

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

GEORGE LEON MACHADO BARROS

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MATERIAL DE EMBALAGEM: UM
ESTUDO COMPARATIVO DAS FARMACOPEIAS**

Rio de Janeiro
2019

GEORGE LEON MACHADO BARROS

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MATERIAL DE EMBALAGEM: UM
ESTUDO COMPARATIVO DAS FARMACOPEIAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Co-orientadora: Michelle Alvares Sarcinelli

Rio de Janeiro
2019

George Leon Machado Barros

**CONTROLE DE QUALIDADE DE EMBALAGEM: UM ESTUDO COMPARATIVO
DAS FARMACOPEIAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em 21 de Maio de 2019.

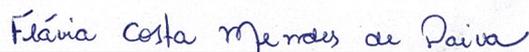
BANCA EXAMINADORA



Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha – Orientador – Presidente da banca
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ



Dr^a. Michelle Alvares Sarcinelli – Co-orientadora
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ



Mestre Flávia Costa Mendes de Paiva - Titular da banca
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ



Mestre Hemilliano de Lemos – Titular da banca
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2019

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

B277c Barros, George Leon Machado

Controle de qualidade de material de embalagem: um estudo comparativo das farmacopeias. / George Leon Machado Barros. – Rio de Janeiro, 2019.

vii, 50 f. ; 30 cm.

Orientador: Helvécio Vinícius Antunes Rocha.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 46-50

1. Embalagem. 2. Farmacopeia. 3. Controle de Qualidade. I. Título.

CDD 615.1

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as bênçãos na minha vida. Difícil acreditar que eu estaria aqui sem minha fé Nele e em suas obras.

Aos meus familiares por sempre todo amor e apoio para alcançar meus sonhos. Espero usar todos esses privilégios em favor daqueles que necessitam.

A todos os meus amigos, inclusive os que não estão mais na minha vida, por terem me dado apoio e me escutado quando eu mais precisava.

Aos que fizeram parte do curso de pós-graduação por toda troca de experiência e por ter conhecido pessoas incríveis.

Aos orientadores e às pessoas que me ajudaram na produção deste trabalho de conclusão.

*“Nunca um fracasso, sempre um
aprendizado.”*

(FENTY, 2009)

RESUMO

A OMS criou, em 1996, seu 34º relatório técnico onde definiu estabilidade como sendo a capacidade que um produto farmacêutico tem em manter suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro de limites especificados por todo seu prazo de validade. No Brasil este conceito está na RE nº 1 de 2005 que serve de guia para estudos de estabilidade do medicamento. Este estudo leva em consideração fatores intrínsecos e extrínsecos que podem afetar a estabilidade do produto farmacêutico. A embalagem, por exemplo, é o envoltório escolhido para garantir a sua proteção, além de manter aspectos físico-químicos e microbiológicos do medicamento e sua segurança e eficácia no tratamento do paciente. São encontradas nas principais farmacopeias especificações quanto à realização de testes para a embalagem de medicamentos de diversas formas farmacêuticas considerando proteção, compatibilidade, segurança e desempenho do medicamento. Neste trabalho foram pesquisados nas farmacopeias brasileira, americana, europeia, mexicana e japonesa testes de controle de qualidade de embalagens para acondicionamento de sólidos orais. Foi encontrado um total de 29 métodos distribuídos em 14 testes, que foram analisados e comparados entre si. Apesar da farmacopeia americana ter apresentado um grande número de métodos, as farmacopeias mexicana e japonesa apresentaram maior número de métodos exclusivos, o que garantiria uma importância aos compêndios. Os resultados indicam a falta de harmonização dos métodos de controle de qualidade para embalagem de sólidos orais e a dificuldade que o setor regulatório tem de encontrar farmacopeias e artigos com testes para o controle de qualidade de embalagens para sólidos orais.

Palavras-chave: Embalagem. Farmacopeia. Controle de qualidade.

