
2.3.1. Blíster

A razão primordial para a utilização da tecnologia de embalagem em blíster é a de oferecer aos pacientes unidades farmacêuticas claramente identificadas por dose, o que lhes permite controlar a administração diária. As unidades farmacêuticas que posteriormente serão administradas permanecem fechadas, protegidas, em sua embalagem original, livre de possíveis influências externas. Outro importante benefício é a facilidade em identificar violações e comprometimento do produto. Todas essas vantagens podem explicar como a embalagem em blíster é utilizada em 85% dos medicamentos comercializados no mercado europeu (PILCHIK, 2000).

O blíster é um recipiente que consiste de uma bandeja moldada com cavidades dentro das quais as formas farmacêuticas são armazenadas, normalmente, com uma

cobertura de material laminado selada à parte moldada, que deve ser aberta ou rompida para acessar o conteúdo. Os blísteres podem ser de alumínio e alumínio; alumínio e plástico âmbar; alumínio e plástico opaco; alumínio e plástico translúcido e alumínio e plástico transparente. Os componentes básicos de um blíster podem ser observados na Figura 1 (BRASIL, 2011).

Figura 1- Componentes básicos de um blíster.



Fonte: Desenvolvimento interno - Seção de Desenvolvimento de Embalagem. Criação: Núbia Gisela Penning.

Para definição do filme plástico deve-se considerar a espessura, a apresentação do produto final, a resistência necessária ao impacto, ao envelhecimento do produto, a migração de substâncias, a compatibilidade com o produto, o custo do filme, a velocidade de montagem do blíster (propriedades que facilitam o corte e a formação das bolhas) (PILCHIK, 2000).

2.3.2. Frasco

Nos Estados Unidos da América, praticamente todos os medicamentos prescritos são embalados em frascos e menos de 20% de medicamentos sólidos são comercializados em blíster. Isso pode ser explicado pelas legislações rigorosas que determinam que as embalagens devem assegurar que as crianças não tenham contato com o medicamento e também para atender a demanda dos tratamentos que, em média, são de 30 a 60 dias (PILCHIK, 2000).

O frasco é um recipiente geralmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo. Frasco é um termo genérico para vários tipos de recipientes rígidos ou semirrígidos, tendo como característica geral a tampa e o gargalo. Podem ser de PEAD, PET, PP, PEAD/PEBD, vidro ou de alumínio. A proteção de ambos contra ar e vapores dependerá do material de que serão constituídos (ABNT, 2010; BRASIL, 2011; SALAY, 2006).

Segue abaixo a ilustração de frascos de vidro, Figura 2.

Figura 2- Frascos de vidro âmbar.



Fonte: Desenvolvimento interno - Seção de Desenvolvimento de Embalagem.

2.3.3. Strip

O *strip* é composto de material flexível formado por duas lâminas que separam e protegem cada forma farmacêutica do medicamento. Para acessar cada forma farmacêutica, o *strip* deve ser cortado ou rompido. Podem conter medicamentos sólidos ou semissólidos. Os *strips* podem ser de alumínio, alumínio/papel, alumínio/plástico, papel ou de plástico opaco. Os mais utilizados são de papel *kraft* (tira de papel

monolúcido e polietileno) ou de alumínio (tira de alumínio e polietileno) (BRASIL, 2011).

O *strip* de alumínio apresenta como vantagem a maleabilidade, alta barreira ao ar, vapores e luz, além de baixo peso. Porém são embalagens maiores e não permitem a visualização do medicamento (SALAY, 2006).

Segue abaixo a ilustração de *strips* de alumínio, Figura 3.

Figura 3 - *Strips* de alumínio.



Fonte: Desenvolvimento interno - Seção de Desenvolvimento de Embalagem.

2.4. Estudos de estabilidade

A estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser influenciada por fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e outros fatores relacionados ao próprio produto, como propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e dos excipientes farmacêuticos, da forma farmacêutica e de sua composição, do processo de fabricação e de propriedades dos materiais de embalagem primária (BRASIL, 2005).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico de manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo seu prazo de validade (WHO, 2009).

A embalagem é um componente muito importante (senão, o mais importante) no acondicionamento e preservação da formulação farmacêutica. Por esta razão, as agências regulamentadoras exigem testes de stress com o intuito de relacionar o medicamento acondicionado em sua embalagem primária com a exposição a níveis preconizados de umidade e temperatura (CARSTENSEN, 1995).

Um estudo típico de estabilidade ocorre em 06 (seis) meses para uma avaliação da estabilidade acelerada e, pelo menos, 24 (vinte e quatro) meses para os testes de

estabilidade de longo duração, em que o objetivo é assegurar as propriedades do medicamento dentro dos limites especificados (NAVERSNIK; BOHANEK, 2008).

Para fins de prazo de validade provisório, de 24 meses, é aprovado pela ANVISA o relatório de estabilidade acelerada ou de longa duração de 12 meses que apresente uma variação de doseamento 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 as Farmacopeias reconhecidas pela ANVISA ou, na ausência desta informação farmacopeica, de acordo com o método validado com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Caso a especificação farmacopeica 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).

Existem cinco tipos de estabilidade como demonstra a Tabela 4.

Tabela 4-Tipos de Estabilidade.

Tipos de estabilidade	Condições a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico
Química	A integridade química e a potência (doseamento - ativo, impurezas/produtos de degradação).
Física	As propriedades físicas originais incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade entre outras.
Microbiológica	A esterilidade e resistência ao crescimento microbiológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
Terapêutica	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.
Toxicológica	Não deve ocorrer aumento da toxicidade.

Fonte: Leite (2005, p.17)

2.4.1. Tipos de estudos de estabilidade

2.4.1.1. Estudo de estabilidade acelerada

O estudo de estabilidade acelerada é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento, sob temperatura de $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 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 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 do início ao final do estudo (BRASIL, 2005).

2.4.1.2. Estudo de estabilidade de longa duração

O estudo de estabilidade de longa duração, conduzido em câmara climática sob temperatura de (30 ± 2) °C e umidade relativa de $(75 \pm 5)\%$, atuais condições para estabilidade de longa duração para a Zona IV, é um estudo 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).

2.4.1.3. 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 a Resolução da ANVISA, nº 01 de 2005, o estudo de estabilidade de

acompanhamento deve ser conduzido em câmara climática a (30 ± 2) °C com umidade relativa de $(75 \pm 5)\%$ (BRASIL, 2005).

2.5. Fatores que influenciam na estabilidade do medicamento

As razões para determinação da estabilidade de produtos farmacêuticos fundamentam-se, entre outras, na preocupação com a saúde pública, pois a perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou ainda com a formação de produtos de degradação que podem ser tóxicos (LEITE, 2005).

Durante o desenvolvimento de um produto é essencial a escolha de um recipiente de acondicionamento compatível e favorável à formulação. Por estes motivos, os estudos de estabilidade devem ocorrer com o produto acondicionado na embalagem primária proposta para comercialização (CAVALCANTI; CICERI, 2002).

Além disso, deve-se ressaltar a importância do controle de qualidade do material de embalagem, especialmente com relação à contaminação microbiana, visando o atendimento aos critérios estabelecidos pelas Boas Práticas de Fabricação e resoluções específicas (BRASIL, 2010 a).

A escolha do material de embalagem adequado para cada produto representa argumento constante de estudos de estabilidade. A estabilidade de um fármaco e da forma farmacêutica na qual está sendo veiculado pode ser afetada por diversos fatores extrínsecos (temperatura, luz, umidade e ar atmosférico) e fatores intrínsecos da formulação (pH, suscetibilidade do fármaco à oxidação ou hidrólise, potencial de interação entre fármaco e excipiente e/ou materiais de embalagem, processo de fabricação e outros). Todos estes fatores devem ser considerados no planejamento para desenvolvimento de um novo medicamento (LEITE, 2005).

2.5.1. Fatores extrínsecos

2.5.1.1. Temperatura

A temperatura é o mais importante dentre os fatores ambientais envolvidos na degradação de produtos farmacêuticos, uma vez que na maioria dos casos a velocidade de degradação química aumenta com o aumento da temperatura. A influência da

temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento: em temperatura ambiente, sob refrigeração ou congelamento (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999).

2.5.1.2. Umidade

Não somente os fármacos higroscópicos são sensivelmente degradados pela umidade relativa (UR) do ar, mas também os fármacos não higroscópicos podem sofrer alterações, reações de hidrólise. A influência deste fator pode ser reduzida pela utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachê com dessecante ao recipiente de acondicionamento (LEITE, 2005).

Dessecantes são materiais que apresentam alta capacidade de sorção de umidade e, assim, podem reduzir a umidade no interior da embalagem. Os mais utilizados na indústria farmacêutica são de gel de sílica ou minerais de argila, são materiais comumente contidos em frascos, cartuchos ou envelopes (WATERMAN; MACDONALD, 2010).

Durante o armazenamento, os medicamentos sólidos podem sofrer mudanças afetadas pela umidade, dentre as mais comuns, pode-se destacar: mudanças na dissolução, na desintegração, no aspecto, alterações do revestimento ou da cápsula, e mudanças de forma nas redes cristalinas das moléculas ativas (WATERMAN; MACDONALD, 2010).

O *headspace* (espaço vazio no topo de uma embalagem primária) é um fator que não apresenta significativo impacto na massa total de água disponível. O volume de espaço no topo da embalagem não tem grandes efeitos sobre a atividade da água, devido à escassez de água neste espaço em relação às formas farmacêuticas que já apresentam uma massa de água retida (WATERMAN; MACDONALD, 2010).

No entanto, outros autores afirmam que manter o *headspace* o menor possível é o mais adequado, pois o ar (oxigênio) que se encontra neste espaço é dividido pelo número de comprimidos acondicionados no frasco, o que irá resultar em uma perda inicial para a formulação. Então, um *headspace* menor promoverá uma configuração mais estável (CARSTENSEN, 1995).

2.5.1.3. Luz

A luz é outro fator que em determinados comprimentos de onda pode fornecer a energia de ativação necessária para desencadear reações de degradação, como oxidação/redução, rearranjo de anéis, rupturas de ligações e promover a instabilidade farmacêutica. A utilização de embalagens âmbar, resistentes a luz, pode minimizar estes efeitos (LEITE, 2005).

2.5.1.4. Gases atmosféricos

Dentre os gases atmosféricos, o oxigênio é o que apresenta maior participação nos processos de degradação química de fármacos. A degradação química promovida pela oxidação pode ser reduzida pela remoção de ar contido no recipiente de acondicionamento (FIGUEIREDO; LAPORTA, 2003).

2.5.2. Fatores intrínsecos

2.5.2.1. Hidrólise

A hidrólise é uma das reações de degradação mais comumente observada em produtos farmacêuticos, pois muitos fármacos possuem em sua estrutura grupamentos funcionais como ésteres, amidas, amidas substituídas, lactonas e lactamas, que são susceptíveis à hidrólise (LEITE, 2005).

2.5.2.2. Oxidação

Os medicamentos que são propensos a oxidação, geralmente, são acondicionados em frascos de vidro, uma vez que este material de embalagem proporciona proteção completa contra a oxidação. O componente frágil deste sistema é o fechamento, que também deve ser o mais impermeável possível (CARSTENSEN, 1995).

A oxidação é uma via de degradação química bem estabelecida, uma vez que o oxigênio que participa da maioria das reações de oxidação é abundante no ambiente, em

que os produtos farmacêuticos são processados e armazenados pelo prazo de validade (LEITE, 2005).

Os mecanismos de oxidação dependem das estruturas químicas das substâncias e da presença de substâncias reativas de oxigênio ou outros oxidantes. A maioria das reações de oxidação das preparações farmacêuticas relaciona-se à auto-oxidação, que ocorre espontaneamente pela influência inicial do oxigênio atmosférico, evoluindo como uma reação em cadeia, iniciando-se com a união de uma molécula de oxigênio com uma molécula do fármaco, que se propaga por meio de um radical livre desta última, que irá impactar em outras moléculas do fármaco (LEITE, 2005).

2.5.2.3. Fotólise

Esta reação resulta da absorção de radiação pela substância ativa. As moléculas que absorvem a radiação podem ser as moléculas principais da reação fotoquímica ou os reagentes fotossensibilizadores. Neste caso, as moléculas transferem a energia absorvida da radiação para outras moléculas que participarão da reação. Praticamente, todas as substâncias terapeuticamente ativas são capazes de absorver radiação eletromagnética, situada na radiação do espectro correspondente ao ultravioleta (UV) e visível (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

A energia de fontes luminosas naturais ou artificiais, seja ultravioleta (UV) ou visível, pode afetar a estabilidade de produtos fotossensíveis, já que pode desencadear e acelerar reações de degradação fotoquímica (ALVES *et al.*, 2008).

A espessura da embalagem primária possui grande influência na propriedade de barreira e proteção do fármaco, pois quanto maior a espessura, menor é o percentual de transmissão de luz e umidade que podem permear o material (CAVALCANTI; CICERI, 2002).

Nas embalagens plásticas são frequentemente utilizados aditivos que atuam como estabilizadores contra a radiação UV, com o objetivo de prevenir a fotodegradação causada pela luz solar e pela radiação UV artificial. O mecanismo de ação desses aditivos baseia-se na absorção da energia, impedindo a fotossensibilização do polímero. Os absorvedores de radiação UV absorvem tal radiação dissipando-a posteriormente na forma de calor (ALVES *et al.*, 2008).

A pigmentação da embalagem plástica também interfere de forma positiva nas propriedades de barreira à luz. Os compostos que conferem cor a embalagens plásticas

podem ser divididos em duas classes: pigmentos (compostos praticamente insolúveis) e corantes (compostos solúveis). Suas principais propriedades, que definem a aplicação mais adequada para cada polímero/embalagem, são: força da cor, poder de recobrimento, transparência, resistência à luz, resistência às condições climáticas, estabilidade ao calor, migração, dispersibilidade e facilidade de incorporação (ALVES *et al.*, 2008).

2.5.3. Interações do fármaco e do material de embalagem

As interações do material de embalagem com o medicamento podem promover efeitos adversos à saúde do paciente, podem modificar a biodisponibilidade do fármaco, alterando os níveis terapêuticos desejados, além de alterações no próprio material de embalagem (MONTEIRO; GOTARDO, 2005).

Um sistema de embalagem deve proteger o fármaco sem alterar a composição do produto até que a última dose seja administrada pelo paciente. As interações do fármaco com a embalagem podem dividir-se em cinco categorias: permeabilidade, cedência, sorção, reações químicas e alterações das propriedades físicas dos plásticos ou produtos (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

2.5.3.1. Permeabilidade

A transmissão dos gases, vapores, ou líquidos através dos materiais de embalagem primária pode ter um efeito adverso sobre o prazo de validade do medicamento. A permeabilidade do vapor de água ou do oxigênio através do material de embalagem pode constituir um problema se a forma farmacêutica for sensível à hidrólise ou oxidação. A temperatura e a umidade são fatores importantes que influenciam a permeabilidade da embalagem ao oxigênio e a água. Um aumento da temperatura, por exemplo, traduz-se em um aumento da permeabilidade dos gases (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

A taxa de transmissão de vapor/umidade, MVTR, descreve a massa que permeia em uma embalagem, em dadas condições de armazenamento, entre o ambiente externo e interno. O material utilizado, a área de superfície da embalagem, assim como a espessura irão modular os valores de MVTR (WATERMAN; MACDONALD, 2010).

Materiais que são hidrofílicos constituem barreira inadequada ao vapor de água, enquanto que materiais hidrofóbicos, como o polietileno, constituem melhores barreiras. Diversos estudos revelam também que formulações contendo compostos voláteis podem alterar-se quando armazenadas em recipientes plásticos (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

O recipiente plástico também pode ter influência sobre o sistema físico que constitui o produto. Por exemplo, algumas emulsões de água em óleo não podem ser armazenadas em frascos plásticos hidrofóbicos, uma vez que existe uma tendência para que a fase oleosa migre e difunda para fora do plástico (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Segundo Cavalcanti e Ciceri (2002), a permeabilidade de tampas, utilizadas em frascos, é também um importante parâmetro para assegurar o fechamento (vedação) do frasco; entretanto, como o coeficiente de difusão da água depende da umidade relativa, a predição quantitativa da permeabilidade da água apenas através das tampas é difícil de ser estimada.

A barreira à passagem de vapor de água de um material de embalagem pode ser quantificada através da taxa transmissão de vapor de água, definida como a quantidade de água que permeia através da embalagem por unidade de tempo, no regime estacionário, sob condições específicas de análise (temperatura e umidade relativa) (JAIME *et al.*, 2014).

A taxa de transmissão de vapor de água de embalagens rígidas e semirrígidas consiste no somatório da permeação que ocorre tanto pelo corpo do frasco como pela tampa. Quando o sistema de fechamento não se apresenta adequado, ou apresenta vazamento, a taxa de transmissão de vapor d'água poderá ser alterada (JAIME *et al.*, 2014).

Além disso, cada fabricante de materiais de embalagem primária combina seus aditivos com os compostos básicos e realiza o método de fabricação de forma diferente, o que pode afetar a estabilidade do produto final (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Para produtos líquidos, uma possível perda por permeação/evaporação do excipiente no qual o medicamento encontra-se diluído pode promover um aumento da viscosidade do medicamento que, por sua vez, pode causar variação na concentração do fármaco ou gerar uma precipitação de um dos componentes da fórmula, promovendo alteração do teor e da composição do medicamento (JAIME *et al.*, 2014).

Todo material polimérico, devido à própria estrutura molecular, mesmo quando revestido com materiais de alta barreira, quando comparado ao vidro ou a materiais metálicos, demonstra certo grau de permeabilidade (JAIME *et al.*, 2014).

2.5.3.2. Cedência

Uma vez que a maioria dos materiais de embalagem primária apresenta um ou mais compostos adicionados em pequenas quantidades para estabilizar ou conferir uma determinada propriedade, é válida a perspectiva de cedência ou de migração desses constituintes para o medicamento (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Pesquisas no âmbito da migração a partir de materiais de embalagem primária em contato com medicamentos são ainda incipientes. A falta de métodos analíticos adequados é uma das maiores dificuldades, visto que a baixa concentração das substâncias que migram e a complexidade das matrizes (material de embalagem, veículo e princípio ativo) exige o uso de técnicas analíticas sensíveis e específicas, muitas vezes não disponíveis, o que requer que novas metodologias sejam desenvolvidas (MONTEIRO; GOTARDO, 2005).

Os processos em que as substâncias migram da embalagem para o medicamento baseiam-se na teoria da difusão. Este fenômeno ocorre em maior extensão com medicamentos líquidos acondicionados em frascos plásticos, sendo influenciado pelo tempo e temperatura de contato, estrutura e massa molar do migrante, afinidade relativa do composto migrante pelo polímero e pelo medicamento (polaridade do componente migrante e do polímero, espessura do polímero) entre outros fatores (MONTEIRO; GOTARDO, 2005).

As interações do recipiente com o medicamento podem gerar riscos pela administração de substâncias tóxicas. É importante considerar o risco potencial que uma substância migrante poderá causar dependendo da via de administração do medicamento (MONTEIRO; GOTARDO, 2005).

2.5.3.3. Sorção

Este processo envolve a remoção de constituintes do medicamento pelo material de embalagem primária. A sorção pode apresentar consequências principalmente para os medicamentos líquidos, em que as perdas devido à sorção podem afetar

significativamente a eficácia terapêutica da formulação. Um problema prático e frequente é a perda de conservantes nas formulações farmacêuticas líquidas. Estes agentes exercem a sua atividade em concentrações reduzidas e a perda por sorção pode ser suficiente para deixar o produto sem proteção contra o crescimento microbiano (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Sorção e cedência são reações opostas e comumente ocorrem entre embalagens plásticas e medicamentos. Estas reações não se limitam apenas aos medicamentos que se apresentam como soluções farmacêuticas. Um antiemético formulado como supositório pelo laboratório Roche, contendo benzocaína, com embalagem revestida em polietileno apresentou, em três meses de estudo, migração de 40% de benzocaína para o revestimento de polietileno. Esta perda de benzocaína comprometeria a redução da irritação ao administrar o medicamento (CARSTENSEN, 1995).

2.5.3.4. Reações Químicas

Alguns compostos que são utilizados na fabricação do material de embalagem podem reagir quimicamente com um ou mais componentes do medicamento. Logo, mesmo em pequenas quantidades, substâncias químicas incompatíveis podem alterar a aparência do material de embalagem ou do medicamento (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

Em embalagem para aerossol, por exemplo, o uso de metal no recipiente de embalagem pode interagir com o medicamento, pois a utilização de hidrocarbonetos halogenados em presença de pequenas quantidades de umidade pode causar a produção de ácido clorídrico, que irá atacar o material de embalagem (CARSTENSEN, 1995).