ABSTRACT

In 1996, WHO established the 34th technical report which defined stability as the ability of a pharmaceutical product to maintain its physical, chemical, microbiological and biopharmaceutical properties within specified limits throughout its shelf-life. In Brazil this concept is in RE nº 1 of 2005 as guide for stability studies of the medicine. This study considers intrinsic and extrinsic factors that may affect the stability of the pharmaceutical product. The packaging, for instance, is the wrap chosen to ensure protection to drugs, as well as maintaining its physico-chemical and microbiological aspects and its safety and efficacy in the treatment of the patient. The main pharmacopoeias have specifications and tests for medicine packaging which various pharmaceutical forms considering: protection, compatibility, safety and performance of the medicine. In this study, the Brazilian, United States (USP), European, Mexican and Japanese pharmacopoeia tests were investigated for quality control of packaging for oral solid drug. A results of 29 methodologies distributed in 14 tests were found, analyzed and compared. Although the USP presented a large number of methods, the Mexican and Japanese pharmacopoeias presented more exclusive methods, which guarantee an importance to the compendium itself. The results led to believe in the lack of harmonization of quality control methods for packaging oral solids and a difficulty that the regulatory sector has in finding pharmacopoeias and articles with tests for quality control of packaging for oral solids.

Keywords: Packing. Pharmacopeia. Quality control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de vidro transparente e âmbar.....	14
Figura 2: Configuração básica de embalagem de blíster.....	18
Figura 3: Esquema de termoformação de blíster em uma emblistadora.	19
Figura 4: Gráfico comparativo de transmissão de oxigênio nos filmes Pentapharm® entre 2 e 24 horas.....	16
Figura 5: Gráfico comparativo de transmissão de vapor de umidade	17
Figura 6: Gráfico representativo do número de métodos exclusivos de cada farmacopeia	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios para níveis aceitáveis de estabilidade	5
Quadro 2: Graus de cuidado entre a embalagem e medicamentos de classes comuns.	13
Quadro 3: Considerações de adequabilidade para classe de medicamentos mais comuns.	20
Quadro 4: Testes de desempenho de recipientes da Farmacopeia Brasileira	31
Quadro 5: Testes de controle de qualidade da USP	33
Quadro 6: Testes em embalagens plásticas da Farmacopeia Europeia	34
Quadro 7: Testes para sistemas de embalagem da Farmacopeia Mexicana.....	35
Quadro 8: Testes para recipientes e material de embalagem da Farmacopeia Japonesa	37
Quadro 9: Testes de controle de qualidade mais frequentes nas farmacopeias	38
Quadro 10: Compilado de testes e métodos para material de embalagem das farmacopeias pesquisadas.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Zonas Climáticas segundo a ICH para realização de estudos de estabilidade.....	7
Tabela 2: Condições de armazenamento	8

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alu-Alu	Alumínio/alumínio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFF	<i>Cold form foil</i>
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
EP	Farmacopeia Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FB	Farmacopeia Brasileira
FJ	Farmacopeia Japonesa
g	Gramma
hPa	Hectopascal
MEX	Mexicana
mg	Miligramma
N°	Número
nm	Nanômetro
N/A	Não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
ppm	Parte por milhão
ppb	Parte por bilhão
PVC	Poli(cloreto de vinila)
PVdC	Poli(cloreto de vinilideno)
RE	Resolução Específica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UR	Umidade Relativa
USP	United States Pharmacopeia
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
>	Maior
%	Porcentagem
°	Grau
°C	Graus Celsius
®	<i>Copy right</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1	Medicamento	3
2.2	Estabilidade	4
2.2.1	Zonas climáticas no Brasil	7
2.2.2	Condições de armazenamento	8
2.2.3	Estudo de estabilidade acelerado	9
2.2.4	Estudo de estabilidade longa duração	10
2.2.5	Estudo de estabilidade de acompanhamento	10
2.3	Testes de Especificação	11
2.4	Embalagem	12
2.4.1	Formas de embalagens e materiais de acondicionamento	13
2.4.1.1	<i>Vidro</i>	13
2.4.1.2	<i>Papel</i>	14
2.4.1.3	<i>Plásticos</i>	15
2.4.1.4	<i>Alumínio</i>	16
2.4.1.5	<i>Alumínio e plástico</i>	18
2.4.2	Especificação para materiais de embalagem	19
2.5	Métodos utilizados em testes de controle de qualidade de embalagens	22
2.5.1	Permeabilidade à umidade	22
2.5.2	Embalagem de segurança	22
2.5.3	Acabamento	23
2.5.4	Vazamento	23
2.5.5	Aspecto e cor	23
2.5.6	Envelhecimento	23
2.5.7	Partículas finas	23
2.5.8	Transparência	23
2.5.9	Transmissão de luz	24
2.5.10	Reatividade biológica (<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>)	24
2.5.10.1	<i>Teste de difusão em ágar</i>	24

2.5.10.2	Teste de contato direto	24
2.5.10.3	Teste de eluição	25
2.5.10.4	Testes de reatividade com células animais.....	25
2.5.10.5	Classificação dos plásticos	25
2.5.10.6	Teste de segurança biológica	25
2.5.11	Componentes químicos extraíveis	25
2.5.11.1	Teste de identificação	25
2.5.11.2	Testes físico-químicos	26
2.5.11.2.1	Teste de metais extraíveis.....	26
2.5.11.2.2	Teste de Amônio	26
2.5.11.2.3	Frasco carreador de oxigênio (oxygen-flask method)	26
2.5.11.2.4	Capacidade reguladora de pH.....	26
2.5.11.2.5	Resíduos voláteis	26
2.5.11.2.6	Teste de calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	26
3	JUSTIFICATIVA	28
4	OBJETIVOS	29
4.1	Geral	29
4.2	Específicos.....	29
5	METODOLOGIA.....	30
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
6.1	Testes	31
6.2	Farmacopeias.....	31
6.2.1	Farmacopeia Brasileira	31
6.2.2	Farmacopeia Americana	33
6.2.3	Farmacopeia Europeia.....	34
6.2.4	Farmacopeia Mexicana.....	35
6.2.5	Farmacopeia Japonesa	37
6.3	Aspectos comparativos.....	38
6.4	Compilado de métodos encontrados nas farmacopeias	39
6.5	Sugestões diversas encontradas na literatura	43
7	CONCLUSÃO.....	45
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

Com o mercado em constante ascensão em todo o mundo, indústrias do ramo farmacêutico precisam manter a competitividade e oferecer aos consumidores produtos seguros, eficazes e com garantia de qualidade. A indústria que não possui controle dos seus processos tende a perder espaço no mercado, pois os erros, retrabalhos e outros custos da má qualidade implicam em gastos desnecessários, interdições e até prejuízos à saúde do consumidor, impactando sua imagem (ROCHA e GALENDE, 2014).

Portanto, trata-se de uma área que requer confiabilidade total em cada etapa da produção para não prejudicar a saúde humana, garantir sua credibilidade e destacar sua marca no mercado. O aperfeiçoamento constante das técnicas de controle de qualidade e atendimento rigoroso aos critérios impostos pelo Ministério da Saúde, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelas metodologias descritas pelas farmacopeias são primordiais para garantir segurança e eficácia dos medicamentos (BRASIL, 2018).

Essas atividades ficam sob responsabilidade do setor de Controle de Qualidade (CQ), que se divide em laboratório físico-químico, laboratório microbiológico, laboratório de material de embalagens e laboratório de controle de processo (GALDINO e GALENDE, 2014).

Logo, o controle de qualidade não é restrito apenas aos testes laboratoriais, mas engloba todas as decisões relacionadas à qualidade do produto, o que inclui sua conservação e conseqüentemente a embalagem que o receberá. Os materiais da embalagem devem atender às especificações vigentes, dando ênfase à compatibilidade do mesmo com as formulações. Os prazos de validade também são fixados pelo CQ e têm como base os testes de estabilidade realizados de acordo com as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

Durante a vida útil do produto farmacêutico alguns fatores como incidência de luz, calor, umidade e o oxigênio do ar podem alterar a estabilidade da forma farmacêutica. A incidência de luz pode alterar atividades óticas de um carbono quiral nas moléculas de um excipiente ou princípio ativo, por exemplo. Este fenômeno pode alterar a atividade farmacológica do fármaco (BAUER, 2009).