Outro relato é em relação aos plásticos, que apresentam em sua constituição plastificantes, monômeros e catalisadores. Estas substâncias mesmo em pequenas quantidades, potencialmente, podem ser transferidas para formas farmacêuticas sólidas através dos pontos de contato. Neste caso, as formas farmacêuticas sólidas devem ser consideradas como um sólido contendo água adsorvida e o ponto de contato proporcionará a troca de solutos. Essas interações podem ocorrer com embalagens plásticas, no entanto são mais raras em frascos, já que as áreas de contato entre o medicamento e a embalagem são menores (CARSTENSEN, 1995).

2.5.3.5. Modificação

A alteração física e química do material de embalagem pelo medicamento chama-se modificação. Fenômenos como permeabilidade, sorção e cedência podem gerar alteração das propriedades do material de embalagem e também podem levar a sua degradação. A deformação, em recipientes de polietileno, é causada frequentemente pela permeabilidade aos gases e vapores a partir do ambiente ou por perda do conteúdo através das paredes do recipiente. Os óleos, por exemplo, amolecem o polietileno, enquanto que os hidrocarbonetos fluorados atacam o polietileno e o policloreto de vinila. Também têm sido descritas alterações no polietileno provocadas por alguns agentes tensoativos. Em outros casos, o conteúdo do recipiente pode extrair o plastificante, o antioxidante ou o estabilizante, e assim alterar a flexibilidade da embalagem (CROCE; FISCHER; THOMAS, 1986).

2.6. Propriedades diferenciais dos materiais de embalagem

Existem técnicas exatas para a medição das características físicas e funcionais dos componentes do material de embalagem. A maior parte dos métodos, não destrutivos, são realizados através de inspeção visual das superfícies. Quase todos os princípios básicos da física têm sido utilizados para obter as informações necessárias sobre as propriedades dos materiais de embalagem (AMBROSIO, 2002).

A grande maioria dos métodos baseia-se em medições mecânicas ou em um fluxo de transferência de energia. Existe uma variedade de métodos analíticos que utilizam a transferência de energia para identificar, classificar e controlar materiais e/ou componentes dos sistemas de embalagem. Embora algumas das técnicas utilizadas ainda se apresentem como destrutivas, pode-se perceber que as tecnologias estão evoluindo para uma maior qualidade. Dentre as principais técnicas instrumentais utilizadas para análise de material de embalagem, aplicadas pelas indústrias farmacêuticas, pode-se citar: espectroscopia, determinação por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e testes físicos (AMBROSIO, 2002).

Não se observa parâmetros farmacopeicos exclusivos para serem empregados na análise de materiais de embalagem. Porém, a caracterização através de técnicas instrumentais é importante para diferenciar as propriedades de cada material e pode ser altamente relevante para a qualidade final do medicamento.

2.6.1. Espectroscopia na região do infravermelho

A espectroscopia aplicada a materiais de embalagem é utilizada como técnica para identificação. O método de identificação baseia-se no princípio de que, quando um feixe de radiação é refletido internamente a partir da superfície de um cristal, parte da radiação passa fora da superfície do cristal durante o processo de reflexão. Quando uma amostra toca a superfície de reflexão, ela irá absorver o seu comprimento de onda característico. Então, a radiação refletida é atenuada nas frequências de absorção da amostra e um espectro de infravermelho é obtido. A penetração da amostra pelo feixe é da ordem de alguns micrômetros e pode ser variada pela alteração do ângulo de radiação incidente (AMBROSIO, 2002).

Como a absorção ocorre somente na interface da amostra e do cristal, o processo é independente da espessura da amostra. A espectroscopia é útil não só na identificação mas também para avaliar os efeitos de armazenamento a longo prazo sobre os materiais. Os efeitos de temperatura, umidade e envelhecimento podem ser monitorados sem alteração da amostra. Fenômenos de superfície também podem ser avaliados, tais como, mudanças de cor, estratificação do plastificante, ou oxidação excessiva (AMBROSIO, 2002).

A obtenção de espectros no infravermelho simplifica a caracterização de muitos materiais de embalagem, como: plásticos laminados e também componentes destes materiais (AMBROSIO, 2002).

2.6.2. Análise térmica

Dentre as técnicas mais utilizadas para estudo de polímeros, pode-se destacar os métodos de análise térmica. Através destes métodos, os fabricantes e clientes de materiais de embalagem podem verificar se os materiais atendem aos níveis especificados. A aplicação de métodos de análise térmica na rotina do controle em processo ou do controle de qualidade de material de embalagem ainda é um mecanismo pouco usual nos laboratórios farmacêuticos (AMBROSIO, 2002).

De forma geral, as análises térmicas medem as mudanças físicas ocorridas em um material em função da temperatura. Os equipamentos podem medir variáveis em uma amostra, tais como fluxo de calor, peso e dimensões (AMBROSIO, 2002).

2.6.3. Testes físicos

As análises físicas também apresentam grande importância na definição e controle do desempenho dos materiais de embalagem. As propriedades funcionais dos materiais de embalagem dependem de sua fricção ou características de deslizamento, tração, integridade, resistência ao impacto, e a capacidade de selagem quando expostos ao calor. A verificação da força de vedação prevê o controle de materiais laminados e oferece orientações para as condições de processamento da produção (AMBROSIO, 2002).

Instrumentos versáteis são projetados para aplicar força de compressão ou força de tração em função do tempo e da distância, e registrar os resultados graficamente. Estes são adaptáveis a uma ampla variedade de aplicações no desenvolvimento de pesquisas e controle de qualidade de embalagens (AMBROSIO, 2002).

2.7. Captopril

Em 1949, os pesquisadores Maurício Rocha e Silva e Wilson Teixeira Beraldo, ao estudarem a ausência de coagulação sanguínea após contato com o veneno da cobra jararaca *Bothrops sp*, descobriram que as enzimas do veneno agiam sobre as proteínas do sangue, que liberavam uma substância que diminuía os movimentos. Essa substância foi denominada de bradicinina (*bradys* = lento, *kinesis* = movimento) (ADAM, 2004).

Mais tarde, na década de 60, o pesquisador Sérgio Ferreira isolou do veneno da jararaca *Bothrops sp*, uma substância capaz de prolongar e intensificar a resposta à bradicinina, chamada de Fator Potenciador da Bradicinina (FPB). Também a partir do veneno da jararaca, o pesquisador chegou a uma substância capaz de inibir os agentes naturais do organismo que provocam o aumento da pressão arterial, chamados de angiotensina I e angiotensina II (ADAM, 2004).

A partir destes estudos, o cientista inglês John Vane, junto de sua equipe, demonstrou que a enzima carboxil dipeptidase (peptidil dipeptidase A), conhecida posteriormente como enzima conversora da angiotensina (ECA), era responsável pela formação de angiotensina II causando a hipertensão arterial. A ECA é uma enzima que compõe o sistema renina-angiotensina, de controle da pressão arterial, responsável pela

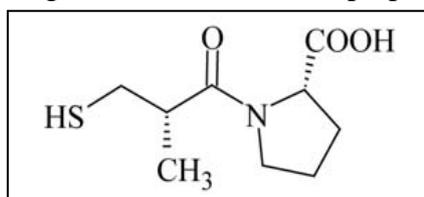
conversão da angiotensina I (inativa) em angiotensina II (ativa) e pela inativação da bradicinina (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Diante desses resultados, em 1977, Cuschman, Ondetti e Rudin do Instituto de Pesquisa da Bristol Meyer Squibb sintetizaram o captopril. O captopril é uma substância inibidora da ECA, portanto apresenta a função de reduzir a produção de angiotensina II e inibir a inativação de bradicinina (BARREIRO; FRAGA, 2008).

2.7.1. Características físico-químicas

O captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, representado pela estrutura a seguir (Figura 4), apresenta características físicas como: pó cristalino branco ou quase branco; solúvel em água; facilmente solúvel em metanol e cloreto de metileno; também solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos; com faixa de fusão entre 105 °C e 108 °C (BRASIL, 2010 b).

Figura 4 - Estrutura do captopril.



Fonte: BRASIL FB 5ª ED, 2010.

2.7.2. Farmacologia

O captopril age na hipertensão e na insuficiência cardíaca, principalmente, através da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em concentrações séricas diminuídas de angiotensina II e aldosterona. Porém, não há uma correlação consistente entre os níveis da renina e a resposta à droga. A redução da angiotensina II pode levar à uma secreção diminuída de aldosterona e, conseqüentemente, podem ocorrer pequenos aumentos de potássio sérico, juntamente com perda de sódio e fluidos. A enzima conversora de angiotensina (ECA) é idêntica à bradicininase e o captopril também pode interferir na degradação da bradicinina, provocando aumentos das concentrações de bradicinina ou de prostaglandina E2 (CAPTOSEN® PHARLAB, 2013).

2.7.3. Farmacocinética

Rapidamente absorvido por via oral, o captopril apresenta picos sanguíneos em aproximadamente 1 (uma) hora após administração de uma dose individual. A absorção mínima média pode ser de aproximadamente 75%, sendo que a presença de alimento no trato gastrointestinal pode reduzir a absorção em torno de 30 a 40%. Aproximadamente 25 a 30% do medicamento apresenta-se circulante e liga-se às proteínas plasmáticas, com meia vida de eliminação aparente no sangue, provavelmente, menor do que 3 horas. Acima de 95% da dose absorvida é eliminada na urina: 40 a 50% como droga inalterada e o restante como metabólitos (dímero dissulfeto do captoprila e dissulfeto captoprila - cisteína). Estudos em animais indicaram que o captopril não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades significativas (CAPTOSEN® PHARLAB, 2013).

2.7.4. Estabilidade do captopril

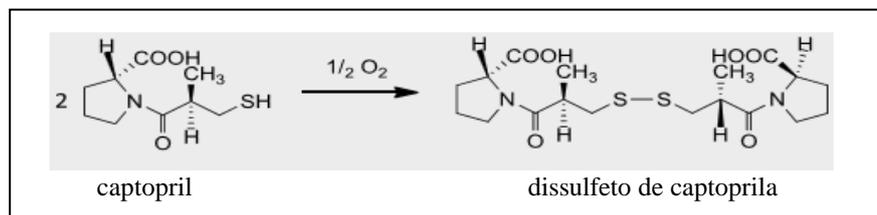
No estado sólido, o ativo de captopril, de forma isolada, apresenta uma estabilidade excelente. No entanto, quando associado aos excipientes, estes podem liberar umidade para a formulação, que associado ao acondicionamento inadequado, sob condições de umidade e temperatura elevadas, certamente promoverão a degradação do medicamento (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986).

A estabilidade máxima do captopril pode ser encontrada em soluções ácidas, com pH inferiores a 4,0. Além do pH, a estabilidade pode ser influenciada pela concentração de oxigênio, presença de íons metálicos e pela concentração deste insumo ativo na solução. A partir de uma instabilidade, as reações de degradação do captopril darão origem ao seu principal produto de degradação, o dissulfeto de captoprila (PAIVA *et al.*, 2015).

A reação de degradação do captopril via radicais livres, com a formação de seu dímero, pode ser observada na Figura 5. Como todo tiol, o captopril pode sofrer degradação oxidativa em seu grupo sulfidril, o que geralmente ocorre em solução aquosa. Apenas 20% de oxigênio atmosférico pode representar um potencial risco de instabilidade para essas moléculas. O captopril pode sofrer auto-oxidação inicializada

por radicais livres, por meio de reação de oxidação espontânea, sob condições brandas (PAIVA *et al.*, 2015).

Figura 5 - Reação de degradação oxidativa do captopril.



Fonte: PAIVA *et al.*, 2015.

A contribuição dada pela degradação por hidrólise é insignificante quando comparada à contribuição dada pela degradação oxidativa com a catálise por íons metálicos (NÓBREGA, 2006).

O cobre e ferro são os contaminantes mais comuns que podem ser encontrados nos aditivos de formulação, recipientes de embalagem, ou nos equipamentos de produção. O efeito catalisador destes íons metálicos pode ser prevenido pela adição de algum agente quelante (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986).

A degradação do captopril quando acondicionado em frascos e ampolas é reforçada pela presença de oxigênio no *headspace*. Neste caso, uma corrente de nitrogênio poderia proteger a solução farmacêutica de captopril (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986).

O captopril apresenta-se como um fármaco altamente reativo; desta forma, é essencial que se mantenha condições controladas de manufatura, tais como, controle de umidade e temperatura, controle de exposição ao ar e que se faça a escolha correta dos excipientes e dos materiais de embalagem primária (NÓBREGA, 2006).

O dissulfeto de captoprila em concentrações acima do especificado pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (FB 5ª Ed), pode produzir efeitos indesejáveis no organismo, além de interferir no efeito terapêutico do medicamento ao diminuir o teor de captopril (NÓBREGA, 2006).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a estabilidade de comprimidos simples de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar as especificações físico-químicas dos materiais de embalagem primária elencados e testados para o acondicionamento do captopril 25 mg.
- Avaliar o efeito das propriedades de cada material de embalagem estudado.
- Caracterizar os materiais de embalagem estudados através de técnicas de DSC (calorimetria exploratória diferencial) e IV (espectroscopia no infravermelho).
- Verificar através de testes de dissolução *in vitro* se existe tendência a uma análise de segundo estágio (S2) para os lotes testados.
- Estudar propriedades diferenciadas das especificações para materiais de embalagem e estabelecer sua relação com a estabilidade final do produto.
- Reunir e apresentar informações robustas que possam embasar futuros estudos de desenvolvimento de embalagem farmacêutica e contribuir com referências para o meio acadêmico.
- Apresentar dados que possam ser utilizados em metodologias de avaliação de embalagens, principalmente, no processo de qualificação de fornecedores.

4. JUSTIFICATIVA

Os materiais de embalagem primária irão influenciar diretamente na estabilidade dos medicamentos, modulando a biodisponibilidade, o tempo de dissolução e a quantidade absorvida de fármaco pelo organismo. O ensaio de dissolução *in vitro* é uma das ferramentas mais adequadas para verificação do desempenho de um medicamento, sob a forma sólida, no que se refere à sua liberação a partir da forma farmacêutica. Como previsto na FB 5ª Ed, quando o teste de dissolução não apresentar resultados satisfatórios em um primeiro estágio (S1), faz-se uma análise de segundo estágio (S2), e, se necessário, um terceiro estágio (S3). No entanto, a tendência a ensaios de S2 deve ser investigada, a fim de otimizar o produto, o processo ou a embalagem e mitigar as dificuldades do medicamento em liberar o fármaco no ensaio *in vitro*.

Neste contexto, foi observado durante a realização dos testes de estabilidade de acompanhamento do produto captopril 25 mg comprimidos, fabricado por Farmanguinhos, que os resultados referentes à dissolução do produto em um primeiro estágio (S1) apresentam valores abaixo do especificado pela FB 5ª Ed, nas condições de $(30 \pm 2) ^\circ\text{C} / (75 \pm 5)\% \text{UR}$, após o período de três meses. Com esta tendência a ensaios de dissolução de segundo estágio (S2) e após uma prévia verificação da manutenção dos fabricantes dos insumos e de que não houve mudanças no processo de produção, fez-se necessário identificar se as possíveis causas do problema descrito estão relacionadas ao material de embalagem primária.

Além disso, atualmente, ainda se observa na literatura poucas referências e discussões sobre o impacto da embalagem primária na qualidade dos medicamentos e a caracterização destes materiais de embalagem não ocorre na prática farmacêutica, como já acontece para os princípios ativos e, de forma incipiente, para os excipientes.

A discussão sobre o tema e o conhecimento adquirido do comportamento dos materiais de embalagem nos ensaios propostos serão multiplicados e disseminados, o que possivelmente irá colaborar com futuros desenvolvimentos, reduzir as falhas de acondicionamento e aumentar a segurança do paciente frente à qualidade e eficácia terapêutica do medicamento.

É importante ressaltar que o correto desenvolvimento de embalagem é vital para atender ao rigor quanto aos aspectos de segurança, qualidade e integridade dos efeitos

terapêuticos dos fármacos, e apresenta-se em perfeita concordância com as recomendações internacionais de desenvolvimento de produtos, como o ICH Q8.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Formulação

Os comprimidos de captopril 25mg foram fabricados com a seguinte composição qualitativaⁱⁱ: captopril (Shandong Weifang), celulose microcristalina 102 (Blanver), amido de milho (Cargil), lactose monoidratada *spray dried* (Foremost Farms USA) e ácido esteárico micropulverizado (Casa da Química).

5.2. Fabricação

Inicialmente, foi fabricado um único lote de 84 quilos ou 600.000 comprimidos simples do medicamento captopril 25 mg com a pesagem das matérias-primas realizada separadamente.

A lactose monoidratada *spray dried*, captopril, amido de milho e celulose microcristalina 102 foram passados por peneira vibratória, equipada com tamis malha 16 (1 mm de abertura) e recolhidos em barrica. Os insumos foram então tamisados e transferidos para o misturador em “V” RENARD de 200 litros.

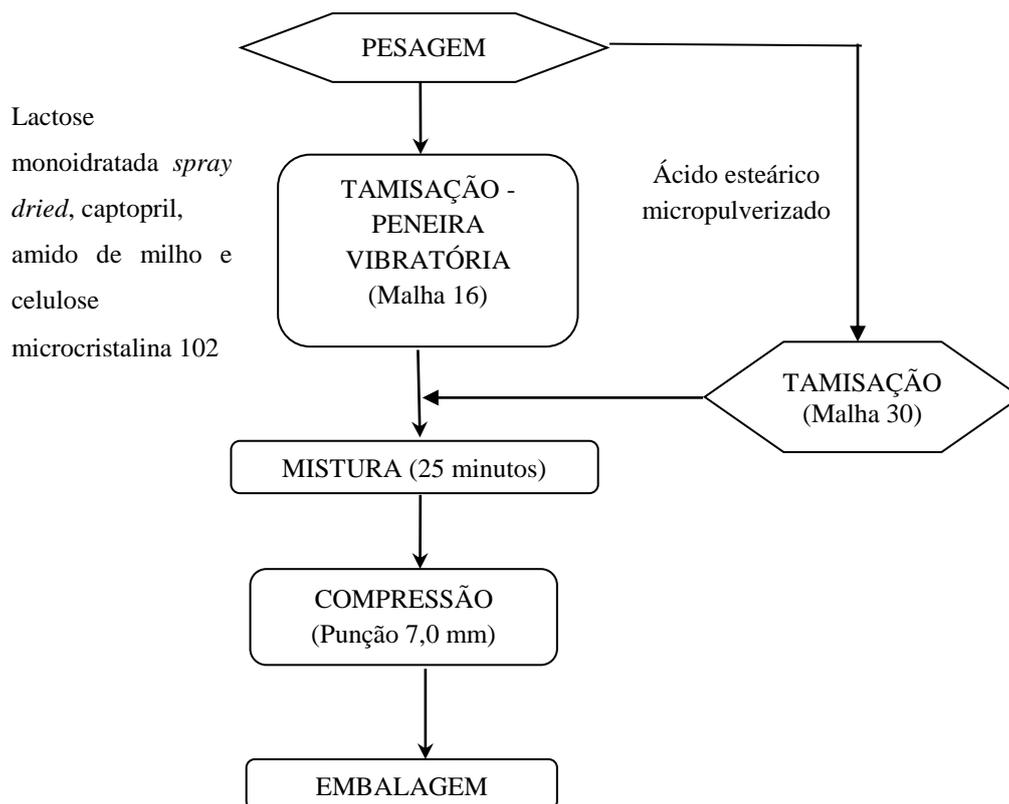
O ácido esteárico micropulverizado foi passado manualmente em tamis malha 30 (abertura de 1,875 mm) e adicionado ao misturador em "V" RENARD; então, homogeneizou-se a mistura por 25 minutos, com velocidade de 125 rpm.

A mistura foi recolhida e, em seguida, regulou-se a máquina compressora FETTE 2090i para obtenção dos comprimidos conforme especificação. Os comprimidos obtidos foram recolhidos, pesados e identificados.

As etapas de fabricação ocorreram conforme fluxo apresentado na Figura 6.

ⁱⁱ A composição quantitativa não foi expressa por questões de confidencialidade e por não apresentar impacto direto neste trabalho.