Temperaturas elevadas, por vezes, favorecem a degradação da molécula do fármaco em ambientes de umidade elevada. Um fármaco com propriedades

higroscópicas, por exemplo, pode levar à hidratação da forma farmacêutica e a uma possível mudança de peso médio ou alteração da dissolução do produto farmacêutico (BAUER, 2009).

No Brasil, a ANVISA dispôs em 29 de julho de 2005 a resolução RE Nº 01 como um guia para realização de estudos de estabilidade a fim de determinar a qualidade, eficácia e segurança de um produto farmacêutico, prevendo ou acompanhando seu prazo de validade dentro das condições ambientais onde este se encontra (BRASIL, 2005). Por esse motivo, a embalagem de um medicamento é um fator importante na manutenção de sua estabilidade. Dessa forma, a escolha dos excipientes, do tipo de embalagem e sua composição também deve ser feita de forma criteriosa, a fim de garantir a estabilidade química e física do produto farmacêutico (CAVALCANTI e CÍCERI, 2002).

São levadas em consideração proteções térmicas, contra umidade, contra a luz e reações químicas (se o material é inerte) entre o material de embalagem e o produto farmacêutico. A flexibilidade e a rigidez do material usado na confecção da embalagem devem assegurar também proteção quanto a danos físicos provenientes do seu transporte (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

Existem diversas opções de embalagens: vidros, papéis, plásticos e os metais, em que a gama de combinações de filmes de selagem e de formação é ampla e permite flexibilidade na escolha do material adequado ao acondicionamento do produto farmacêutico (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

As embalagens primárias, que têm contato direto com o produto, precisam ser submetidas a testes específicos que garantem adequada proteção dos produtos farmacêuticos. Os requisitos mínimos de qualidade são definidos pelas farmacopeias, que se apresentam como guia essencial para a indústria farmacêutica desenvolver seus produtos dentro da conformidade.

O presente trabalho visa à apresentação e comparação dos métodos de controle de qualidade de embalagens primária das principais farmacopeias e literaturas disponíveis e à identificação do seu poder discriminativo frente às outras propriedades dos materiais que podem impactar na manutenção da estabilidade da formulação farmacêutica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Medicamento

Segundo Bauer (2009), medicamentos são produtos compostos de princípio ativo e excipientes, com finalidade curativa, paliativa ou profilática. Sua diferenciação do senso comum de remédio parte do princípio que a produção de cada medicamento deve seguir as exigências dos órgãos reguladores, o que inclui o seu monitoramento desde o tempo de produção e acondicionamento até o seu consumo (BRASIL, 1998).

Os medicamentos são divididos em diversos grupos. Dentre eles estão:

- **Referência** – Conhecidos como originais, são desenvolvidos após anos de pesquisas e investimentos da indústria farmacêutica. Geralmente são produtos inovadores no tratamento de doenças ou com novos princípios ativos. Sua qualidade, eficácia e segurança são comprovadas através de estudos e registradas pelo órgão de vigilância sanitária. Geralmente, possui fabricação exclusiva por tempo determinado, de forma que os medicamentos genéricos só podem ser comercializados após o fim de sua patente (BRASIL, 2018).
- **Genéricos** - De acordo com a Lei 9.787/99, artigo 1º do inciso XXI o medicamento genérico é similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentearia ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI. Contêm os mesmos princípios ativos, mesmas concentrações, mesma forma farmacêutica e mesma via de administração do medicamento referência.
- **Similares** - Possuem os mesmos princípios ativos, forma farmacêutica e via de administração que os medicamentos de referência, porém podem diferir-se destes por seu prazo de validade, tamanho, embalagem e rotulagem. Podem ser intercambiáveis somente com medicamentos de referência, desde que conste na lista de medicamentos equivalentes disponibilizada pela Anvisa (BRASIL, 2019). Sua contextualização regulatória é praticamente a mesma dos medicamentos genéricos, com a diferença de que os genéricos devem ser

registrados com o nome do princípio ativo e os similares podem usar nomes fantasia.