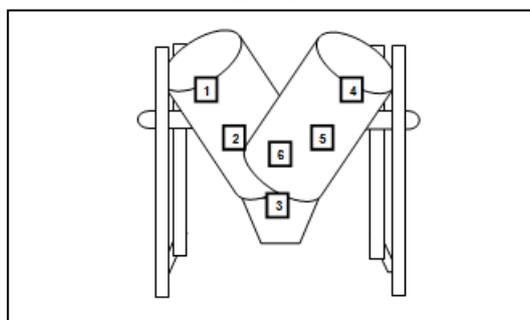
Figura 6- Fluxograma básico do processo de produção dos comprimidos de captopril.



Todos os parâmetros e operações da etapa de fabricação apresentavam-se descritos na ficha técnica do produto captopril 25 mg comprimidos.

O processo de compressão é diretamente dependente da aprovação no teste de teor após a etapa de mistura. Para avaliação do teor da mistura final foram coletadas seis amostras no misturador em “V”, conforme diagrama da Figura 7.

Figura 7- Diagrama dos pontos de coleta de amostra no misturador em “V” após mistura.



Análises de controle em processo e testes físicos foram realizados durante o processo de compressão, os quais atenderam aos critérios de aceitação descritos na ficha

técnica do produto, apresentados na Tabela 5, abaixo. Os testes foram realizados no equipamento *multicheck* Erweka (modelo MC5.1), com avaliação de 30 unidades farmacêuticas, com exceção do teste de desintegração, que foi realizado em desintegrador Erweka (modelo ZT 324). Os métodos de análise dos testes físicos foram executados conforme FB 5ª Ed.

Tabela 5- Critérios de aceitação utilizados para testes físicos dos comprimidos de captopril 25 mg.

Testes Físicos	Critério de aceitação
Aspecto	Comprimido circular, branco, plano, sulcado e com diâmetro de 7,0 mm
Espessura	2,5 – 3,0 mm
Peso médio	140,0 mg \pm 5% (133 mg – 147 mg)
Peso individual	140,0 mg \pm 7,5% (130 mg – 150 mg)
Dureza	39 N – 137 N
Friabilidade	Máximo 1%
Desintegração	Máximo 30 minutos em água 37 °C, com disco.

5.3. Análises físico-químicas

As análises de controle de qualidade e perfil de dissolução foram realizadas em amostras enviadas ao final do processo de compressão, que apresentavam um *pool* (mistura) de início, meio e fim do processo. Foram avaliadas segundo a monografia do produto, baseada na FB 5ª Ed, como especificado pela Tabela 6.

Os comprimidos foram analisados tendo como referência o produto Captosen® 25 mg, medicamento referência, do Laboratório Pharlab Indústria Farmacêutica S.A..

Tabela 6- Critérios de aceitação para os comprimidos de captopril 25 mg comprimidos.

Testes Físico-químicos	Especificação
Identificação	Conforme padrão por cromatografia líquida de alta eficiência. FB 5ª Ed, pág. 728, 2011.
Teor	22,5 – 25,0 – 27,5 mg/comp (90% a 110% do declarado). FB 5ª Ed, pág. 728, 2011.
Uniformidade de doses unitárias	Conforme especificado na FB 5ª Ed, método 5.1.6, 2011.
Dissulfeto de captoprila	Máximo 3,0%. FB 5ª Ed, pág. 728, 2011.
Dissolução	Q = 80% / 20 minutos. FB 5ª Ed, pág. 728, 2011.
Perfil de dissolução comparativo	De acordo com RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010.

5.3.1. Identificação

A identificação foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), conforme procedimento descrito na FB 5ª Ed. O tempo de retenção da amostra correspondeu ao do padrão preparado similarmente, conforme teste de teor (descrito no próximo item, 5.3.2).

5.3.2. Teor

Conforme a FB 5ª Ed, houve preparação da fase móvel (metanol, água e ácido fosfórico), da solução amostra (comprimidos de captopril 25 mg triturados e adicionados à fase móvel) e da solução padrão (padrão de captopril, solução de dissulfeto de captoprila e fase móvel).

Tabela 7- Parâmetros cromatográficos utilizados na análise de captopril.

Equipamento	Cromatógrafo a líquido de alta eficiência Hitachi (modelo Lachrom)
Coluna	C18 - 250 x 4,6 mm (5 µm)
Detector	Espectrofotômetro UV/VIS Varian (modelo Cary 100), comprimento de onda 220 nm
Fluxo	1,0 mL/min.
Volume injetado	20 µL
Tempos de retenção relativos	Cerca de 0,5 para o captopril e 1,0 para o dissulfeto de captoprila
Resolução entre os picos de captopril e dissulfeto de captoprila	Mínimo 2,0
Desvio padrão relativo	Máximo 2,0%

Foram realizadas as injeções das soluções. Em seguida, os cromatogramas foram registrados e as médias das áreas para solução padrão e para solução amostra foram determinadas (utilizadas para Equação 1, cálculo do teor de captopril).

$$\text{Teor de Captopril (mg/comp): } \frac{A_A}{A_P} \times \frac{P_P}{P_A} \times \text{Pot} \times \frac{PM}{100} = \text{mg / com} \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

A_A = Área da amostra.

A_P = Área do padrão.

P_A = Peso da amostra, em mg.

P_P = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão tal qual, em %.

PM = Peso médio, em mg.

5.3.3. Uniformidade de doses unitárias (variação de conteúdo): $va \leq 15,0$.

A amostra foi preparada com a desintegração dos comprimidos de captopril 25 mg em uma mistura de etanol e água. Para solução padrão utilizou -se padrão de captopril adicionado a mistura de etanol e água.

Foram realizadas leituras das soluções e registradas as absorvâncias. A média das absorvâncias foi determinada para solução padrão e para solução amostra. O procedimento foi realizado conforme FB 5ª Ed.

As absorvâncias das soluções amostra foram medidas em espectrofotômetro Varian (modelo Cary 100), no comprimento de onda de 212 nm, utilizando mistura de etanol e água (1:1) para ajuste do zero (branco). A quantidade de captopril em cada comprimido foi calculada, a partir das leituras obtidas (Equação 2).

$$\text{Cálculo para Captopril: } \frac{\text{Abs}_A}{\text{Abs}_P} \times \frac{P_P}{25} \times \text{Pot} = \% \quad \text{Equação 2}$$

Onde:

Abs_A = Absorvância da amostra.

Abs_P = Absorvância do padrão.

P_P = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão tal qual, em %.

Nota: o peso da amostra não entrou no cálculo, consta como dado informativo.

O produto cumpriria o teste de uniformidade de doses unitárias, se o valor de aceitação (Equação 3) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não se apresentasse maior que L1. A menos que indicado de forma diferente na monografia individual, L1 é 15,0.

Se o valor de aceitação se apresentasse maior que L1, deveria proceder como descrito na FB 5ª Ed.

$$\text{Cálculo do valor de aceitação (VA): } VA = | M - T_m | + ks \quad \text{Equação 3}$$

Onde:

T_m = Média dos conteúdos individuais como porcentagens da quantidade declarada.

k = Constante de aceitabilidade, se $n = 10$ então $k = 2,4$ ou se $n = 30$, então $k = 2,0$.

S = Desvio padrão da amostra

M = Valor de referência, se $98,5\% \leq T_m \leq 101,5\%$, então $M = T_m$ ($VA = ks$), ou se $T_m \leq 98,5\%$, então $M = 98,5\%$ ($VA = 98,5 - T_m + ks$), ou ainda, se $T_m \geq 101,5\%$, então $M = 101,5\%$ ($VA = T_m - 101,5 + ks$).

5.3.4. Ensaios de pureza / Limite de dissulfeto de captoprila (máximo 3,0%).

Conforme FB 5ª Ed, houve preparação da fase móvel (metanol, água e ácido fosfórico), da solução padrão de dissulfeto de captoprila (padrão de dissulfeto de captoprila e fase móvel) e da solução amostra (comprimidos de captopril 25 mg macerados e adicionados à fase móvel). Os parâmetros cromatográficos utilizados foram os mesmos já descritos anteriormente no item 5.3.2, Tabela 7.

Foram realizadas as injeções das soluções, em seguida, os cromatogramas foram registrados e a área do pico relativo ao dissulfeto de captoprila obtido na solução amostra não deveria ser superior à área do pico relativo ao dissulfeto de captoprila obtido na solução padrão de dissulfeto, no máximo 3,0%. O cálculo foi realizado através da Equação 4.

$$\text{Cálculo: } \frac{A_A}{A_P} \times \frac{P_P}{P_A} \times \frac{PM}{\text{teor}} \times \frac{Pot}{20} \times 3 = \% \quad \text{Equação 4}$$

Onde:

A_A = Área do pico relativo ao dissulfeto de captoprila obtido na solução amostra.

A_P = Área do pico de dissulfeto de captoprila obtido na solução padrão de dissulfeto.

P_A = Peso da amostra, em mg.

P_P = Peso do padrão de dissulfeto de captoprila, em mg.

Pot = Potência do padrão, em %.

PM = Peso médio, em mg.

Teor = Teor de captopril em mg/comp.

5.3.5. Teste de dissolução

Seguem os parâmetros utilizados no teste de dissolução, Tabela 8.

Tabela 8- Parâmetros de dissolução.

Equipamento	Dissolutor Varian (modelo VK 7025) - tipo 1, cesta
Tempo	20 minutos
Rotação	50 rpm
Temperatura	(37± 0,5) °C
Meio de dissolução	Ácido clorídrico 0,1M, 900 mL. Conforme pasta de soluções de Farmanguinhos.

As soluções foram preparadas conforme FB 5ª Ed. Para solução padrão foram pesados em balança Sartorius (modelo ME 235 S) com exatidão em duplicata 12,5 mg de padrão de captopril e transferidos para um balão volumétrico de 500 mL. A mistura foi dissolvida e o volume completado com o meio de dissolução, homogeneizando.

Para solução amostra foram transferidos 900 mL do meio de dissolução para cada um dos recipientes do dissolutor. Um comprimido foi inserido em cada cesta. Após decorridos 20 minutos, foram coletadas com filtro tipo cânula 35 µm ou equivalente, uma alíquota de 50 mL e transferida para béquer de 50 mL.

Realizou-se duas leituras da solução padrão P1, duas leituras da solução padrão P2 e registrou as absorvâncias. O teor entre os padrões (P1) e (P2) deveria estar no intervalo de 98,0% a 102,0% (utilizou-se as Equações 5, 6 e 7). Para o cálculo do percentual de dissolução do captopril foi utilizado apenas o padrão (P1). A média das absorvâncias foi determinada para solução padrão e para solução amostra.

$$F1 = \text{Abs}_{p1} / m_{rp1} \quad \text{Equação 5}$$

$$F2 = \text{Abs}_{p2} / m_{rp2}, \text{ onde:} \quad \text{Equação 6}$$

$$\text{Relação entre fatores resposta do padrão} = \frac{\text{Abs}_{p2} \times m_{rp1} \times 100}{\text{Abs}_{p1} \times m_{rp2}} \quad \text{Equação 7}$$

Onde:

Abs_{p1} = Média das absorvâncias da solução padrão 1

Abs_{p2} = Média das absorvâncias da solução padrão 2

m_{rp1} = Massa real do padrão 1 (mg)

m_{rp2} = Massa real do padrão 2 (mg)

As absorvâncias foram determinadas em espectrofotômetro UV-VIS Varian, em comprimento de onda de 212 nm, em célula de 1cm, usando o meio de dissolução como

branco. Para o cálculo do percentual de dissolução do captopril foi utilizada a Equação 8.

$$\text{Cálculo para captopril: } \frac{Abs_A}{Abs_P} \times \frac{P_P}{125} \times 9 \times Pot = \% \quad \text{Equação 8}$$

Onde:

Abs_A = Absorvância da amostra.

Abs_P = Absorvância do padrão.

P_P = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão tal qual, em %.

Foram utilizados os critérios farmacopeicos para avaliação:

S1 - Em 06 comprimidos, nenhum deveria ser menor que 85% (Q + 5%).

S2 - Em 12 comprimidos (S1 + S2), nenhum comprimido deveria ser menor que 65% e a média deveria ser no mínimo 80%.

S3 - Em 24 comprimidos (S1 + S2 + S3), no máximo 2 comprimidos com resultados menores que 65%, nenhum com resultado menor que 55%, e a média deveria ser no mínimo 80%.

5.3.6. Perfil de dissolução comparativo

Os medicamentos teste (captopril 25 mg) e de referência (Captosen® 25 mg) devem cumprir com os requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira. E os resultados dos ensaios de dissolução do medicamento teste deveriam ser comparativos aos do medicamento de referência.

Com isso, o lote de fabricação do captopril 25 mg (tempo zero) foi analisado através do perfil de dissolução comparativo com o medicamento referência, Captosen® 25 mg, comparando o percentual de liberação dos medicamentos (teste e referência) nos intervalos de tempo: 5, 10, 15, 20 e 40 minutos, sem reposição do meio.

Nos termos da RDC ANVISA Nº 31, de 11 de agosto de 2010, os perfis de dissolução comparativos devem ser avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f2), que corresponde à medida de semelhança entre os percentuais dissolvidos de ambos os perfis. No entanto, quando a substância ativa apresentar alta

solubilidade, sendo a formulação de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos medicamentos, conforme a RDC, o fator f2 pode não ser discriminativo e, portanto, não seria necessário calculá-lo.

O captopril é classificado, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, como um fármaco de classe II, isto é, de baixa solubilidade e alta permeabilidade. Mesmo o captopril apresentando uma dissolução rápida, a fim de averiguar e complementar os resultados deste estudo, o fator de semelhança (f2) foi calculado.

O Método Modelo Independente Simples emprega, além do fator de semelhança (f2), o cálculo do fator de diferença (f1) para avaliação da curva de dissolução como um todo. Desta forma, considerando o caráter investigativo deste trabalho, o fator de diferença (f1) foi também aplicado.

O fator de diferença (f1 - Equação 9) calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados em tempos de coletas iguais e corresponde a uma medida de erro relativo entre os mesmos e o fator de semelhança (f2 - Equação 10) é a medida de similaridade entre as porcentagens dissolvidas de ambos perfis.

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} * 100 \quad \text{Equação 9}$$

$$f_2 = 50 * \log \{[(1+1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0,5} * 100\} \quad \text{Equação 10}$$

Onde:

n = Número de tempos de coleta;

Rt = Valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou comparador;

Tt = Valor de porcentagem dissolvida do medicamento teste no tempo t.

Para que os dois perfis fossem considerados semelhantes o resultado para f1 deveria apresentar-se entre 0 e 15 e f2, de 50 a 100.

Os fatores foram calculados e as condições do ensaio de dissolução foram exatamente as mesmas empregadas na avaliação do medicamento teste e do referência/comparador.

Posteriormente, a eficiência de dissolução (ED) foi definida através da área sob a curva (ASC), em um determinado tempo, expressa como a porcentagem da área do

retângulo (ASC_{TR}) que corresponde a 100% de dissolução, no mesmo período de tempo, através do método de trapezoides. Foi calculada a partir das curvas de porcentagem de captopril dissolvido *versus* tempo (perfil de dissolução), obtendo-se a área sob a curva (ASC) e a área total do retângulo (ASC_{TR}). A ED é calculada pela razão entre esses dois parâmetros e expressa em porcentagem (Equação 11).

$$ED = \frac{ASC_{(0-t)}}{ASC_{TR}} \times 100\% \quad \text{Equação 11}$$

Para a análise estatística dos perfis de dissolução, os cálculos também foram comparados por ANOVA, a fim de determinar se existiria alguma diferença significativa entre os resultados obtidos para o captopril teste e o medicamento de referência.

5.4. Caracterização do material de embalagem

5.4.1. Análise físico-química

Os materiais de embalagem foram previamente analisados, conforme os métodos descritos a seguir e os resultados foram comparados com as especificações padronizadas para cada material (Anexos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7).

5.4.1.1. Testes realizados para os filmes plásticos (PVC/PVdC e PVC/PE/PVdC)

5.4.1.1.1. Identificação

Foram colocadas 02 (duas) gotas de solução metanólica de hidróxido de potássio 5% sobre a amostra do material de embalagem. E após um minuto foram adicionadas 02 (duas) gotas de piridina. A presença de PVdC nas amostras de filme plástico seria indicada pela constatação da cor marrom escuro da solução, caso contrário, a solução permaneceria incolor ou ligeiramente amarelada.

5.4.1.1.2. Cor

Visualmente, o material foi comparado com a descrição da especificação padronizada: cristal.

5.4.1.1.3. Gramatura total

Duas unidades do material foram cortadas utilizando como gabarito um quadrado de 10 x 10 cm (ou 0,1 x 0,1 m). O peso de cada amostra foi determinado em balança analítica Shimadzu (modelo AUN 220D), e então foi calculada a gramatura, conforme cálculo da Equação 12, a partir da média dos valores encontrados. Em seguida o resultado foi comparado com a especificação padronizada para cada material.

$$\text{Cálculo da gramatura} = \frac{\frac{p1 + p2}{2}}{0,01 \text{ m}^2} \quad \text{Equação 12}$$

Onde:

p = Peso em grama.

0,01 m² = Área da amostra.

5.4.1.1.4. Espessura total

A espessura da amostra, 01 (uma) bobina, foi analisada com o auxílio de um micrômetro Digimess (modelo DM-A0050). Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada para cada material.

5.4.1.1.5. Largura

Foi analisada a largura da amostra, 01 (uma) bobina, com uso de um paquímetro Starrett (modelo DM-A0082). Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de acordo com o material.

5.4.1.1.6. Diâmetro externo da bobina

Durante o processo de amostragem, foi verificada a medida da bobina com uma régua de aço de 1000 mm. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada para cada material, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.1.7. Diâmetro interno da bobina

Também no ato da amostragem, com o uso da régua de aço 1000 mm, foi medido o diâmetro interno da bucha de papelão (ou tubete). Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada para cada material, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.1.8. Tensão dimensional

Foi avaliada a tensão no sentido transversal e sentido longitudinal, através de 02 (duas) placas do material cortadas nas dimensões 10 x 10 cm. Com caneta adequada os sentidos (transversal e longitudinal) foram marcados. As placas foram armazenadas em estufa a vácuo VWR Brand 1400 E, a 130 °C por 5 minutos. Após este período, os sentidos foram medidos novamente e as variações calculadas. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação: sentido transversal de +1 a +2 mm e sentido longitudinal de -1 a -6 mm.

5.4.1.1.9. Corte

Visualmente, o material foi comparado com a descrição da especificação padronizada: corte regular, sem apresentar áreas estreitas e/ou largas em relação à largura estabelecida.

5.4.1.1.10. Embobinamento

Foi verificado, no momento da amostragem, se o embobinado apresentava-se com uma tensão que não permitiria o deslizamento das camadas e se o número de

emendas e a cor das emendas cumprem a especificação padronizada, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.2. Testes realizados para as amostras de alumínio + polietileno

5.4.1.2.1. Gramatura total

A gramatura total foi calculada conforme subitem 5.4.1.1.3. Em seguida o resultado foi comparado com a especificação padronizada de 102,3 a 113,2g/m².

5.4.1.2.2. Gramatura do *primer*

O *primer* foi retirado de cada quadrado, cortado previamente para análise da gramatura total (item anterior), utilizando algodão embebido em acetato de etila friccionado por toda a extensão do alumínio. O peso de cada amostra foi posteriormente determinado em balança analítica Shimadzu (modelo AUN 220D). Foi então calculada a gramatura, conforme cálculo anterior (subitem 5,4,1,2,1), a partir da média dos valores encontrados. O cálculo da subtração do resultado da gramatura total (item anterior) pelo resultado encontrado neste item resultou na gramatura isolada do *primer*. Em seguida, este resultado foi comparado com a especificação padronizada de 1,5 a 2,0 g/m².

5.4.1.2.3. Gramatura do alumínio

Para separar o alumínio da camada de polietileno foi preparada a solução conforme descrito a seguir.

Foram homogeneizados em um béquer, 70 mL de acetato de etila P. A., 20 mL de ácido acético P. A. e 10 mL de álcool etílico P. A.. A solução apresentou volume suficiente para que os quadrados da amostra (resultantes da análise anterior) ficassem imersos. Após 24 horas em solução, as amostras foram lavadas e friccionadas a fim de obter a separação completa do polietileno e do alumínio. Em seguida, o alumínio passou por um processo de secagem em estufa (a 60 °C) por 05 (cinco) minutos. Então foi pesado e os resultados foram registrados para cálculo da média (em g/m²), que foi comparado com a especificação padronizada de 77,0 a 85,0 g/m².