- **Medicamento anti-homotóxico** - São medicamentos com princípios de formulação da homeopatia e homotoxicologia. No Brasil os métodos de preparação e controle devem seguir obrigatoriamente os métodos oficiais descritos na Farmacopeia Homeopática Alemã, edição em vigor, ou outras farmacopeias homeopáticas e compêndios oficiais, reconhecidos pela Anvisa. A fórmula deve ser constituída por substâncias com ação terapêutica comprovada, descrita nas matérias médicas homeopáticas ou anti-homotóxicas, reconhecidas pela ANVISA, estudos clínicos, ou revistas científicas (BRASIL, 2018).
- **Medicamento biológico** – São medicamentos de base biológica proveniente de tecidos animais ou procedimentos biotecnológicos complexos e variados e apresentam um alto peso molecular. Dentro deste grupo são categorizados como alergênicos, anticorpos monoclonais, probióticos e vacinas, por exemplo (BRASIL, 2018). Há também como outro grupo medicamentos biológicos novos que tem atividade biológica conhecida, porém não registrado no Brasil.
- **Medicamento fitoterápico** – São medicamentos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais provenientes da medicina tradicional. O controle de qualidade é realizado na matéria-prima, produto acabado, material de embalagem e através de estudo de estabilidade (BRASIL, 2018).

2.2 Estabilidade

O Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas da Organização Mundial da Saúde (OMS) criou, em 1996, seu 34º relatório técnico onde definiu estabilidade como sendo a capacidade que um produto farmacêutico tem de manter suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro de limites especificados por todo seu prazo de validade. Dentro deste relatório, determinou a harmonização para a realização de testes de estabilidade de produtos farmacêuticos através do “Anexo 5: Guia para teste de estabilidade de produto farmacêutico contendo substâncias bem estabelecidas em

sua forma convencional de dosagem”. No guia são encontradas definições iniciais sobre termos, como teste de estabilidade acelerada e longa duração, definição das zonas climáticas, além de como os testes são realizados e com que objetivo eles são propostos (WHO, 1996).

Segundo o guia, os objetivos principais dos testes são: escolher formulações e sistemas de armazenamento (embalagens) apropriados; determinar o prazo de validade e as condições de armazenamento; definir o prazo de validade definitivo; comprovar que não houve mudanças incluídas na formulação ou processo de fabricação que possam afetar negativamente a estabilidade do produto farmacêutico. Esses estudos são documentados para fazerem parte de um dossiê de submissão para uma agência regulatória, que licencia ou aprova a liberação do produto farmacêutico. São reconhecidos cinco tipos de estabilidades: química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica, conforme apresentado no Quadro 1 (ANSEL, ALLEN e POPOVICH, 2005).

Quadro 1: Critérios para níveis aceitáveis 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.
Física	As propriedades físicas originais incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispensabilidade entre outras.
Microbiológica	A esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
Terapêutica	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.
Toxicológica	Não deve ocorrer aumento significativo na toxicidade.

Fonte: Retirado de ANSEL, ALLEN e POPOVICH (2005).

Em 1970 o FDA criou um guia para a realização de testes de estabilidade, com posterior publicação em 1983 e versão final em 1985. Este guia já visava projetar prazo de validade do produto farmacêutico. Contudo cada país realizava os estudos de estabilidade conforme seus critérios. Dessa forma, foi criado, em abril de 1990, o *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use* (ICH), a fim de garantir certa harmonização entre União Europeia, Japão e EUA (ICH, 2015).

Posteriormente, em 1996, o Mercosul harmonizou com seus membros um guia para estudo de estabilidade. E durante diversos processos para implementação definitiva do guia atual para estudos de estabilidade no Brasil foi criada a RE N°1 de 2005, norteador as indústrias farmacêuticas (LEITE, 2005).

As principais variáveis que influenciam a estabilidade de um produto farmacêutico, segundo a RE n°1 de 2005, são temperatura, umidade e luz. Os testes de estabilidade de um produto farmacêutico simulam condições de armazenagem específica, sendo o produto farmacêutico submetido a desafios físicos, químicos e microbiológicos a fim de determinar seu prazo de validade provisório ou definitivo, de acordo com o tipo de estudo de estabilidade a ser realizado. Os estudos de estabilidade acelerada realizam ensaios que submetem o produto farmacêutico a condições que aceleram sua degradação química e/ou física, enquanto estudos de estabilidade de longa duração são projetados para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um medicamento durante e após o prazo de validade esperado. Os testes garantem confiabilidade na estabilidade do produto farmacêutico na submissão para a ANVISA (BRASIL, 2005).

Diversos fatores podem afetar a estabilidade dos medicamentos, podendo ser classificados em intrínsecos, quando são fatores inerentes ao medicamento, e extrínsecos, quando são relacionados a fatores externos. Em ambos há a capacidade de alteração das propriedades físico-químicas do medicamento conforme sua vida útil. Dentre os fatores intrínsecos estão reações químicas tais como hidrólise, oxidação e fotólise e dentre os fatores extrínsecos estão umidade e temperatura, gases atmosféricos e luz (LEITE, 2005).

A fotoestabilidade de um medicamento deve ser considerada, pois incidência de luz pode alterar atividades óticas de um carbono quiral nas moléculas de um

excipiente ou princípio ativo, podendo modificar sua atividade terapêutica. Temperaturas elevadas também por vezes favorecem a degradação do fármaco da mesma maneira que a umidade elevada pode encadear possíveis interações. Um fármaco com propriedades higroscópicas, por exemplo, pode levar à hidratação da forma farmacêutica e possível mudança de peso médio ou alteração da dissolução do produto farmacêutico (BAUER, 2009).

Esses aspectos devem ser levados em consideração para garantir que o produto farmacêutico apresente características de estabilidade ideais de acordo com as especificações a serem adotadas para a produção do medicamento (ANSEL, ALLEN e POPOVICH, 2005).

Os principais estudos de estabilidade são: acelerada, de longa duração e de acompanhamento. Na RE N°1 de 2005 estão dispostas as definições e condições para a realização dos estudos conforme será apresentado nos tópicos a seguir.

2.2.1 Zonas climáticas no Brasil

As condições de realização do estudo de estabilidade em um país são determinadas por sua zona climática. A OMS classificou o Brasil na Zona IV b, conforme a Tabela 1, por ser uma região tropical de característica quente e muito úmida, onde as condições predominantes são de alta temperatura (28 a 42 °C) e umidade (70 a 80% UR) (WHO, 1996). Dessa forma, as condições recomendadas para os testes de longa duração são 30 °C e 75% de umidade relativa.

Tabela 1: Zonas climáticas segundo a ICH para realização de estudos de estabilidade.

Zonas Climáticas	Clima/Definição	Países majoritários/Regiões	Pressão	Condições
			parcial média anual e vapor de água	dos testes de longa duração
I	Temperado	EUA, Reino Unido, Europa e Rússia	≤ 15 °C ≤ 11 hPa	21 °C 45% RH

II	Subtropical e mediterrâneo	Japão e Sul da Europa	> 15-22 °C > 11-18 hPa	25 °C 60% RH
III	Quente e seco	Iraque e Índia	> 22 °C ≤ 15 hPa	30 °C 35% RH
IV a	Quente e úmido	Irã e Egito	> 22 °C > 15-27 hPa	30 °C 65% RH
IV b	Quente e muito úmido	Brasil e Singapura	> 22 °C > 27 hPa	30 °C 75% RH

Fonte: Retirado de BAJAJ, SINGLA e SAKHUJA (2012).