5.4.1.2.4. Gramatura do polietileno

Utilizando as amostras separadas de polietileno, obtidas na análise anterior, o peso destas foi determinado em balança analítica Shimadzu (modelo AUN 220D). Foi realizado o cálculo da média (em g/m^2) e comparado com a especificação padronizada de 23,8 a 26,2 g/m^2 .

5.4.1.2.5. Espessura total

A espessura total da amostra foi analisada como já descrito no subitem 5.4.1.1.4. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 0,053 a 0,059 mm.

5.4.1.2.6. Espessura do alumínio

A espessura do alumínio foi determinada através da análise das amostras obtidas após isolamento do alumínio. Com uso de um micrômetro Digimess, os resultados foram verificados e comparados com a especificação padronizada 0,027 a 0,033 mm.

5.4.1.2.7. Largura

A largura da amostra foi analisada como já descrito no subitem 5.4.1.1.5. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 129,5 a 130,5 mm.

5.4.1.2.8. Diâmetro externo da bobina

O diâmetro externo da bobina foi verificado conforme subitem 5.4.1.1.6. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada 280 a 300 mm.

5.4.1.2.9. Diâmetro interno da bobina

Foi medido o diâmetro interno da bucha de papelão (ou tubete) como descrito no subitem 5.4.1.1.7. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 75 a 77 mm.

5.4.1.2.10. Impressão

O texto impresso na bobina e as cores foram comparados com o padrão de cor pantone especificado, conforme arte-gráfica vigente. Foi avaliada a presença de falhas, manchas, borrões e nitidez, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.2.11. Embobinamento

Foi verificado conforme subitem 5.4.1.1.10.

5.4.1.2.12. Aplicação do *primer*

Foi verificado se o *primer* apresentava-se aplicado no lado fosco do alumínio (lado externo), de acordo com a especificação padronizada, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.2.13. Teste de desempenho do *primer*

Uma tira de fita adesiva foi fixada sobre a impressão e retirada em seguida, com isso foi possível avaliar se houve desprendimento de tinta. O resultado foi comparado com a especificação padronizada, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.3. Testes realizados para as amostras de alumínio duro

5.4.1.3.1. Gramatura total

A gramatura total foi calculada conforme subitem 5.4.1.1.3, a partir da média dos valores encontrados. Em seguida o resultado foi comparado com a especificação padronizada de 69,5 a 81,5 g/m².

5.4.1.3.1.1. Gramatura do alumínio

Toda resina termo selante e toda camada de *primer*, de cada quadrado de amostra, foram retirados com algodão embebido em acetato de etila P.A., friccionando por toda a extensão do alumínio até eliminar completamente toda impressão e resina. Assim, foi possível determinar o peso em balança analítica Shimadzu (modelo AUN 220D), calcular a média e a gramatura (em g/m²), comparando os resultados com a especificação padronizada de 62,8 a 72,2 g/m².

5.4.1.3.2. Gramatura do selo térmico e do *primer*

O cálculo da subtração do resultado da gramatura total (item 4.4.1.3.1) pelo resultado encontrado no item anterior (gramatura do alumínio) resultou na gramatura do selo térmico e do *primer*. Em seguida, este resultado foi comparado com a especificação padronizada de 6,7 a 9,3 g/m².

5.4.1.3.3. Espessura total

A espessura da amostra foi analisada como descrito no subitem 5.4.1.1.4. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 0,025 a 0,035 mm.

5.4.1.3.4. Espessura do alumínio

Como descrito no subitem 5.4.1.2.6 a espessura foi determinada e os resultados foram verificados e comparados com a especificação padronizada de 0,023 a 0,027 mm.

5.4.1.3.5. Largura

A largura da amostra foi analisada de acordo com o subitem 5.4.1.1.5. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 171,5 a 172,5 mm.

5.4.1.3.6. Diâmetro externo da bobina

Foi verificado conforme subitem 5.4.1.1.6. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 280 a 300 mm.

5.4.1.3.7. Diâmetro interno da bobina

Foi medido o diâmetro interno da bucha de papelão (ou tubete) de acordo com o subitem 5.4.1.1.7. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 75 a 77 mm.

5.4.1.3.8. Impressão

O texto impresso na bobina e as cores foram comparados como já descrito no subitem 5.4.1.2.10.

5.4.1.3.9. Embobinamento

Foi verificado conforme subitem 5.4.1.1.10.

5.4.1.3.10. Aplicação do *primer*

Foi verificado como descrito no subitem 5.4.1.2.12.

5.4.1.3.11. Teste de desempenho do *primer*

O teste foi realizado como descrito no subitem 5.4.1.2.13 e o resultado foi comparado com a especificação padronizada, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.4. Testes realizados para os frascos de vidro

5.4.1.4.1. Material, odor e cor

Foram avaliados e comparados com a especificação padronizada, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.4.2. Volume total

Água potável foi adicionada em 10 (dez) unidades de frascos até a altura do gargalo. Em seguida, a água foi transferida para uma proveta graduada para leitura do volume. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 37 mL.

5.4.1.4.3. Dimensões do frasco

A altura total do frasco, altura total da terminação, altura até a terminação, diâmetro externo do corpo, diâmetro interno da terminação, diâmetro sobre a rosca e o diâmetro do anel de segurança foram analisados com medições realizadas em 10 (dez) unidades de frascos, com o auxílio de um paquímetro Starrett. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada para cada dimensional avaliado, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.4.4. Peso

Dez unidades de frascos foram pesadas em balança Shimadzu (modelo AUN 220D). Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 36 g.

5.4.1.4.5. Resistência química

Conforme pasta interna de solução, foram preparados reagentes e soluções de ácido sulfúrico 0,01M e alaranjado de metila.

Vinte frascos foram lavados e enchidos com água potável até 90% de sua capacidade. Em seguida, foram tampados com alumínio e levados a autoclave Baumer a (121 ± 2) °C por 60 minutos. Uma alíquota de 5 mL foi retirada de cada frasco e transferidas para uma proveta graduada, até obter 100 mL do extrato aquoso. Este extrato foi transferido para um erlenmeyer de 250 mL, em que foram adicionadas 5 gotas da solução de alaranjado de metila e titulado, ainda aquecido, com solução de ácido sulfúrico (H_2SO_4) 0,01M. Paralelamente, foi realizado o ensaio em branco. Os resultados foram avaliados e comparados com a especificação padronizada de no máximo 8,5 mL de H_2SO_4 0,01M por 100 mL do extrato aquoso.

5.4.1.4.6. Limite microbiano

Amostras de 20 (vinte) unidades de frascos foram analisadas pelo laboratório de controle microbiológico, e os resultados foram comparados com a especificação padronizada, conforme metodologia interna de teste de contagem de microrganismo, identificação de patógenos e análise microbiológica de material de embalagem.

5.4.1.5. Testes realizados para as tampas de polipropileno

5.4.1.5.1. Aspecto e acabamento

Foram avaliados e comparados com a especificação padronizada, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.5.2. Dimensões da tampa

O diâmetro da rosca, diâmetro externo do lacre, diâmetro da estria estreita e a altura total foram avaliados através de medições realizadas em 10 (dez) unidades de tampas, com o auxílio de um paquímetro Starrett. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada para cada dimensional, conforme desenvolvimento interno.

5.4.1.5.3. Peso

Foi realizado de acordo com subitem 5.4.1.4.4. Os valores encontrados foram registrados e comparados com a especificação padronizada de 1,62 a 1,98 g.

5.4.2. Outras técnicas de identificação

Os materiais plásticos na forma de chapas e laminados, usados anteriormente à termoformação das cavidades do blíster e/ou à selagem dos materiais, e posteriormente a análise físico-química, foram submetidos a análise e caracterização, para identificação e diferenciação dos filmes por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia na região do infravermelho.

Dessa forma, foi possível comparar qualitativamente os filmes plásticos elencados para o teste e acondicionamento do medicamento captopril 25 mg comprimido.

5.4.2.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Para obtenção das curvas de DSC, foi pesada cuidadosamente uma massa entre 5,0 mg a 10,0 mg dos filmes dos materiais plásticos em cadinhos de alumínio, os quais foram posteriormente selados com tampas de alumínio e perfurados no momento de cada experimento por um amostrador automático. Os ensaios foram realizados em um equipamento Mettler Toledo, modelo 822e, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 80 mL/min. Os experimentos foram realizados utilizando um ciclo térmico e uma razão de aquecimento de 10 K/min, com um aquecimento inicial de (25 a 120) °C,

seguido de resfriamento até -40°C e, por fim, um segundo aquecimento até 200°C . O equipamento de DSC apresentava-se previamente calibrado com índio e zinco metálicos.

Os resultados de *onset* e *midpoint* foram então comparados com resultados dos padrões KLÖCKNER PENTAPHARM®, previamente analisados e com valores disponíveis na literatura para alguns polímeros.

5.4.2.2. Espectroscopia na região do infravermelho

Para análise por espectroscopia na região do infravermelho, foi utilizado espectrômetro Thermo-Nicolet (modelo Nicolet 6700) equipado com detector, LASER e *software* OMNIC 7.0 pertencente ao setor de Serviços de Métodos Analíticos (SMA) de Farmanguinhos. Foram colocadas pequenas quantidades dos filmes plásticos utilizados no acondicionamento do captopril teste em contato direto com o cristal do acessório de reflectância atenuada (ATR) e os espectros foram então registrados.

A técnica de reflectância atenuada (ATR) pode ser utilizada para análise de sólidos como filmes ou parte de amostras, desde que possam ficar homogeneamente aderidas ao cristal. É importante que a amostra estenda-se por toda a superfície do cristal para que não ocorra perda de sinal, e também que a sua superfície esteja totalmente em contato com o mesmo. As amostras foram colocadas no compartimento de amostra do equipamento para aquisição do espectro. Os parâmetros foram informados no *software* e, então, procedeu-se com a varredura do espectro.

Os parâmetros compreendem os seguintes itens: faixa do espectro (4000 a 600 cm^{-1}); número de varreduras do espectro (32 varreduras); resolução utilizada para aquisição de espectros é de 4 cm^{-1} ; unidade (os espectros foram adquiridos em porcentagem de transmitância (%T)).

5.5. Embalagem

Após a fabricação e os resultados satisfatórios nas análises físico-químicas dos comprimidos de captopril 25 mg e dos materiais de embalagem, aproximadamente, 5 quilos ou 35.714 comprimidos foram segregados para acondicionamento em distintos materiais de embalagem primária, como demonstra a Tabela 9.

Tabela 9- Lotes experimentais de embalagem.

Lotes de Embalagem	Material de Embalagem
Lote 1	Blíster de alumínio duro e PVC/PVdC 40 g/m ²
Lote 2	Blíster de alumínio duro e PVC/PVdC 90 g/m ²
Lote 3	Blíster de alumínio duro e PVC/PE/PVdC
Lote 4	Strip de alumínio + polietileno
Lote 5	Frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno

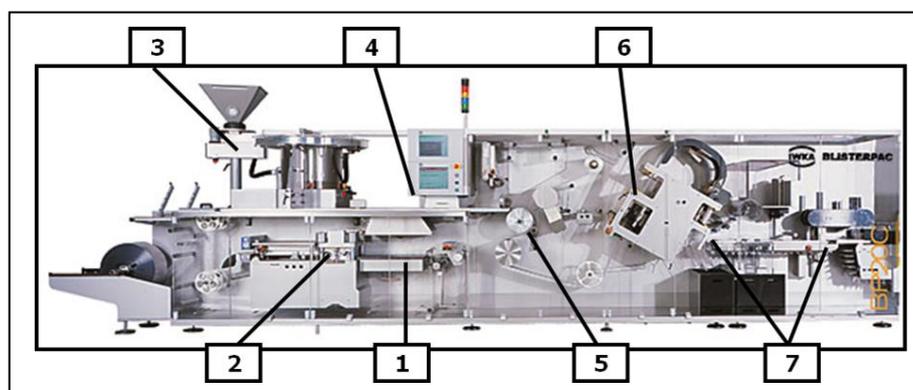
Estes materiais de embalagem foram selecionados com base no preço e no portfólio de embalagens primárias e linhas de embalagem disponíveis em Farmanguinhos.

As etapas de embalagem ocorreram conforme descrições apresentadas nos itens seguintes.

5.5.1. Lotes 1, 2 e 3 – emblistagem

A emblistadeira apresentava-se basicamente composta pelas seguintes estações: 1-placas de aquecimento, 2-estação de formação de bolsas (a quente), 3-alimentação (automática), 4-sistema de visão, 5-estação de selagem, 6-estação de corte, 7-transferência, como demonstra a Figura 8 (ilustração de uma emblistadeira). As etapas ocorreram de forma contínua. O alumínio duro foi impresso previamente ao processo de embalagem com a identificação “TESTE”. O sistema de visão permitiu a verificação da presença de comprimidos e da posição das unidades farmacêuticas, a fim de assegurar a qualidade do produto final.

Figura 8–Ilustração de uma emblistadeira



Fonte: BLISTERPAC.

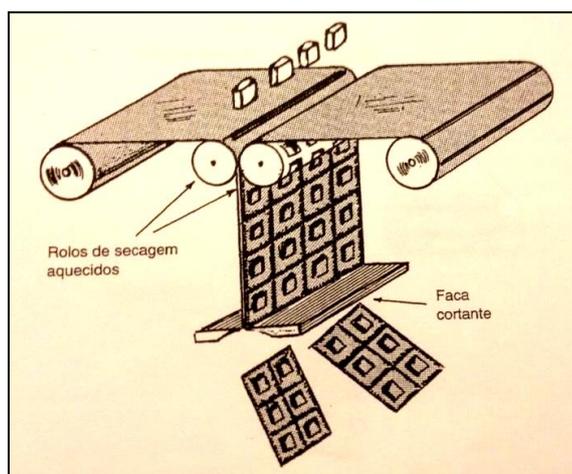
Foram formadas bandejas moldadas com cavidades dentro das quais as formas farmacêuticas foram armazenadas, com uma cobertura de alumínio duro selando a parte plástica moldável. Os blísteres formados foram identificados com o número do lote e validade do medicamento.

A temperatura de formação da bolsa dos blísteres foi ajustada para sua melhor formação, com valor informativo para ajuste inicial de 120 °C. Já a temperatura de selagem dos blísteres foi ajustada para (210 ± 20) °C. A liberação da linha ocorreu a partir da aprovação pelo setor de Controle em Processo quando realizado teste de vedação com amostras de blísteres.

5.5.2. Lote 4 – envelopamento

A linha envelopadora, para acondicionamento dos comprimidos em *strip* apresentava-se, resumidamente, compreendida pela alimentação de duas tiras do material de embalagem (película superior e inferior, flexíveis e termosseláveis) que receberam os comprimidos entre elas e quando aquecidas por rolos foram seladas. Cada comprimido permaneceu em um alvéolo, que se formou a partir da selagem das duas tiras. Posteriormente, as tiras foram cortadas, de acordo com o número de alvéolos (ou comprimidos) desejados para a apresentação farmacêutica, conforme ilustração da Figura 9.

Figura 9–Ilustração de um sistema de embalagem em *strip*.



Fonte: CROCE; FISCHER; THOMAS, (1986, p.1221).

Cada comprimido foi acondicionado entre duas lâminas de alumínio + polietileno que, quando seladas, protegeram cada unidade farmacêutica. Diferentemente dos blísteres, os *strips* formados não apresentam cavidades moldadas para o acondicionamento do medicamento.

Os *strips* de alumínio apresentavam identificação de número do lote e validade do medicamento e a tira de alumínio + polietileno foi impressa previamente com a identificação “TESTE”.

A envelopadora foi ajustada para a temperatura de selagem de (131 ± 5) °C. A liberação da linha ocorreu a partir da aprovação pelo Controle em Processo quando realizado teste de vedação com amostras de *strips* de alumínio.

5.5.3. Lote 5 – enchimento

Em condições assépticas e ambiente adequado, com auxílio de pá contadora, manualmente, os comprimidos de captopril 25 mg foram acondicionados nos frascos de vidro âmbar. Em seguida, foram tampados com tampas de polipropileno e identificados com etiquetas auto adesivas com o número do lote e a data de validade.

Este lote, em frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno, foi planejado a fim de enriquecer a análise comparativa dos resultados, uma vez que não expõe o produto da exposição às temperaturas de selagem, naturais de um processo de embalagem em blíster e *strip*.

5.6. Caracterização da formulação

5.6.1. Estudos de estabilidade

Com resultados satisfatórios para os testes farmacopeicos básicos (análises físico-químicas - tempo zero), o comportamento deste único lote do medicamento captopril 25 mg foi avaliado através de estudo de estabilidade acelerado e estudo de estabilidade de longa duração (resultados até o 18º mês já apresentados até o momento), quando acondicionado em distintos materiais de embalagem primária.

Os estudos de estabilidade foram conduzidos em câmara climática WEISS, em condições de armazenamento, temperatura e umidade relativa, como especificado pela

RDC n.º 1, de 29 de julho de 2005, que dispõe sobre o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade (BRASIL, 2005).

Para o estudo de estabilidade acelerado as análises ocorreram nos meses 0, 3 e 6. Foi apresentado estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero, ou seja, foi realizada uma análise completa ao início e ao final deste estudo, enquanto que para o estudo de estabilidade de longa duração os testes foram realizados nos meses 0, 3, 6, 9, 12 e 18 (até o momento). Ambos contemplaram testes de aspecto, dureza, umidade, desintegração, dissolução, dissulfeto de captopril, teor e limites microbianos, de acordo com a metodologia analítica do produto, descrita na FB 5ª Ed.

Os métodos de análise físico-químicos para os lotes em estabilidade foram realizados como descrito anteriormente, para o tempo zero. Já para avaliação dos limites microbianos foi utilizada a metodologia a seguir.

5.6.1.1. Estudos microbiológicos

Foram transferidos 10 g de amostra de captopril (comprimidos macerados até serem reduzidos a pó) para um frasco contendo 90 mL da solução diluente (diluição 1:10). O frasco foi aquecido em banho-maria a 45 °C, até completa dissolução da amostra.

Para a contagem total de micro-organismos aeróbios, utilizando pipeta estéril, foram transferidas alíquotas de 1 mL da diluição 1:10 para quatro placas de Petri. As duas placas foram adicionadas, cuidadosamente, cerca de 20 mL de ágar caseína-soja (meio para contagem de bactérias) e, às outras duas, foram adicionadas cerca de 20 mL de ágar sabouraud dextrose. A temperatura dos meios de cultura foi controlada para apresentar-se no máximo a 45 °C. Posteriormente, o conteúdo das placas foi homogeneizado, realizando movimentos suaves circulares e em forma de oito. Após a solidificação do ágar, as placas foram incubadas de forma invertida, em estufa nas seguintes condições: ágar caseína-soja de 30 °C a 35 °C, durante 3 a 5 dias e ágar sabouraud dextrose de 20 °C a 25 °C, durante 5 a 7 dias. Após o período de incubação, com o auxílio do contador de colônias, as placas foram examinadas quanto ao desenvolvimento microbiano e o número de unidades formadoras de colônia foram contados. Para cada teste (bactérias e fungos) foi realizado o cálculo da média aritmética entre as contagens encontradas nas duas placas e multiplicado o resultado pelo fator de diluição. Os resultados foram expressos como UFC/g de produto. Não constando o

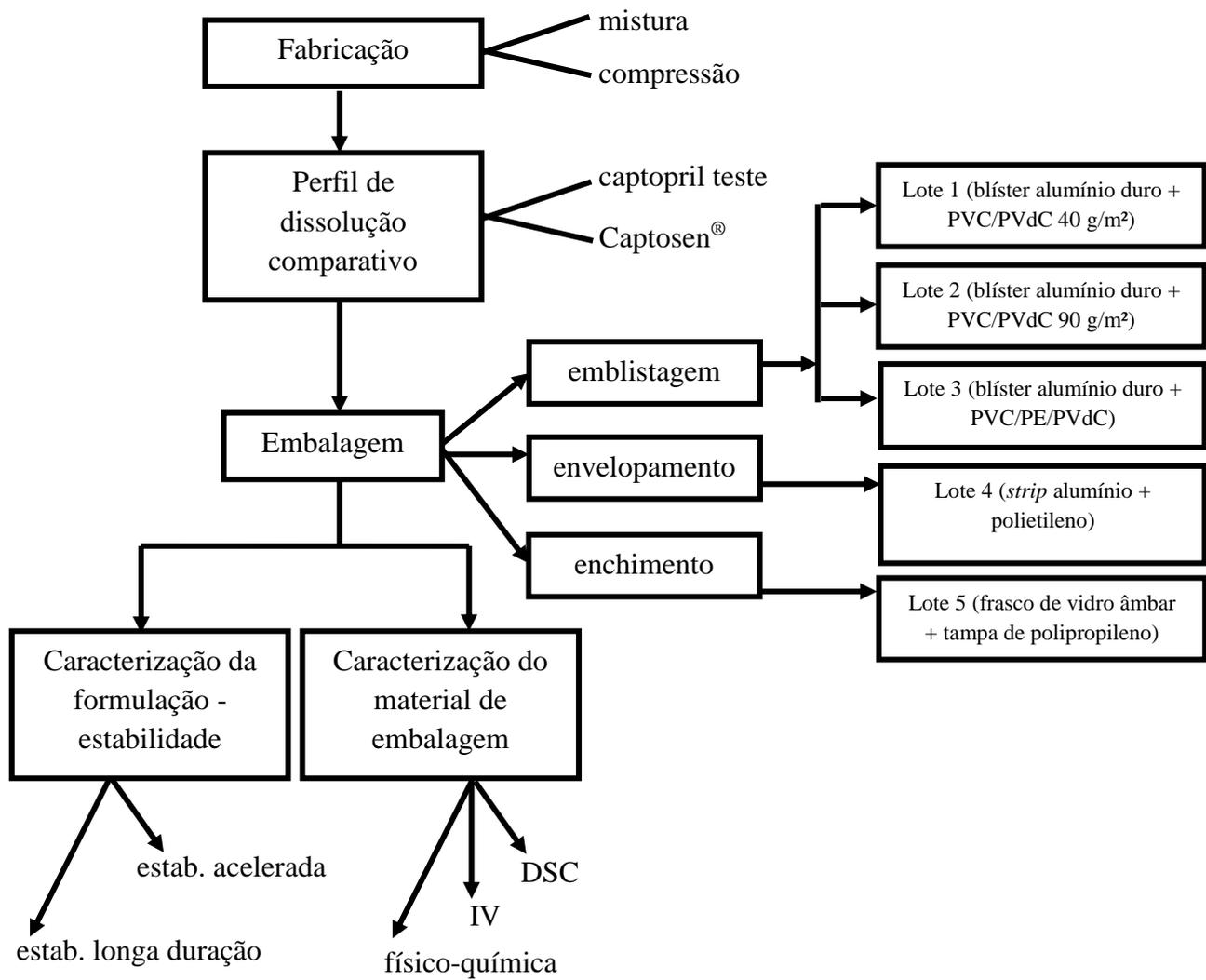
crescimento microbiano em nenhuma das duas placas, o resultado foi descrito como < 10 UFC/g.

Para a pesquisa de *Escherichia coli*, após o período de incubação, foi transferido 1 mL do caldo caseína-soja para um frasco contendo 100 mL de caldo MacConkey, que foi homogeneizado e incubado entre 42 °C e 44 °C, durante 24 a 48 horas. Após este período, uma alíquota do caldo MacConkey foi semeada utilizando alça bacteriológica estéril na superfície do ágar MacConkey. A placa foi então invertida e incubada entre 30 °C e 35 °C por 18 a 72 horas. Após este período de incubação, foi verificado se houve o crescimento de colônias rosadas a rosa-avermelhadas, circundadas ou não por zona de precipitado de bile, que indicariam a presença provável de *E. coli*. Se houvesse o crescimento dessas colônias, deveria ser realizada a identificação através de provas bioquímicas complementares. Para o isolamento e purificação da cultura, deveria ser retirada uma pequena porção da parte central da colônia com alça ou agulha bacteriológica estéril e então semeada em uma placa contendo meio de cultura sólido não seletivo (ex: ágar caseína-soja), através de esgotamento do inóculo por estrias. A placa seria então incubada entre 30 °C e 35 °C, durante 24 a 72 h. Após este período de incubação, realizaria a coloração de Gram nas colônias suspeitas. E caso houvesse a observação de bastonetes Gram-negativos, uma alçada da cultura pura deveria ser transferida para ágar EMB. Posteriormente, esta placa seria incubada entre 30 °C e 35 °C por 24 horas. A observação de colônias escuras com brilho metálico indicaria a presença provável de *E. coli* no meio. O resultado da pesquisa de *E. coli* deveria ser descrito como presente ou ausente.

5.7. Fluxograma geral do projeto

Segue na Figura 10, resumidamente, um fluxograma geral das atividades planejadas.

Figura 10- Fluxograma geral do projeto.



6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Resultados das análises de caracterização dos materiais de embalagem utilizados no acondicionamento dos comprimidos de captopril 25 mg

As análises físico-químicas realizadas para os materiais de embalagem apresentaram resultados satisfatórios, com aprovação em todos os parâmetros verificados, conforme especificações padronizadas, Anexos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

Os resultados das análises de DSC podem ser observados na Figura 11 e na Tabela 10, a seguir.

Figura 11 - Curvas de DSC dos materiais plásticos utilizados para embalagem dos comprimidos de captopril 25 mg.

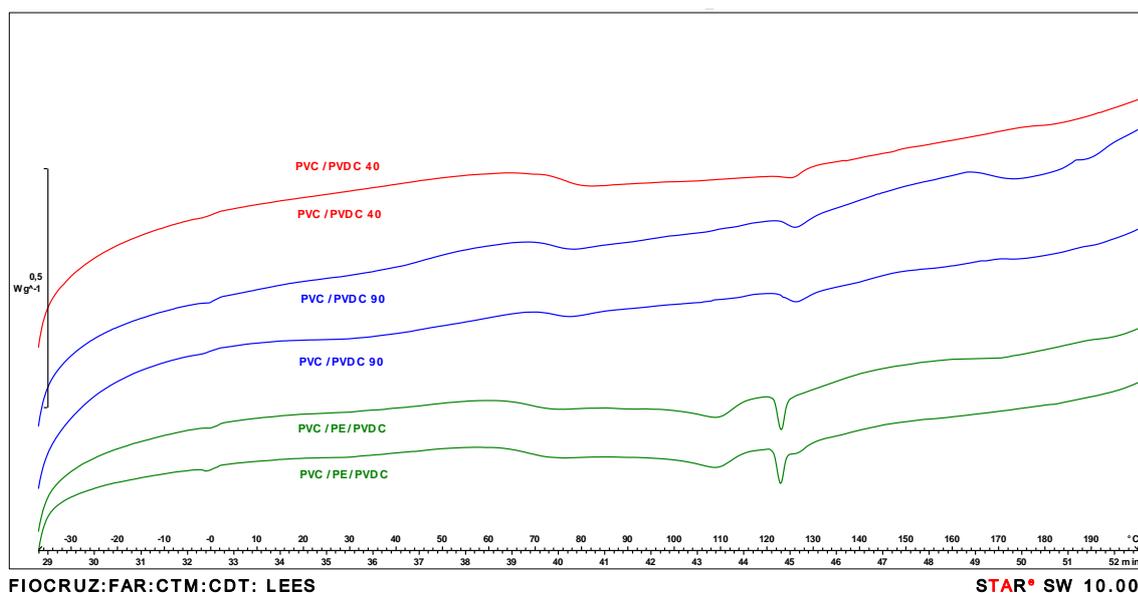


Tabela 10 - Resultados numéricos da análise de DSC dos materiais plásticos utilizados para embalagem dos comprimidos de captopril 25 mg.

Materiais plásticos	1ª transição vítrea PVC		2ª transição vítrea PE		3ª transição vítrea PVdC	
	Onset	Midpoint	Onset	Midpoint	Onset	Midpoint
PVC/PVdC 40 g/m ²	73,0	77,0	NA	NA	127,0	128,1
PVC/PVdC 90 g/m ²	71,4	75,3	NA	NA	122,7	125,3
PVC/PE/PVdC	64,1	68,2	101,7	107,3	121,3	121,4

Os resultados encontrados, apresentados na Tabela 10, foram inicialmente comparados com resultados de padrões disponibilizados pelo fornecedor KLÖCKNER PENTAPHARM® (Tabela 11), analisados previamente a este estudo, o que possibilitou a comprovação, a distinção e identificação dos filmes plásticos pela proximidade dos valores de *onset* e *midpoint*.

Tabela 11 – Resultados de padrões disponibilizados pelo fornecedor KLÖCKNER PENTAPHARM®.

Padrões	PVC		PE		PVdC	
	<i>Onset</i>	<i>Midpoint</i>	<i>Onset</i>	<i>Midpoint</i>	<i>Onset</i>	<i>Midpoint</i>
	74,8	78,4	109,6	112,4	122,5	124,8

Os materiais plásticos avaliados demonstraram curvas características de substâncias amorfas, que não apresentam fusão e sim intervalos de transições vítreas, em que ocorre o amolecimento dos materiais, com temperatura ideal para moldagem, no caso dos blisters, temperatura de formação das bolsas (KÄMPF, 1986; PITA, 1999).

Nos materiais que apresentam laminação de dois polímeros (PVC/PVdC) foram verificados dois intervalos de transições vítreas, assim como nos laminados com três polímeros (PVC/PE/PVdC) foram identificados três intervalos de transições vítreas.

O método utilizado para análise de DSC previa um aquecimento inicial dos materiais de até 120 °C, seguido do resfriamento a -40 °C, reaquecendo até 200 °C para iniciar a análise em duplicata de cada material. O aquecimento seguido do resfriamento possibilitou extinguir qualquer histórico térmico do material, como, por exemplo, extinguir o histórico de exposição do material a diferentes faixas de temperatura durante o processo de laminação, o que gerou melhor visualização de cada intervalo de transição vítrea no segundo aquecimento.

Comparando os dados obtidos com informações disponíveis na literatura, foi também possível comprovar, através de valores de *onset* (início da mudança de fase ou mudança da linha base), a identificação de cada camada polimérica. Para o PVC observou-se *onset* próximo da faixa de (64,1 a 73,0) °C, valores similares ao reportado por Araújo e Pires (2013), que varia de (59,0 a 74,0) °C, e Pita (1999), com máxima de 87,0 °C. Para o PE, verificou-se *onset* próximo a 101,7 °C, como encontrado por Soares e colaboradores (2002) e Kämpf (1986). Como os materiais poliméricos apresentam-se

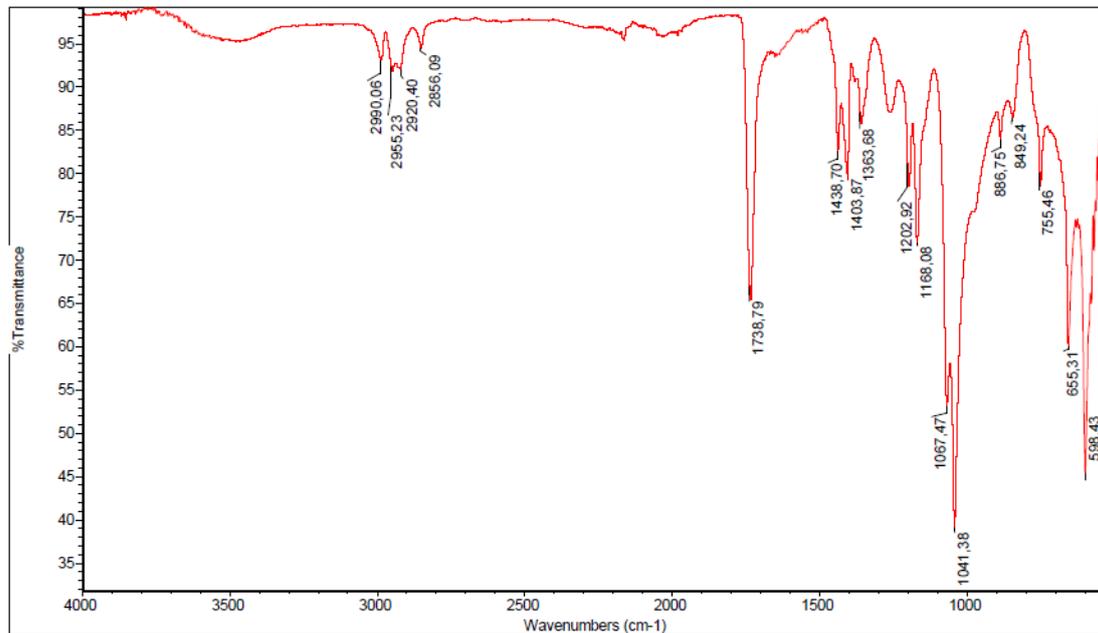
laminados, um pode interferir na temperatura de transição vítrea do outro, para mais ou para menos.

E para o PVdC a faixa de *onset* encontrada foi de (121,3 a 127,0) °C conforme padrão KLÖCKNER PENTAPHARM® que apresenta *onset* de 122,5 °C.

No tríplex (PVC/PE/PVdC) foi mais evidente o relaxamento entálpico, energia captada durante o amolecimento, com movimentos das moléculas do material, demonstrado pelo sinal “pico invertido”, em que a linha base após o intervalo de transição vítrea não retorna à linha base original. Esta é uma característica do material amorfo, em que se tem uma diferença na capacidade calorífica do início e fim (KÄMPF, 1986; PITA, 1999).

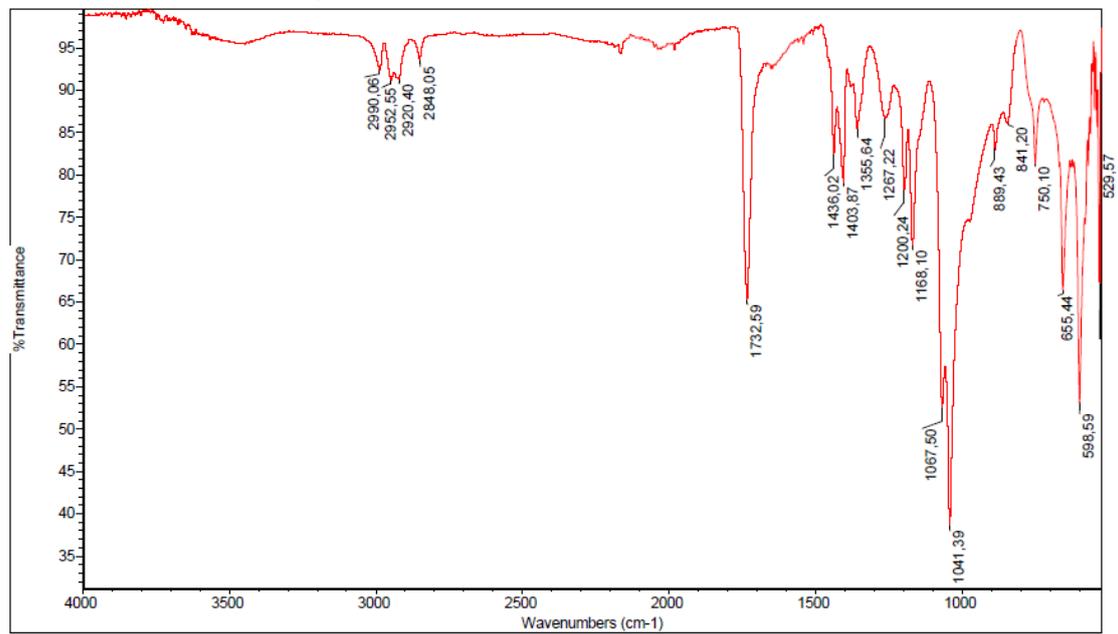
A inclinação das linhas, como pode ser observado na Figura 11, pode sugerir algum tipo de contaminação durante a análise. As distintas gramaturas dos materiais duplex (PVC/PVdC 40 g/m² e PVC/PVdC 90 g/m²) não promoveram diferenças significativas nos resultados que pudessem discriminar um material do outro. No entanto, a análise de DSC possibilitou comparar os materiais e diferenciar um laminado duplex (PVC/PVdC) de um tríplex (PVC/PE/PVdC).

Os resultados das análises de espectroscopia na região do infravermelho seguem conforme Figuras 12, 13 e 14. A análise de espectro no infravermelho permitiu a identificação dos grupos funcionais presentes nas estruturas químicas dos filmes plásticos, conforme Figura 15. As bandas possibilitaram a identificação dos materiais comparando estes valores experimentais com os valores apresentados na literatura para cada material. Foi observado que os valores experimentais dos números de ondas, onde se tem a ocorrência das bandas, são muito próximos dos valores teóricos, para todas as bandas significativas.

Figura 12 - Espectroscopia de IV do PVC/PVdC 40 g/m²

Amostra: *PVC-PVDC 40g -m2

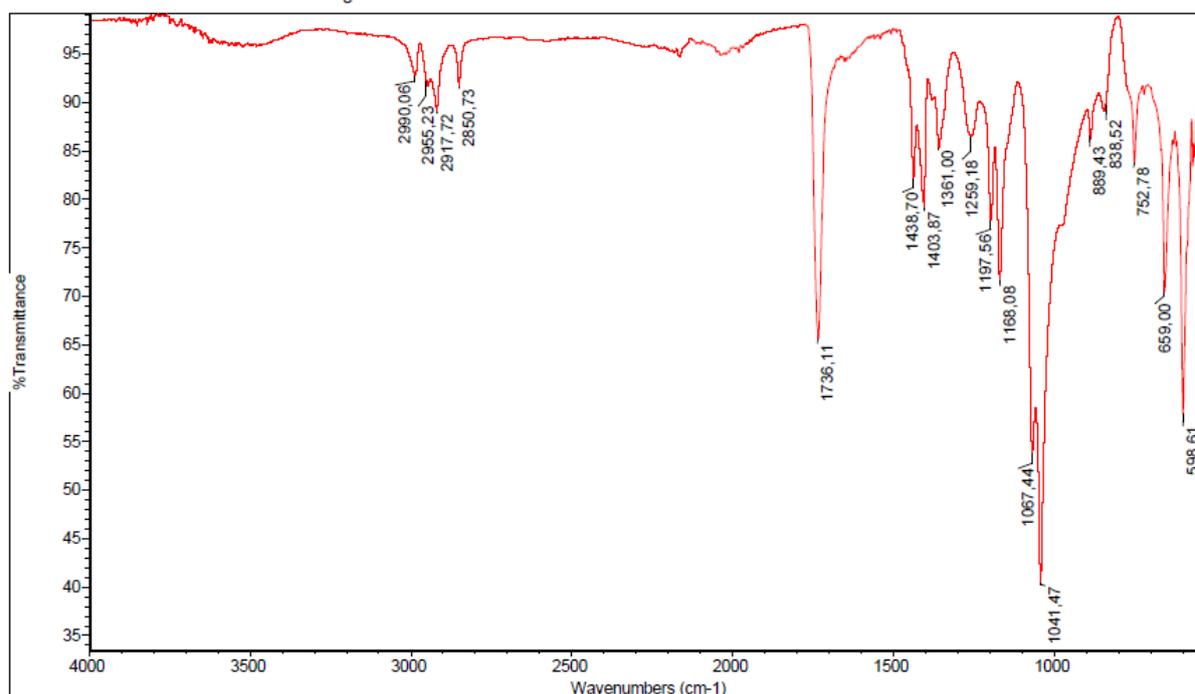
Tue Jun 16 15:20:23 2015 (GMT-03:00)

Figura 13- Espectroscopia de IV do PVC/PVdC 90 g/m²

Amostra: *PVC-PVDC 90g-m2

Tue Jun 16 15:31:36 2015 (GMT-03:00)

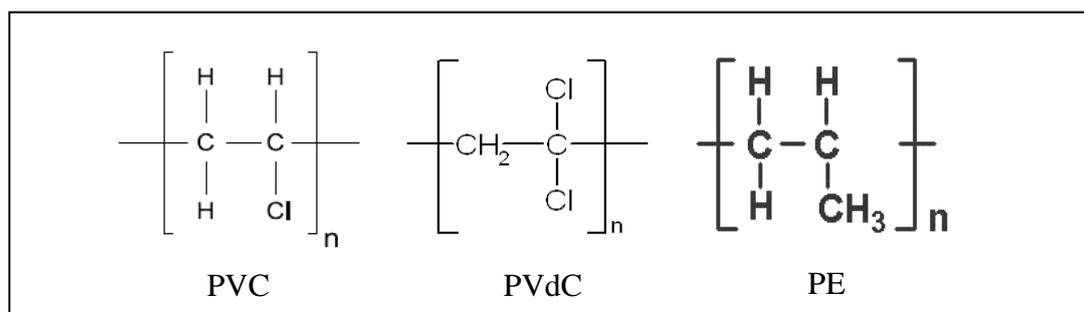
Figura 14 -Espectroscopia de IV do PVC/PE/PVdC



Amostra: **Tue Jun 16 15:22:41 2015 (GMT-03:00)

Tue Jun 16 15:26:27 2015 (GMT-03:00)

Figura 15 - Estruturas químicas dos polímeros PVC, PVdC e PE (respectivamente nesta ordem)



Fonte: FARFÁN DEL CARPIO, 2009; KÄMPF, 1986; PITA 1999.