2.2.2 Condições de armazenamento

A ANVISA determinou na RE N° 1 de 2005 as condições de armazenamento para estudos de estabilidade, conforme apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Condições de armazenamento para medicamentos no Brasil

Forma	Condição de armazenamento	Embalagem	Temperatura e umidade (acelerada)	Temperatura e umidade longa duração
Sólido	15 °C – 30 °C	Semipermeável	40 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%	30 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%
Sólido	15 °C – 30 °C	Impermeável	40 °C ± 2 °C	30 °C ± 2 °C
Semissólido	15 °C – 30 °C	Semipermeável	40 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%	30 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%

Semissólido	15 °C – 30 °C	Impermeável	40 °C ± 2 °C	30 °C ± 2 °C
Líquidos	15 °C – 30 °C	Semipermeável	40 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%	30 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%
Líquidos	15 °C – 30 °C	Impermeável	40 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%	30 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%
Gases	15 °C – 30 °C	Impermeável	40 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%	30 °C ± 2 °C 75% UR ± 5%
Todas as formas farmacêuticas	2 °C – 8 °C	Impermeável	25 °C ± 2 °C	5 °C ± 2 °C
Todas as formas farmacêuticas	2 °C – 8 °C	Semipermeável	25 °C ± 2 °C 60% UR ± 5%	5 °C ± 3 °C
Todas as formas farmacêuticas	-20 °C	Todas	-20 °C ± 5 °C	-20 °C ± 5 °C

Fonte: ANVISA (2005).

É necessário realizar simulações em câmaras de estabilidade, utilizando as condições descritas na RE, de acordo com a forma farmacêutica do medicamento, sua condição de armazenamento em prateleira, o tipo de embalagem (semipermeável ou impermeável), temperatura e umidade dos estudos de longa duração e de estabilidade acelerada. Devem ser tomados cuidados para garantir a realização dos testes no mínimo em três pontos de tempo, incluindo inicial e final, para cada combinação de fatores selecionados (BRASIL, 2005).

2.2.3 Estudo de estabilidade acelerado

Esse estudo tem como objetivo acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições de armazenamento forçadas. Para formas sólidas com embalagem semipermeável é indicado que se armazene em

câmara de estabilidade a $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ com 75% de Umidade Relativa (UR) $\pm 5\%$ UR (BRASIL, 2005). Os testes são realizados em 0, 3 e 6 meses para determinar dose, quantidade do produto de degradação, dissolução e pH, sendo esses últimos quando aplicáveis. Também é possível definir a validade provisória de 24 meses ao produto farmacêutico apresentando um relatório de estudo de estabilidade acelerada de 6 meses junto com resultados preliminares do estudo de longa duração (BRASIL, 2005).

2.2.4 Estudo de estabilidade longa duração

Propõe-se a avaliar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico, durante e depois do prazo de validade esperado (BRASIL, 2004).

Neste estudo, as formas sólidas farmacêuticas com embalagem semipermeável são armazenadas em câmara de estabilidade a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ com 75% UR $\pm 5\%$ UR definindo o prazo de validade do medicamento. Os testes são realizados em 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses com o mesmo objetivo que o estudo acelerado. Para este caso, a validade do produto farmacêutico é definida com a conclusão dos 24 meses dos estudos de longa duração (BRASIL, 2005).

No ato do registro, é concedida a validade provisória de 24 meses ainda que sejam apresentados, obrigatoriamente, apenas os resultados obtidos até 12 meses do estudo de estabilidade de longa duração. Para prazos maiores do que 24 meses, entretanto, a extensão só é concedida mediante apresentação do estudo já realizado e concluído (BRASIL, 2005).

2.2.5 Estudo de estabilidade de acompanhamento

Esse estudo visa a avaliar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. É realizado para verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto. As condições de estudos são as mesmas utilizadas no estudo de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2005).

No ato do registro, é concedida a estabilidade prévia de 24 meses ainda que sejam apresentados, obrigatoriamente, apenas os resultados obtidos até 6 meses.

Para prazos maiores do que 24 meses, entretanto, a extensão só é concedida mediante apresentação do estudo já realizado e concluído.