Nas figuras anteriores (12, 13 e 14), os valores de picos de transmitâncias foram comparados com valores encontrados na literatura, que apresentam bandas aproximadas específicas de PVC e PVdC (camadas dos laminados PVC/PVdC 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m² e PVC/PE/PVdC) entre 638 a 604 cm⁻¹, correspondentes às vibrações de estiramento C-Cl, características dessas moléculas, que podem ser observadas na Figura 15. Além disso, a literatura apresenta outras bandas características de PVC e PVdC que podem ser observadas nos resultados experimentais, tais como a identificação de

grupamentos alcanos, entre 2962 e 2853 cm^{-1} (CH_2 e CH); 1430 cm^{-1} (CH_2); de 1330 a 1250 cm^{-1} (CH em CH-Cl na camada de PVC); de 1000 a 1200 cm^{-1} (C-C) e 962 cm^{-1} (CH_2) (FARFÁN DEL CARPIO, 2009; PITA 1999).

Na Figura 14, observam-se bandas características de PE de 2851 a 2920 cm^{-1} , com uma expressão maior (menos fraca) a 2917 cm^{-1} , quando comparada às Figuras 12 e 13. Estas bandas próximas a 2900 cm^{-1} podem ser referentes ao estiramento dos grupos C-H, que podem ser observados na Figura 15.

Apesar de não terem sido identificadas na Figura 15, são também características específicas de PE, bandas observadas próximas a 2020 cm^{-1} , em que verificam-se pequenas projeções, que podem ser atribuídas à deformação angular assimétrica fora do plano dos grupos CH_2 . Assim como bandas próximas a 1465 cm^{-1} , em que ocorre a vibração de deformação angular simétrica no plano dos grupos CH_2 do polietileno, e em 1370 cm^{-1} a deformação angular simétrica fora do plano do CH_2 . E, por fim, quando a vibração ocorre em aproximadamente 720 cm^{-1} , característica da deformação angular simétrica no plano de quatro ou mais grupos de CH_2 na cadeia aberta do polímero, esta é uma vibração referente ao comprimento da cadeia, e sua intensidade pode ser atribuída à massa molar do polietileno, bem como à fase amorfa do mesmo (SILVEIRA, 2012; KÄMPF, 1986).

6.2. Resultados das análises físico-químicas dos comprimidos de captopril 25 mg (anterior ao processo de embalagem)

As análises de teor que foram realizadas durante o processo de fabricação, após etapa de mistura, para avaliação do teor da mistura final das seis amostras coletadas no misturador tipo em “V”, apresentaram aprovação em seus resultados.

Da mesma forma, os resultados da análise físico-química dos comprimidos de captopril 25 mg, realizada no tempo zero, anterior ao processo de embalagem, também demonstraram resultados satisfatórios, como pode ser observado na Tabela 12 a seguir.

Tabela 12- Resultados da análise dos comprimidos de captopril no tempo zero.

Teste	Especificação	Resultado
Descrição	Comprimido circular, plano e sulcado	Conforme
Cor	Branco	Conforme
Identificação	Cromatografia líquida de alta eficiência	Conforme
Uniformidade de doses por uniformidade de conteúdo	VA: máx. 15,0	9,2
Dissulfeto de captoprila	Máximo 3%	0,1%
Teor	22,5 - 25,0 - 27,5 mg/comp	25,4 mg/comp
Peso médio	140 mg	143 mg
Varição do peso médio	133 a 147 mg	140 a 147 mg
Espessura	2,5 a 3,0 mm	2,9 mm
Dureza	39 a 137 N	90 N
Diâmetro	Cerca de 7,0 mm	7,0 mm
Resultado: APROVADO		

Com estes resultados obtidos no tempo zero, após a fabricação e anterior à embalagem do medicamento, foi possível verificar que o produto apresentou-se de acordo com os requisitos especificados na FB 5ª Ed.

O resultado da análise do perfil de dissolução comparativo realizada entre comprimidos de captopril 25 mg teste e comprimidos de dois lotes do medicamento referência, Captosen® 25 mg, segue na Figura 15 e Tabela 13.

Figura 16- Perfil de dissolução comparativo entre o medicamento teste e o de referência (os valores correspondem à média de seis determinações e as barras representam os desvios-padrão).

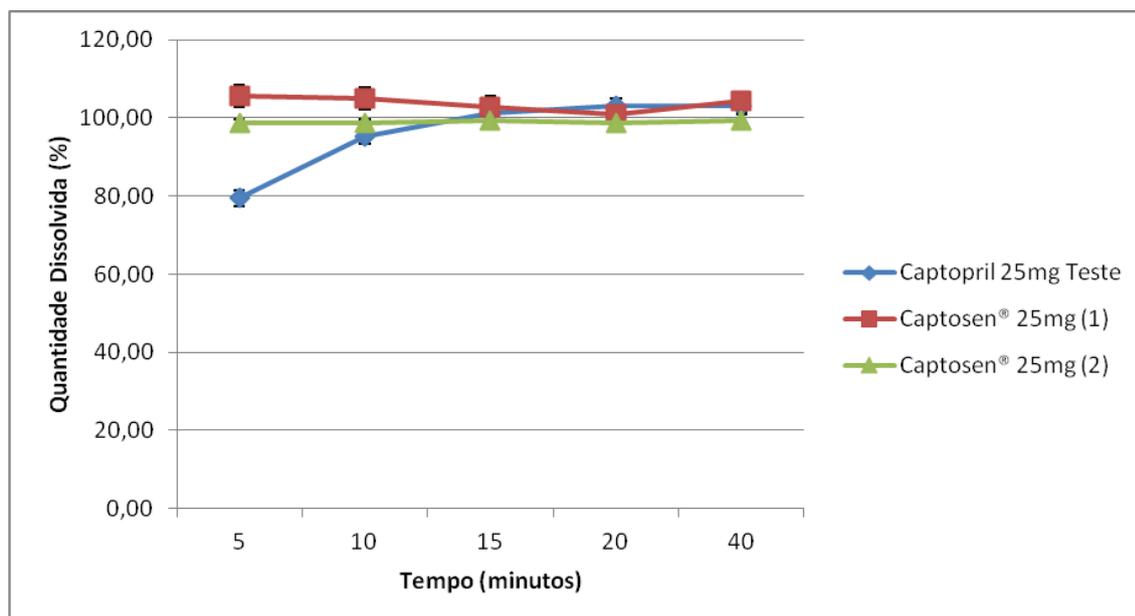


Tabela 13- Perfil de dissolução do captopril 25 mg teste, do Captosen[®] 25 mg (1) e do Captosen[®] 25 mg (2)

Tempo (min)	Dissolução média ± DPR (%)		
	Captopril 25 mg teste	Captosen [®] 25 mg (1) L021135	Captosen [®] 25 mg (2) L300351
5	79,44 ± 2,51	105,50 ± 2,65	98,75 ± 0,87
10	95,17 ± 1,73	104,94 ± 2,61	98,75 ± 0,83
15	101,18 ± 2,15	102,72 ± 2,71	99,39 ± 1,36
20	103,21 ± 1,70	101,02 ± 2,37	98,79 ± 0,88
40	103,07 ± 1,64	104,30 ± 2,23	99,31 ± 1,73

O medicamento captopril teste demonstrou perfil de dissolução semelhante ao dos medicamentos de referência (comparadores - Captosen[®] 1 e Captosen[®] 2), como pode ser observado na Figura 15. Verifica-se que a porcentagem de fármaco liberado após 10 minutos é semelhante para as diferentes amostras (95,17% a 104,94%), embora o início da liberação tenha sido ligeiramente diferente. No tempo de 20 minutos, o medicamento teste liberou aproximadamente 103,21% de captopril, enquanto os medicamentos de referência liberaram 101,02% e 98,79% (respectivamente, para Captosen[®] 1 e Captosen[®] 2).

As curvas dos lotes de mesma origem, ou seja, de mesmo fabricante (Captosen[®] 1 e Captosen[®] 2), apresentaram maior proximidade entre si. Contudo, as três curvas tendem à sobreposição no gráfico, demonstrando homogeneidade no processo de dissolução *in vitro*.

O maior desvio-padrão (DP) dos percentuais de dissolução das seis cubas analisadas foi observado no tempo de 15 minutos, para a amostra de Captosen[®] 1, com DP de 2,71%, enquanto que para o captopril teste o maior DP foi de 2,51% no tempo de 5 minutos. Ambos os coeficientes de variação são permitidos para os primeiros pontos de coleta, de acordo com a RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010, que descreve que os dois primeiros tempos de coleta não podem exceder 20%, enquanto que para os demais pontos considera-se o máximo de 10%.

A fim de complementar a análise de similaridade entre os medicamentos comparados, os dados obtidos foram aplicados no método modelo independente simples e resultados dos cálculos para o fator de diferença (f1) e fator de semelhança (f2) seguem demonstrados na Tabela 14, a seguir.

Tabela 14- Resultados de f1 e f2.

	f1	f2
Captopril teste comparado ao Captosen[®] 1	3,7	66,5
Captopril teste comparado ao Captosen[®] 2	3,4	74,1
Captosen[®] 1 comparado ao Captosen[®] 2	4,0	69,4

De acordo com os resultados da Tabela 12, de fato as amostras podem ser consideradas semelhantes, pois f1, fator de diferença, em ambos os casos apresentou-se entre 0 e 15, enquanto f2, fator de semelhança, apresentou-se entre 50 e 100.

Outro método utilizado para avaliação do perfil de dissolução do captopril teste foi o cálculo da eficiência de dissolução (ED), que determinou a quantidade real de fármaco dissolvida no meio e, desta forma, foi possível obter um melhor prognóstico para resultados *in vivo*.

Os cálculos da eficiência de dissolução (ED) do captopril teste, Captosen[®] 1 e Captosen[®] 2 foram realizados pela razão entre a área sob a curva de dissolução (ASC) e a área total do retângulo (ASCTR), expressos em porcentagem com resultados satisfatórios entre 90,15% e 94,13%, conforme dados apresentados a seguir na Tabela 15.

Tabela 15 - Eficiência de Dissolução (ED)

	ED média ± DPR (%)
Captopril 25 mg Teste	90,15 ± 1,23
Captosen[®] 25 mg (1) L021135	94,13 ± 2,27
Captosen[®] 25 mg (2) L300351	90,29 ± 0,82

Posteriormente, os dados de dissolução de ambos medicamentos foram avaliados por ANOVA, com técnica de análise ponto a ponto, que demonstrou que a partir de 15 minutos de dissolução existe semelhança para todos os perfis dos medicamentos captopril teste, Captosen[®] 1 e Captosen[®]2. Os dados obtidos por ANOVA podem ser verificados na Tabela 16, a seguir.

Tabela 16 - Avaliação estatística ANOVA

	Captopril teste x Captosen® 1			Captopril teste x Captosen® 2			Captosen® 1 x Captosen® 2		
	P	F	F _{crít}	P	F	F _{crít}	P	F	F _{crít}
5 minutos	0,001	69,036	7,709	0,001	94,790	7,709	0,065	6,367	7,709
10 minutos	0,029	11,190	7,709	0,100	4,551	7,709	0,077	5,608	7,709
15 minutos	0,658	0,228	7,709	0,489	0,578	7,709	0,305	1,379	7,709
20 minutos	0,464	0,653	7,709	0,069	6,100	7,709	0,395	0,907	7,709
40 minutos	0,666	0,216	7,709	0,162	2,928	7,709	0,132	3,556	7,709

Os pontos em destaque na Tabela 16 demonstraram resultados considerados não semelhantes entre as amostras. Quando $F_{crít} < F$ existe uma diferença significativa entre as quantidades dissolvidas (médias) das amostras. E, ainda, o valor de P, que apresenta a probabilidade das quantidades dissolvidas das amostras, quando $\leq \alpha = 0,05$ (nível de significância escolhido) estabelece que as quantidades dissolvidas não são semelhantes.

Apesar de alguns resultados apresentarem-se como não semelhantes por ANOVA, não há comprometimento do estudo exigido para aprovação do medicamento conforme FB 5ª Ed (Q = 80% / 20 minutos) e RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010, uma vez que estes resultados não semelhantes foram obtidos no início do processo de dissolução dos comprimidos, anterior aos 15 minutos.

6.3. Resultados da caracterização da formulação (posterior ao processo de embalagem)

Os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração (até o 18º mês) podem ser verificados nas Tabelas 17, 18, 19, 20 e 21, a seguir.

Tabela 17-Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 40 g/m² e alumínio (lote 1).

TEMPERATURA		30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR					40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR	
ANÁLISE	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	03 meses	06 meses
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	69	67	72	71	71	57	60
UMIDADE: Informativo	-	5,1	5,6	6,5	6,0	5,4	5,1	6,0
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 minutos	03'12"	01'05"	01'08"	00'55"	00'57"	00'56"	00'51"	01'10"
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 minutos	104,0	102,6	98,6	99,5	108,3	102,4	100,0	91,9
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,6	0,9	1,1	1,5	2,2	1,3	2,3
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp.	25,4	25,1	24,4	25,1	26,0	25,1	25,2	25,5
(90% a 110% do declarado)	102	100	98	100	104	100	101	102
LIMITE MICROBIANO	INICIAL	OBSERVAÇÕES: -					INICIAL	06 meses
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1000 UFC/g)	<10						<10	<10
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10						<10	<10
Patógeno <i>E.coli</i> (ausência em 1 grama)	ausente						ausente	ausente

Tabela 18- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 90 g/m² e alumínio (lote 2).

TEMPERATURA		30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR					40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR	
ANÁLISE	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	03 meses	06 meses
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	70	71	78	69	73	60	57
UMIDADE: Informativo	-	5,4	5,7	6,6	5,7	5,5	4,0	6,0
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 minutos	03'12"	01'29"	01'30"	01'10"	01'04"	01'02"	01'37"	00'55"
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 minutos	104,0	100,0	96,8	100,2	95,6	99,7	99,6	90,0 S2*
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,5	0,7	0,9	1,1	1,6	1,0	2,4
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp.	25,4	25,2	24,8	25,0	26,0	25,1	25,5	25,6
(90% a 110% do declarado)	102	101	99	100	104	100	102	102
LIMITE MICROBIANO	INICIAL	OBSERVAÇÕES: * S1: 92,4-90,7-82,8-78,6-86,9-92,5 / S2: 95,0-87,1-93,9-87,1-95,5-97,6					INICIAL	06 meses
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1000 UFC/g)	<10						<10	<10
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10						<10	<10
Patógeno E.coli (ausência em 1 grama)	ausente						ausente	ausente

Tabela 19- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio (lote 3).

TEMPERATURA		30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR					40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR	
ANÁLISE	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	03 meses	06 meses
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	72	72	76	74	68	57	58
UMIDADE: Informativo	-	5,0	5,7	6,6	5,6	5,2	5,0	6,0
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 minutos	03'12"	02'00"	00'58"	00'55"	00'52"	01'17"	01'20"	01'02"
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 minutos	104,0	102,9	100,6	95,4 S2*	100,3	102,3	97,2	92,9
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,4	0,7	0,8	1,6	1,5	0,8	2,2
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp.	25,4	25,3	25,5	25,0	25,4	25,2	25,6	26,7
(90% a 110% do declarado)	102	101	102	100	102	101	102	107
LIMITE MICROBIANO	INICIAL	OBSERVAÇÕES: * S1: 100,0-98,4-95,7-72,9-96,5-97,1 / S2: 100,0-103,0-99,0-100,0-87,0-95,0.					INICIAL	06 meses
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1000 UFC/g)	<10						<10	<10
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10						<10	<10
Patógeno E.coli (ausência em 1 grama)	ausente						ausente	ausente

Tabela 20- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em *strip* de alumínio (lote 4).

TEMPERATURA		30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR					40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR	
ANÁLISE	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	03 meses	06 meses
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	85	80	93	91	85	79	74
UMIDADE: Informativo	-	4,7	5,7	6,2	5,1	4,9	4,8	5,6
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 minutos	03'12"	02'15"	02'10"	02'35"	00'44"	01'17"	01'15"	01'16"
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 minutos	104,0	98,7	97,0	98,0	103,3	99,7	100,7	99,3
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,4	0,7	0,7	0,8	0,5	0,5	0,7
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp. (90% a 110% do declarado)	25,4 102	24,9 100	25,4 102	25,6 102	25,3 101	25,2 101	25,5 102	25,1 100
LIMITE MICROBIANO	INICIAL	OBSERVAÇÕES: -					INICIAL	06 meses
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1000 UFC/g)	<10						<10	<10
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10						<10	<10
Patógeno <i>E.coli</i> (ausência em 1 grama)	ausente						ausente	ausente

Tabela 21- Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em frasco de vidro (lote 5).

TEMPERATURA		30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5 % UR					40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR	
ANÁLISE	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	03 meses	06 meses
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	65	61	78	71	70	54	56
UMIDADE: Informativo	-	5,0	6,7	6,3	5,9	5,0	4,9	6,7
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 minutos	03'12"	01'31"	00'50"	01'10"	01'05"	00'59"	01'13"	00'55"
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 minutos	104,0	106,2	93,1	101,3	99,1	95,9	93,4	99,2
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,5	1,0	2,0	2,8	4,2*	1,8	4,0*
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp. (90% a 110% do declarado)	25,4	25,4	25,1	24,9	24,4	24,3	25,2	24,1
	102	102	100	100	98	97	101	96
LIMITE MICROBIANO	INICIAL	OBSERVAÇÕES: * Resultados acima do especificado.					INICIAL	06 meses
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1000 UFC/g)	<10						<10	<10
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10						<10	<10
Patógeno E.coli (ausência em 1 grama)	ausente						ausente	ausente

Os resultados da análise de dissolução por cuba, para todos os tempos e lotes, podem ser avaliados no Anexo 8.

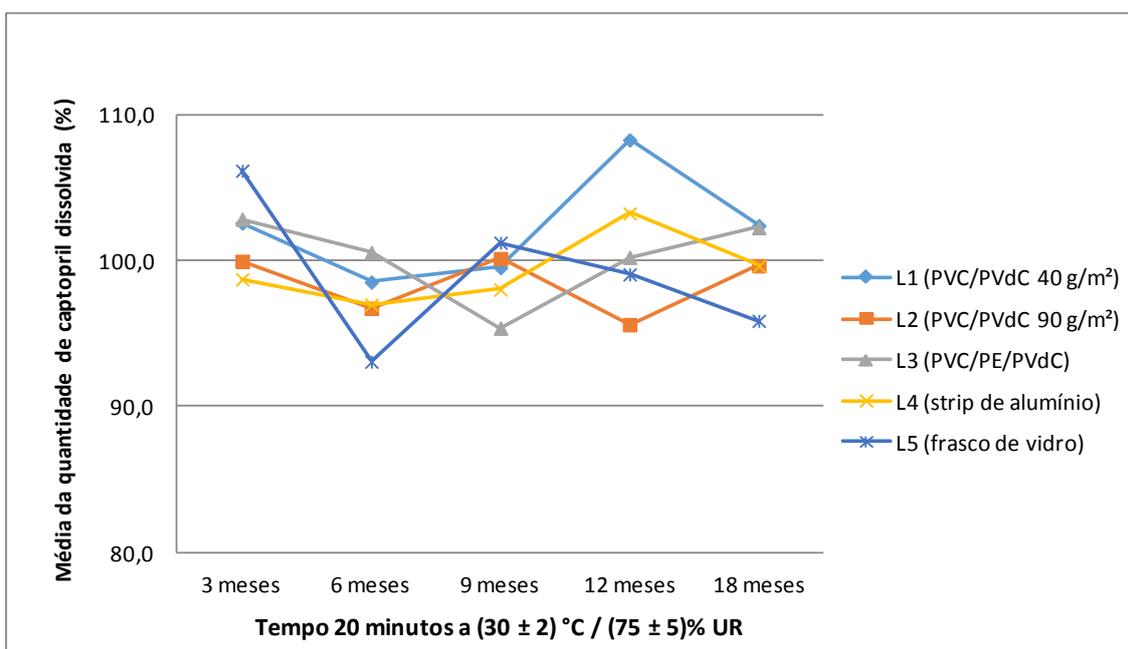
Tabela 22 - Quantidade de captopril dissolvida por lote (por tipo de material de embalagem) e por tempo de análise.

Tempo (20 minutos a 30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR)	Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m²)	Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m²)	Lote 3 (PVC/PE/PVdC)	Lote 4 (<i>strip</i> de alumínio)	Lote 5 (frasco de vidro)
3 meses	102,6	100,0	102,9	98,7	106,2
6 meses	98,6	96,8	100,6	97,0	93,1
9 meses	99,5	100,2	95,4	98,0	101,3
12 meses	108,3	95,6	100,3	103,3	99,1
18 meses	102,4	99,7	102,3	99,7	95,9
Média	102,3	98,4	100,3	99,3	99,1
DP	3,8	2,1	2,9	2,4	5,0
DP (%)	3,7	2,1	2,9	2,4	5,1

Os resultados destacados nas Tabelas 18 e 19 apresentaram-se fora do especificado pela FB 5ª Ed, que descreve que em um primeiro estágio (S1) dos 06 (seis) comprimidos analisados nenhum deveria apresentar dissolução menor que 85% (Q + 5%). No entanto, é permitida uma análise de segundo estágio (S2), em que 12 (doze) comprimidos foram analisados (S1 + S2) e em nenhum comprimido constou resultado de dissolução menor que 65% e a média apresentou-se maior que 80%.

Segue abaixo, a Figura 16, o gráfico que resume o comportamento da dissolução dos lotes nas diferentes embalagens de captopril no tempo de 20 minutos.

Figura 17 - Gráfico da quantidade de captopril dissolvida por lote (por tipo de material de embalagem) e por tempo de análise.



Na Tabela 21 é possível observar em destaque resultados do percentual de dissulfeto de captoprila acima do especificado pela FB 5ª Ed, máximo de 3%, nas análises realizadas no tempo de 6 meses em condições de estabilidade acelerada e no 18º mês de estabilidade de longa duração, quando o lote de captopril teste foi acondicionado em frasco de vidro âmbar (lote 5). O teor de captopril nestas mesmas condições, apesar de ter se apresentado dentro do especificado (22,5 a 27,5 mg/comp) sofreu redução de 25,2 mg/comp no mês 3 para 24,1 mg/comp no mês 6 em estabilidade acelerada e em condições de estabilidade de longa duração reduziu de 25,4 mg/comp no mês 3 para 24,3 mg/comp no 18º mês, o que pode estar relacionado a este aumento de dissulfeto de captoprila.

Como descrito em literatura, a degradação do captopril leva à formação do dissulfeto de captoprila. O cobre e o ferro são os principais catalisadores desta reação e, assim como outros contaminantes, podem apresentar-se nas formulações, o que pode estar relacionado ao contato com os equipamentos de produção ou com os materiais de embalagem primária, além de contaminantes dos próprios excipientes envolvidos na formulação. A reação de degradação do captopril e o aumento do produto de degradação pode proporcionar a diminuição do teor de princípio ativo, podendo afetar a terapêutica indicada e o aparecimento de efeitos indesejáveis ao organismo (SOUZA, 2011).

Com o intuito de avaliar a presença de cobre e ferro nos excipientes envolvidos na formulação e no insumo ativo, os laudos de análises de recebimento destes materiais foram avaliados e foi constatado que todos os materiais foram realmente aprovados conforme FB 5ª Ed. No que diz respeito aos parâmetros analisados, a avaliação de metais pesados (máximo de 0,002%) foi realizada para o captopril, para a celulose microcristalina 102, para a lactose monoidratada *spray dried* e para o ácido esteárico; enquanto que o ensaio de pureza para análise de ferro ocorreu para o amido de milho (máximo de 0,002%).

Uma vez que o vidro âmbar apresenta óxido de ferro, este componente pode ter migrado para os comprimidos de captopril acondicionados neste material, catalisando a reação de degradação para formação do dissulfeto de captoprila (ALVES *et al.*, 2008).

Outro desencadeador dessa degradação pode ter sido o oxigênio. O captopril, quando acondicionado em frascos de vidro, pode ter sua degradação reforçada pela presença de oxigênio no *headspace* ou pela permeabilidade de umidade através da tampa de polipropileno. Neste caso, o lote 5, acondicionado em frasco de vidro, pode ter também sofrido uma degradação oxidativa já que obteve a maior umidade registrada dentre os materiais testados, atingindo 6,7% UR no mês 6.

Ainda para o lote 5, foi possível observar uma queda na dureza dos comprimidos, o que pode estar relacionado também à umidade, possivelmente, potencializada pelo *headspace* ou pela permeabilidade através da tampa de polipropileno.

Pesquisas demonstram que a umidade e suas interações com os excipientes podem provocar efeitos na estabilidade de vários fármacos, diretamente nas propriedades dos comprimidos. Quando absorvida pelos comprimidos, a umidade pode causar amolecimento dos pontos coesos, comprometendo a dureza inicial da forma farmacêutica (LIMA *et al.*, 2005; CARSTENSEN, 1995).

Desta forma, o lote de captopril teste acondicionado em frasco de vidro âmbar (lote 5), apesar de apresentar um excelente material de acondicionamento e barreira e, neste caso, com pigmentação âmbar, acrescentando um potencial de fotoproteção, foi reprovado no 6º mês de estabilidade acelerada, baseado nas especificações da FB 5ª Ed. Porém, o lote 5 foi acompanhado até o final do estudo (18º mês) apenas com o intuito de observar o comportamento deste ao longo do tempo.

Descrições da literatura (*Council of Institute of Packaging*, 1969; PILCHIK, 2000) comprovam o comportamento esperado para o lote 4, quando comprimidos de captopril teste foram acondicionados em *strip* de alumínio. Este lote foi o que apresentou melhores resultados até o momento, reafirmando que as embalagens em alumínio/alumínio oferecem melhor proteção ao medicamento, quando comparadas às embalagens plásticas. A ausência de microfuros na estrutura, a utilização de menor temperatura de selagem, a elevada barreira à umidade, ao oxigênio e/ou à luz podem ter proporcionado resultados mais eficazes.

O lote de captopril teste acondicionado em blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio duro (lote 3) apresentou, no tempo de 9 meses, em condições de estabilidade de longa duração, na avaliação da dissolução, resultado satisfatório em S2 (ou E2), ou seja, em uma avaliação de segundo estágio.

Com resultado satisfatório também em S2, foi avaliado o lote de captopril teste acondicionado em blíster de PVC/PVdC 90 g/m² e alumínio duro (lote 2) no tempo de 6 meses, em condições aprovadas de estabilidade acelerada.

Com isso, verificou-se que a tendência a estágios de S2 já observada nos estudos de acompanhamento do captopril 25 mg continuou sendo detectada pelos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, mesmo com o medicamento acondicionado em materiais de embalagem primária distintos.

Observa-se que materiais com uma barreira expressiva, como blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio duro (lote 3) e blíster de PVC/PVdC 90 g/m² e alumínio duro (lote 2) demonstraram resultados satisfatórios em S2. Por outro lado, materiais de menor barreira, como o blíster de PVC/PVdC 40 g/m² e alumínio duro (lote 1), quando comparados aos primeiros, não apresentaram uma necessidade de análise de dissolução em um segundo estágio, S2.

Para o lote 1, blíster de PVC/PVdC 40 g/m² e alumínio duro, atual material de embalagem primária registrado para o captopril 25 mg, verificou-se resultados satisfatórios sem desvios expressivos.

É perceptível que não existe uma tendência de continuidade, ou seja, uma frequência de resultados em S2, isto é, a tardia dissolução dos comprimidos não ocorre repetidamente para um mesmo lote (mesmo material de embalagem). Em um determinado tempo de análise surgem resultados em S2, porém isso não se repete nos tempos seguintes, pois os resultados passam a ser aprovados em S1. Para avaliar melhor esse problema, a expressão pontual de S2, sugere-se uma investigação pormenorizada de uniformidade de conteúdo, durante a validação da etapa de mistura.

Para os demais parâmetros avaliados durante os estudos de estabilidade (acelerado e longa duração até 18 meses), os resultados apresentaram-se satisfatórios, como especificado pela FB 5ª Ed.

6.4. Discussão geral

No que diz respeito à formulação, ao perfil de dissolução comparativo, o medicamento captopril teste demonstrou resultado semelhante aos resultados dos lotes do medicamento de referência (comparadores - Captosen[®] 1 e Captosen[®] 2).

No que se refere à embalagem, dentre os cinco lotes de captopril 25 mg comprimidos, acondicionados em distintos materiais, o que apresentou melhor comportamento pelos resultados dos estudos de estabilidade foi o lote 4, com embalagem em *strip* de alumínio, com excelentes resultados de dissolução (em S1), dureza e teor.

Para o lote 1, acondicionado em blíster PVC/PVdC 40 g/m² e alumínio duro (blíster em duplex de menor gramatura), atual material de embalagem primária registrado para acondicionamento do captopril 25 mg de Farmanguinhos, os resultados dos estudos de estabilidade também se apresentaram satisfatórios, com aprovação no ensaio de dissolução em um primeiro estágio (S1).

Já o lote 2, blíster de PVC/PVdC 90 g/m² e alumínio duro (blíster em duplex de maior gramatura), e o lote 3, blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio duro (blíster em triplex), apresentaram aprovação na análise de dissolução em um segundo estágio (S2).

E, por fim, o lote 5, em frasco de vidro âmbar e tampa de polipropileno, demonstrou resultados do percentual de dissulfeto de captoprila acima do especificado pela FB 5ª Ed, sendo então reprovado no estudo de estabilidade acelerada.

Materiais considerados como excelentes formas de acondicionamento, como blíster em duplex de maior gramatura e blíster em triplex apresentaram a necessidade de análise em S2, enquanto que o blíster duplex de menor gramatura apresentou resultados de dissolução satisfatórios em S1.

Desta forma, pode-se afirmar que a tendência de análise de segundo estágio (S2) durante os estudos de dissolução, isto é, a dificuldade pontual observada em alguns comprimidos em se dissolverem, não está relacionada à constituição físico-química dos materiais de embalagem primária.

É perceptível que em um determinado tempo de análise surgem resultados em S2, porém isso não se repete nos tempos seguintes, pois os resultados passam a ser aprovados em S1. Para avaliar melhor esse problema, a verificação pontual de S2, sugere-se uma investigação pormenorizada de uniformidade de conteúdo durante a validação da etapa de mistura.

Com relação às técnicas diferenciais utilizadas para caracterização dos materiais de embalagem, a partir da análise por DSC foi possível comprovar o número de laminações em cada material plástico. Para os materiais em duplex (PVC/PVdC) que apresentam laminação de dois polímeros, foram verificados dois intervalos de transições vítreas, assim como nos materiais em triplex, laminados com três polímeros (PVC/PE/PVdC) foram identificados três intervalos de transições vítreas. No entanto, as distintas gramaturas dos materiais duplex, PVC/PVdC 40 g/m² e PVC/PVdC 90 g/m², não promoveram diferenças significativas nos resultados que os pudessem discriminar.

Na análise por espectroscopia no IV dos materiais plásticos utilizados, a técnica não permitiu realizar grande distinção entre os mesmos, uma vez que PVC, PE e PVDC são compostos praticamente pelos mesmos grupamentos funcionais, gerando a expressão das mesmas bandas. Porém, possibilitou comprovar a constituição química dos laminados utilizados.

E, complementando as análises de DSC e IV, os testes físico-químicos foram essenciais para compor a caracterização dos materiais de embalagem primária, para comprovar a constituição físico-química destes materiais, diferenciar as propriedades de barreira e proteção, atribuídas a cada material, ou a cada componente de um material laminado e relacionar com os resultados dos estudos de estabilidade em cada caso, para compreensão do resultado final.

7. CONCLUSÃO

O monitoramento contínuo da variabilidade dos processos tem sintonia com os modernos sistemas de qualidade e com o modelo de Boas Práticas de Fabricação para as indústrias farmacêuticas.

Neste contexto, o presente trabalho, além de monitorar uma tendência da aprovação do captopril em um segundo estágio (S2) em ensaios de dissolução, veio contribuir para mitigar a lacuna existente na literatura sobre a influência da embalagem primária na manutenção da estabilidade dos medicamentos, pois pouco se tem publicado sobre o assunto.

Através da avaliação da estabilidade de comprimidos simples de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária, foi possível concluir que embora estes materiais apresentem influência expressiva sobre o comportamento do medicamento acondicionado, a tendência de análise de segundo estágio (S2) durante os estudos de dissolução, observada para alguns comprimidos, não pode ser relacionada à constituição físico-química dos materiais de embalagem primária.

A caracterização aprofundada dos materiais de embalagem primária, isto é, a determinação físico-química das especificações destes materiais foi decisiva para compreender o comportamento do medicamento quando acondicionado em cada material.

Através do conhecimento dessas propriedades, dos benefícios que cada material de embalagem primária pode proporcionar ao medicamento acondicionado e do estudo dos resultados demonstrados neste trabalho, foi possível concluir que a embalagem primária não se apresenta como responsável pela tendência de S2 na dissolução dos comprimidos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT NBR 9198 – Embalagem e acondicionamento – Terminologia – 2º Projeto. JUNHO: 2010.

ACG-PHARMACK. Barrier Packaging of Pharmaceuticals Focus BLISTER PACKAGING. **Pack Age 2011 CONFERENCE**. Disponível em: <<http://www.packplussouth.in/conPres2011/acg%20pharmapac-PACKAGE2011HYD.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2015.

ADAM, M. Integrating research and development: the emergence of rational drug design in the pharmaceutical industry. **Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences**. Elsevier, 2004. (36): 513-537.

ALENCAR, J. R. B.; SOUZA, J. M. B.; ROLIM NETO, P. J.; LOPES, C. E. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. **Acta Farmacêutica**. Bonaerense. 2005. 24(3): 426-435.

ALVES, R. M. V.; JAIME, S. B. M.; GONÇALVES, M. P.; SUZUKI, P. W. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2008. 29(2): 167-178. Disponível em <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/460/431>. Acesso em: 03 abr. 2013.

AMBROSIO, T. J. **Packaging of Pharmaceutical Dosage Forms**, in, BANKER, G. S.; RHODES, C. T. *Modern Pharmaceutics*, 4 ed. New York: CRC Press, 2002.

ARAÚJO, R. G.; PIRES, A. T. N. Nanocompósitos PVC/nanotubos de carbono: avaliação da resistividade elétrica e efeito do solvente utilizado na obtenção dos nanocompósitos nas propriedades térmicas. **Polímeros**. 2013, 23(6): 839-843. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282013000600021&script=sci_arttext>. Acesso em: 15 dez. 2015.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 90-93.

BORBA, P. A. A.; RIEKES, M. K.; PEREIRA, R. N.; STULZER, H. K.; VECCHIA, D. D. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV para quantificação de carvedilol. **Química Nova**. 2013. 36(4): 582-586.

BRASIL. Decreto n.º 79.094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei n.º 6.360, de 23 de setembro 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Brasília: Diário Oficial da União, 1977. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7ddc6b004745968e9e64de3fbc4c6735/legis_79094.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 15 out. 2012.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010 c. 546p.

BRASIL. Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1999. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm>. Acesso em: 29 set. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC n.º 17, de 16 de abril de 2010 a. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2010. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso em: 15 out. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 b. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Brasília: Diário Oficial da União, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html>. Acesso em: 28 abr. 2015.

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: 10 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n. 1.587, de 3 de setembro de 2002. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME – Revisão. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2002 set. 5.

BRASIL. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos, 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 10 abr. 2013.

CAMILO, A. N. **Embalagens: design, materiais, processos e máquinas**. Instituto de Embalagens – Ensino & Pesquisa. São Paulo, SP, 2009. 334 p.

CAPTOSEN®: captopril. Responsável Técnico Domingos J. S. Iannotti. Pharlab Indústria Farmacêutica S.A. Rio de Janeiro. 2013. Bula do medicamento. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1996822015&pIdAnexo=2496069>. Acesso em: 01 abr. 2015.

CARSTENSEN, J. T. **Drug stability: principles and practices**. 2 ed. New York. Basel: Marcel Dekker, Inc: 1995. p. 387-407.

CAVALCANTI, O. A.; CICERI, L. Material de acondicionamento e embalagem primário: avaliação da permeabilidade ao vapor d'água. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**. 2002. 6 (1): 57-60. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=343999&indexSearch=ID>>. Acesso em: 22 fev. 2013.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical Stability of Pharmaceuticals**. 2 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986. p. 284-289.

COUNCIL OF INSTITUTE OF PACKAGING. **Fundamentals of Packaging**. London: Blackie & Son Limited. 1969. p. 330.

CROCE, P. C.; FISCHER, A.; THOMAS, R. H. **Packaging Materials Science**, in, LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KING, J. L. The Theory Practice of Industrial Pharmacy. 3 ed. Philadelphia: LEA & FEBIGER, 1986. p. 1193-1229.

FARFÁN DEL CARPIO, D. C. **Degradação físico-química do PVC causada por derivados de petróleo**. 2009. 112 p. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/15128/15128_4.PDF>. Acesso em: 15 dez. 2015.

FIGUEIREDO, M. A. J.; LAPORTA, L. **Requisitos Específicos para Formas Farmacêuticas Sólidas**. Monografia Curso de Formação Especializada em Análise de Registro de Medicamentos. Santa Maria, 2003. 20 p.

FIOCRUZ / Fundação Oswaldo Cruz - FARMANGUINHOS. Ficha Técnica de Fabricação FT163/08F. Rio de Janeiro, 2015.

FIOCRUZ / Fundação Oswaldo Cruz - / FARMANGUINHOS. Monografia PRG-016/15. Rio de Janeiro, 2015.

FIOCRUZ / Fundação Oswaldo Cruz - FARMANGUINHOS. Relatórios de Embalagem Nº 03/2014; 04/2014; 05/2014; 06/2014 e 07/2014. Rio de Janeiro, 2015.

FIOCRUZ / Fundação Oswaldo Cruz - Ministério da Saúde (BR). Memento Terapêutico. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

FORCÍNIO, H. Creating Packaging Alternatives. **Pharmaceutical Technology**. 2000.

FORCÍNIO, H. Interphex Presents a Wide Array of Packaging Innovations. **Pharmaceutical Technology**. 2001.

GRANGEIRO JÚNIOR, S.; SILVA, I. J. M.; SILVA, J.; OLIVEIRA, M. A.; LYRA, M. A. M.; CARDOSO, W. O.; LIMA, A. A. Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do Controle estatístico de Processo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2012. 33(4): 529-536.

GOMES, B. J. L.; SOUZA, C. G. **Utilização de materiais de embalagem na indústria farmacêutica: estudo exploratório do uso de vidro ou PET em frascos de xarope**. In: XXVI ENEGEP - Fortaleza, 2006. Disponível em <http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2006_TR490327_7191.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2013.

HOFFMANN, F. N. Avaliação Farmacocinética da combinação de sulfametoxazol+trimetoprima em ratos como ferramenta preditiva de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa em seres humanos. Toledo: Universidade Federal de Santa Catarina; 2011. Disponível em <<http://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/95905/294610.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 15 out. 2012.

JAIME, S. B. M.; ALVES, R. M. V.; DANTAS, F. B. H.; BORDIN, M. R. Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frasco de vidro tipo I para produtos farmacêuticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2011. 32(1): 95-104.

JAIME, S. B. M.; CAMPOS, A. C. M. G.; LEMOS, A. B.; ALVES, R. M. V. Propriedade de barreira à umidade de embalagens plásticas para produtos oftálmicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2014. 35(1): 133-139.

KÄMPF, G. **Characterization of plastics by physical methods: experimental techniques and practical application**. New York: Hanser Publishers, 1986. 351p.

KLÖCKNER PENTAPHARM®. Disponível em: <<http://www.neueverpackung.de/ai/resources/c4892220aa0.pdf>>, <https://www.kpfilms.com/en/Products_Solutions/_Documents/pentapharm_alfoil_polymer_films_sales_sheet.pdf> e <https://www.kpfilms.com/en/Products_Solutions/_Documents/Pentapharm_ACLAR_sales_sheet_9.24.12.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2015

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. T. Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. 1999. 25(7): 857-868.

LEITE, E. G. **Estabilidade: importantes parâmetros para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos**. 2005. 178 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/7869>>. Acesso em: 15 out. 2012.

LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; SANTOS, M. R. C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; CHAUD, M. V. Efeito da Força de Compressão e da Umidade no Perfil de Dissolução de Fármacos. *Revista Saúde*. 2005. 7(15): 39-43. Disponível em: <<http://www.unimep.br/phpg/editora/revistaspdf/saude15art06.pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2016.

LUDESCHER, N. O.; VERGILIO, R. R.; LUCIO, C. C.; SANTOS, J. E. G. Interface of drug use. **Work**. 2012.41(1): 5631-5633.

MARQUARDT, D. **Design da Informação: Proposta de Manual de Uso e Embalagem para medicamentos anticoncepcionais orais para adolescentes**. 2006. 144 p. Dissertação (Graduação em Design Gráfico) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, 2006. Disponível em <<http://www.pergamum.udesc.br/dados-bu/000000/0000000000002/000002E5.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2013.

MESTRINER, F. **Design de embalagem: curso básico**. 2ed. São Paulo: Markon Books, 2002.

MONTEIRO, M.; GOTARDO, M.A. Ftalato de di-(2-etilexila) (DEHP) em bolsas de PVC para soluções parenterais de grandes volumes. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2005. 26(1): 9-18.

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. R. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Revista Nutrição**. 2002; 15(2): 223-238.

MOURA, R. A.; BANZATO, J. M. Embalagem, unitização & containerização. 2. ed. Volume 3. São Paulo: IMAM, 1997. 354p.

MUHLFELD, L.; LANGGUTH, P.; HAUSLER, H.; HAGELS, H. Comparison of quantitative analysis techniques for the determination of heat seal lacquer layers on aluminum blister foils. **European journal of pharmaceutical sciences**. 2010.41(5): 700-706. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098710003416>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

MUHLFELD, L.; LANGGUTH, P.; HAUSLER, H.; HAGELS, H. Influences of heat seal lacquer thickness on the quality of blister packages. **European journal of pharmaceutical sciences**. 2012. 45(2): 150-157. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098711004118>>. Acesso em 11 ago. 2015.

NAVERSNIK, K.; BOHANEK, S. Predicting drug hydrolysis based on moisture uptake in various packaging designs. **European journal of pharmaceutical sciences**. 2008. 35(5): 447-456. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940251>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

NEGRÃO, C.; CAMARGO, E. P. **Design de embalagem: do marketing à produção**. São Paulo: Novatec Editora, 2008. 320 p.

NÓBREGA, I. M. F. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de comprimidos de captopril**. 2006. 64 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006. Disponível em: <http://www.repositorio.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/3618/arquivo6403_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 11 ago. 2015.

NÓBREGA, I. M. F.; GRANGEIRO JÚNIOR, S.; SILVA, R. M. F.; ROLIM NETO, P. J.; ALBUQUERQUE, M. M. Estudo de estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg acondicionados em blister frente a diferentes tipos de filmes moldáveis. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2006. 87(4): 128-131. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_128a131_ESTUDO.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2015.

PAIVA, J. F. R.; LOPES, C. C.; LOPES, R. S. C.; ALBERT, A. M.; CHANTRE, L. G. F.; FURTADO, A. P. A.; BELISÁRIO, M. Estudo do Controle da Degradação do Captopril na análise de comprimidos por Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência. **Revista Virtual de Química**. 2015. 20(20): 1-23. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiL8r6X87XJAhUCr5AKHWWmDoAQFggbMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.uff.br%2FRVQ%2Findex.php%2Frvq%2Farticle%2Fdownload%2F919%2F668&usg=AFQjCNFMynJMoEtZ7a5_uJauc2bE9rTVkw&bvm=bv.108194040,d.Y2I>. Acesso em 11 ago. 2015.

PASSOS, V. M. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2006. 15(1): 35-45. Disponível em <<http://www.coopermundi.com.br/downloads/hipertensao1.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2014.

PERRY, N. L. **The compounding of polyvinyl chloride**, in NASS, L. I. HEIBERGER, C. A. Encyclopedia of PVC. 2 ed. Volume 2. New York: MARCEL DEKKER, 1986.43p.

PILCHIK, R. Pharmaceutical Blister Packaging, Part I - Rationale and Materials. **Pharmaceutical Technology**. 2000. Disponível em: <<http://www.packagingconnections.com/sites/default/files/Pharma%20Blister%20Pack.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

PITA, V. J. R. R. Avaliação das características do processamento e propriedades de sistemas PVC/plastificantes e PVC/poliuretanos termoplásticos. 1999. 142p. Dissertação (Doutorado) - Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999.

RODOLFO JR, A.; NUNES, L. R.; ORMANJI, W. **Tecnologia do PVC**. 2 ed. São Paulo: Braskem, 2006. 448p.

RODRIGUES, L. N. C.; FERRAZ, H. G. Embalagem Farmacêutica tipo blíster: escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis à umidade. **Revista Analytica**. 2007.(28):80-86. Disponível em: <http://www.revistaanalytica.com.br/ed_antteriores/28/art05.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2014.

ROMANO, L. N. **Um método de projeto de produto: embalagem**. 1997. 8 p. Dissertação (Pós-Graduação em Engenharia de Produção) - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 1997. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP1998_ART047.pdf>. Acesso em: 08 jan.2013.

SALAY, M. C. Tecnologia de embalagem de sólidos. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, 2006.7(41): 36-41.

SANGSUWAN, J.; LOCKHART, H. E. Dissolution Shelf Life of Packaged Pharmaceutical Tablet by Prediction and Experiment. **CMU Journal**. 2005. 4(3): 275-285.

SILVA, D. G.; LEITE, V. C. A importância da embalagem como vantagem logística: um estudo de caso. **Tékhnē e Lógos**, 2010. 1(3): 114-130. Disponível em: <http://xa.yimg.com/kq/groups/22758048/1042929450/name/UNKNOWN_PARA_METER_VALUE>. Acesso em: 28 nov. 2012.

SILVEIRA, M. R. S. **Funcionalização do polietileno linear de baixa densidade para promover adesão**. 2012. 99 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/76154/000877836.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 15 dez. 2015.

SOARES, E. P.; NUNES, E. C. D.; SAIKI, M.; WIEBECK, H. Caracterização de Polímeros e Determinação de Constituintes Inorgânicos em Embalagens Plásticas Metalizadas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. 2002. 12(3): 206-212. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/po/v12n3/12864.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2015.

SOUZA, J. A. L. **Desenvolvimento de uma metodologia baseada na espectroscopia no infravermelho próximo para determinação do produto de degradação do captopril em comprimidos**. 2011. 68 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufpe.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/3332/arquivo2761_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 09 mai. 2015.

WATERMAN, K.; MACDONALD, B. C. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2010. 99(11): 4437-4452.

WHO. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Annex 2, **WHO Technical Report Series**. 953, 2009.

ANEXOS

Anexo 1 - Especificações alumínio duro

1. DESCRIÇÃO: *NQA 4,0*

Alumínio Duro + resina termo selante + *primer* para impressão. Rugas, rasgos, falhas, amassados e/ou pregas, devem ser avaliados conforme NQA 4,0.

2. GRAMATURA:

2.1 Total: 69,5 - 75,5 - 81,5 g/m².

2.2 Alumínio: 62,8 - 67,5 - 72,2 g/m².

2.3 Resina termo selante + *primer*: 6,7 - 8,0 - 9,3 g/m².

3. ESPESSURA DO ALUMÍNIO:

3.1 Total: 0,025 - 0,030 - 0,035 mm.

3.2 Alumínio: 0,023 - 0,025 - 0,027 mm.

4. LARGURA TOTAL DA TIRA:

171,5 - 172,0 - 172,5 mm.

5. DIÂMETRO DA BOBINA:

5.1 Interno: 75 - 76 - 77 mm.

6. IMPRESSÃO: *NQA 0,01*

6.1 Tipo de Impressão: flexografia em uma cor (Pantone 274C), resistente ao teste da fita adesiva. Falhas e/ou borrões devem ser avaliados conforme NQA 0,01.

6.2 As tintas devem resistir até a temperatura de 230 °C.

6.3 Teste de resistência a fita adesiva: a tinta deve ser resistente.

6.4 Texto: conforme arte final.

7. EMBOBINAMENTO: *NQA 0,01*

- Deve ser feito a uma tensão que não permita o deslizamento das camadas;

- O número de emendas por bobina não deve exceder a 3 e devem ser feitas com fita colorida.

Anexo 2 – Especificações tira de alumínio + polietileno

1. DESCRIÇÃO: *NQA 4,0*

Alumínio + polietileno + *primer*. Rugas, rasgos, falhas, amassados e/ou pregas, devem ser avaliados conforme NQA 4,0.

2. GRAMATURA:

2.1 Total: 102,3 - 107,7 - 113,2 g/m².

2.2 *Primer*: 1,5 - 1,75 - 2,0 g/m².

2.3 Alumínio: 77,0 - 81,0 - 85,0 g/m².

2.4 Polietileno: 23,8 - 25,0 - 26,2 g/m².

3. ESPESSURA:

3.1 Total: 0,053 - 0,056 - 0,059 mm.

3.2 Alumínio: 0,027 - 0,030 - 0,033 mm.

4. LARGURA TOTAL DA TIRA:

129,5 - 130,0 - 130,5 mm.

5. DIÂMETRO DA BOBINA:

5.1 Externo: 280 - 290 – 300 mm.

5.2 Interno: 75 - 76 – 77 mm.

6. IMPRESSÃO: *NQA 0,01*

6.1 Tipo de Impressão: flexografia, com uma cor (Pantone 274C), resistente ao teste da fita adesiva. Falhas e/ou borrões, devem ser avaliados conforme NQA 0,01.

6.2 As tintas devem resistir até a temperatura de 170 °C.

6.3 Teste de resistência à fita adesiva: a tinta deve ser resistente.

6.4 Texto: conforme arte final.

7. EMBOBINAMENTO: *NQA 0,01*

- Deve ser feito a uma tensão que não permita o deslizamento das camadas;

- O número de emendas por bobina não deve exceder a 3 e devem ser feitas com fita de coloração azul.

Anexo 3 - Especificações PVC/PVdC 40 g/m²1. DESCRIÇÃO: *NQA: 4,0*

Filme de PVC/PVdC, sem rebarbas, isento de furos, arranhões e dobras, com a camada externa de PVC com 0,25 mm de espessura e a camada interna com PVdC 40 g/m².

2. IDENTIFICAÇÃO: *NQA 4,0*

Reação colorimétrica com formação de precipitado marrom escuro.

3. COR: *NQA 1,5*

Cristal.

4. GRAMATURA:

346,5 - 385,0 - 423,5 g/m².

5. ESPESSURA:

0,246 - 0,273 - 0,300 mm.

6. LARGURA TOTAL:

179,5 - 180,0 - 180,5 mm.

7. DIÂMETRO DA BOBINA:

7.1 Externo: 340 - 350 - 360 mm.

7.2 Interno: 75 - 76 - 77 mm.

8. TENSÃO DIMENSIONAL:

8.1 Sentido Transversal: + 1 a +2 mm.

8.2 Sentido Longitudinal: - 1 a - 6 mm.

9. CORTE: *NQA 0,65*

Regular, sem apresentar áreas mais estreitas e/ou largas em relação à largura especificada.

10. EMBOBINAMENTO: *NQA: 0,01*

Deve ser feito a uma tensão que não permita o deslizamento das camadas.

O número de emendas por bobina não deve exceder a 3 e devem ser feitas com fita colorida.

Anexo 4 - Especificações PVC/PVdC 90 g/m²1. DESCRIÇÃO: *NQA: 4,0*

Filme de PVC/PVdC, sem rebarbas, isento de furos, arranhões e dobras, com a camada externa de PVC com 0,25 mm de espessura e a camada interna com PVdC 90 g/m².

2. IDENTIFICAÇÃO:

Reação colorimétrica com formação de precipitado marrom escuro.

3. COR: *NQA 1,5*

Cristal.

4. GRAMATURA:

4.1 PVdC: 90 g/m², conforme laudo do fabricante.

4.2 Total: 413,0 - 433,0 - 455,0 g/m².

5. ESPESSURA:

0,246 - 0,273 - 0,300 mm.

6. LARGURA TOTAL:

173,5 - 174,0 - 174,5 mm.

7. DIÂMETRO DA BOBINA:

7.1 Externo: 340 - 350 - 360 mm.

7.2 Interno: 75 - 76 - 77 mm.

8. TENSÃO DIMENSIONAL:

8.1 Sentido Transversal: + 1 a +2 mm.

8.2 Sentido Longitudinal: - 1 a - 6 mm.

9. CORTE: *NQA 0,65*

Regular, sem apresentar áreas mais estreitas e/ou largas em relação à largura especificada.

10. EMBOBINAMENTO: *NQA: 0,01*

Deve ser feito a uma tensão que não permita o deslizamento das camadas.

O número de emendas por bobina não deve exceder a 3 e devem ser feitas com fita colorida.

Anexo 5 - Especificações PVC/PE/PVdC

1. DESCRIÇÃO: *NQA: 4,0*

Filme rígido de PVC para embalagens farmacêuticas, termoformável, brilhante, transparente, laminado com polietileno e recoberto com PVdC. Com a camada de PVC 250 micra externa, PE 25 micra ao meio e a de PVdC 90 g/m² interna. Rebarbas, furos, arranhões e dobras, devem ser avaliados conforme NQA 4,0.

2. IDENTIFICAÇÃO:

Reação colorimétrica com formação de precipitado marrom escuro.

3. COR: *NQA 1,5*

Cristal.

4. GRAMATURA:

435,08 - 483,42 - 531,76 g/m².

5. ESPESSURA:

0,317 - 0,334 - 0,351 mm.

6. LARGURA TOTAL:

179,5 - 180,0 - 180,5 mm.

7. DIÂMETRO DA BOBINA:

7.1 Externo: 370 – 380 mm.

7.2 Interno: 70 – 77 mm.

8. TENSÃO DIMENSIONAL:

8.1 Sentido Transversal: + 1 a + 2 mm.

8.2 Sentido Longitudinal: - 1 a - 6 mm.

9. CORTE: *NQA 0,65*

Regular, sem apresentar áreas mais estreitas e/ou largas em relação à largura especificada.

10. EMBOBINAMENTO: *NQA: 0,01*

Deve ser feito a uma tensão que não permita o deslizamento das camadas.

O número de emendas por bobina não deve exceder a 3 e devem ser feitas com fita colorida.

Anexo 6 - Especificações frasco de vidro

1. DESCRIÇÃO: *NQA: 4,0*

Frasco redondo de vidro âmbar Tipo III, com terminação rosca 18.

2. CARACTERÍSTICA DO CORPO DO FRASCO: *NQA 0,65*

2.1 Material: vidro.

2.2 Odor: inodoro.

2.3 Cor: âmbar.

2.4 Volume total: 37 mL.

2.5 Volume útil: 30 mL.

2.6 Altura total do frasco: 73,2 - 74,0 - 74,8 mm.

2.7 Altura até a terminação: 60,3 mm.

2.8 Diâmetro externo do corpo: 33,3 - 33,7 - 34,9 mm.

2.9 Altura total da terminação: 13,50 - 13,90 mm.

2.10 Diâmetro interno da terminação: 10,4 - 10,6 - 10,8 mm.

2.11 Diâmetro sobre a rosca: 17,50 - 18,00 mm.

2.12 Diâmetro do anel de segurança: 17,0 - 20,0 - 20,3 mm.

2.13 Peso do frasco: 36,0 g.

3. RESISTÊNCIA QUÍMICA: *NQA*

Máximo 8,5mL de H₂SO₄ 0,01M por 100 mL do extrato aquoso.

4. LIMITE MICROBIANO(*):

Bactérias Totais: 1000UFC/Frasco.

Fungos e Leveduras: 100UFC/Frasco.

Escherichia coli: Ausente/Frasco.

Anexo 7 - Especificações tampa de polipropileno

1. DESCRIÇÃO: *NQA: 4,0*

Tampa em polipropileno na cor branca, com estrias largas e estreitas intercaladas na face principal externa. Livre de rebarbar internas e externas, deformações e falhas.

2. DIMENSÕES:

2.1 Diâmetro da rosca: 16,4 – 16,8 mm

2.2 Diâmetro externo do lacre: 23,3 – 23,7 mm

2.3 Diâmetro da estria estreita: 19,7 – 20,1 mm

2.4 Altura total: 21,8 – 22,2 mm

3. PESO: 1,62 – 1,98 g

Anexo 8 - Resultados de dissolução por cuba, por tempo, para cada lote

Tabela 23- Análise por cuba aos 03 meses.

03 meses							
AMOSTRA	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6	MÉDIA
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m²) 30 °C	107,9	102,8	102,4	102,1	103,2	97,2	102,6
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m²) 40 °C	99,8	100,6	104,3	103,4	92,6	99,3	100,0
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m²) 30 °C	100,0	101,1	102,8	98,4	99,8	97,8	100,0
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m²) 40 °C	97,0	100,8	98,2	100,7	101,8	99,2	99,6
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 30 °C	105,6	102,3	99,7	102,3	104,4	102,9	102,9
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 40 °C	95,3	92,1	100,4	101,3	98,2	95,6	97,2
Lote 4 (strip de alumínio) 30 °C	103,9	99,3	95,6	92,2	96,0	105,4	98,7
Lote 4 (strip de alumínio) 40 °C	102,7	100,8	98,7	98,5	102,1	101,4	100,7
Lote 5 (frasco de vidro) 30 °C	107,5	106,3	108,8	105,8	103,5	105,3	106,2
Lote 5 (frasco de vidro) 40 °C	104,6	98,9	86,0	89,3	84,9	96,5	93,4

Tabela 24- Análise por cuba aos 06 meses.

06 meses							
AMOSTRA	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6	MÉDIA
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m ²) 30 °C	96,9	103,8	100,3	98,3	96,3	95,6	98,6
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m ²) 40 °C	97,5	87,8	89,6	89,8	91,0	95,4	91,8
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m ²) 30 °C	99,8	97,5	96,9	97,3	95,9	93,2	96,7
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m ²) 40 °C	92,4	90,7	82,8	78,6	86,9	92,5	90,0
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m ²) 40 °C - S2	95,0	87,1	93,9	87,1	95,5	97,6	
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 30 °C	104,6	100,6	98,7	97,1	99,7	102,7	100,6
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 40 °C	101,0	90,9	90,4	89,6	90,9	94,5	92,9
Lote 4 (strip de alumínio) 30 °C	96,2	94,7	99,1	93,3	96,8	101,8	97,0
Lote 4 (strip de alumínio) 40 °C	100,3	96,7	99,7	101,5	97,7	100,1	99,3
Lote 5 (frasco de vidro) 30 °C	94,6	91,7	92,8	91,7	95,1	92,7	93,1
Lote 5 (frasco de vidro) 40 °C	101,5	98,4	102,0	98,6	97,1	97,4	99,2

Tabela 25- Análise por cuba aos 09 meses.

09 meses							
AMOSTRA	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6	MÉDIA
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m ²) 30 °C	98,1	100,1	98,1	99,5	102,8	98,5	99,5
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m ²) 30 °C	107,0	97,8	99,6	103,7	95,0	97,9	100,2
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 30 °C	100,0	98,4	95,7	72,9	96,5	97,2	95,4
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 30 °C - S2	100,0	103,0	99,0	100,0	87,0	95,0	
Lote 4 (strip de alumínio) 30 °C	97,7	99,2	93,6	95,0	97,0	105,8	98,0
Lote 5 (frasco de vidro) 30 °C	103,1	100,8	104,3	98,9	96,9	103,5	101,2

Tabela 26 - Análise por cuba aos 12 meses.

12 meses							
AMOSTRA	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6	MÉDIA
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m²) 30 °C	106,9	108,9	109,3	108,7	109,0	106,9	108,3
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m²) 30 °C	99,6	96,1	92,2	96,2	97,2	92,5	95,6
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 30 °C	103,1	98,8	102,6	104,0	96,7	96,4	100,3
Lote 4 (strip de alumínio) 30 °C	107,4	103,4	103,0	106,2	100,1	99,5	103,3
Lote 5 (frasco de vidro) 30 °C	103,2	101,1	96,3	98,2	99,9	95,9	99,1

Tabela 27 -Análise por cuba aos 18 meses.

18 meses							
AMOSTRA	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6	MÉDIA
Lote 1 (PVC/PVdC 40 g/m²) 30 °C	99,1	102,3	102,8	103,2	102,7	104,4	102,4
Lote 2 (PVC/PVdC 90 g/m²) 30 °C	100,1	96,2	100,3	97,7	100,8	102,8	99,7
Lote 3 (PVC/PE/PVdC) 30 °C	107,3	105,0	98,8	98,6	103,9	100,0	102,3
Lote 4 (strip de alumínio) 30 °C	98,4	99,1	102,8	93,3	100,4	103,9	99,7
Lote 5 (frasco de vidro) 30 °C	97,0	92,6	90,6	97,9	98,4	98,9	95,9