2.3 Testes de Especificação

Para que o medicamento apresente um padrão de qualidade adequado são realizados diversos testes físicos, químicos e microbiológicos. No caso dos comprimidos são apresentados critérios como teor, uniformidade de conteúdo, espessura, dureza, tempo de desintegração e teste de dissolução. Tais fatores devem ser monitorados durante o processo de produção (controle em processo) e verificados antes da liberação do lote do produto para assegurar os padrões de qualidade do produto (ANSEL, ALLEN e POPOVICH, 2005).

Os testes quantitativos devem ser apresentados em termos numéricos, enquanto os qualitativos devem indicar se os produtos passaram ou falharam no teste. Os resultados são incluídos em relatórios de estabilidade desenvolvidos pelo laboratório farmacêutico e previstos em procedimento para estudo de estabilidade (GIRIRAJ, GOWTHAMARAJAN e SURESH, 2004).

Os principais testes de especificação abordados pela RE nº1 de 2005 são:

- **Teor.** Segundo a USP 40, o teor de princípio ativo no produto farmacêutico deve se encontrar entre um valor mínimo e máximo permitido, estipulado em sua monografia, e determinado através de uma metodologia analítica, utilizando a técnica da cromatografia líquida, por exemplo. A metodologia utilizada varia para cada produto conforme sua monografia individual e os procedimentos padronizados pelo laboratório farmacêutico. Os métodos precisam estar validados segundo critérios de especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez (BRASIL, 2017).
- **Aspecto visual.** Os produtos farmacêuticos apresentam aspectos visuais que identificam de forma explícita suas características físicas e devem ser apresentados em relatório de estudo de estabilidade. Características como cor e odor são mencionadas no teste (GIRIRAJ, GOWTHAMARAJAN e SURESH, 2004).
- **Produto de degradação.** A determinação dos produtos de degradação é realizada através de metodologia analítica padronizada, assim como a

determinação do teor. São identificados produtos de degradação conhecidos e os desconhecidos em picos cromatográficos (ANSEL, LOYD e POPOVICH, 2005).

- **Peso médio.** O peso médio é determinado realizando a pesagem de certo número de comprimidos em balança analítica, calculando-se a média dos valores encontrados e analisando o quanto cada comprimido desvia da média obtida (ANSEL, LOYD e POPOVICH, 2005).
- **Teste de dissolução.** Segundo a Farmacopeia Brasileira, trata-se de um teste que determina a quantidade de substância ativa dissolvida em meio de dissolução definido em monografia específica. A aparelhagem pode ser em dissolutor de pás ou de cestas (com ou sem discos).

2.4 Embalagem

A embalagem é qualquer forma de acondicionamento destinada a envolver o medicamento, garantindo a ele proteção e estabilidade que o impeçam de sofrer mudanças químicas e físicas (BRASIL, 2010). Para que isto ocorra, o medicamento não deve interagir significativamente com a embalagem durante a distribuição, estocagem ou vida de prateleira (BAUER, 2009).

As embalagens farmacêuticas são classificadas como primárias e secundárias. Embalagens primárias são a parte do acondicionamento que está em contato direto com seu conteúdo, enquanto as secundárias são usadas na proteção da embalagem primária. Exclui-se, segundo a RDC Nº 17 de 2010, demais embalagens usadas em condições de transportes, armazenagem e distribuição (ANVISA, 2010).

Órgãos regulamentadores como a agência *Food and Drug Administration* (FDA), dos EUA, aprovam não a embalagem em si, mas sim os materiais utilizados na sua fabricação, que não devem reagir com o produto farmacêutico e devem manter a sua pureza, identidade, potência e qualidade durante o prazo de validade (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

A FDA informa que as formas farmacêuticas com maior probabilidade de interação com embalagens são as que se apresentam líquidas e semissólidas enquanto para sólidos orais essa probabilidade é menor, como se apresenta no Quadro 2.

Quadro 2: Graus de cuidado entre a embalagem e medicamentos de classes comuns.

Graus de cuidado associado à via de administração	Probabilidade de Interação entre a forma de dosagem e o componente de embalagem		
	Alto	Médio	Baixo
Muito alto	<ul style="list-style-type: none"> - Aerosóis e soluções inaláveis. - Injeções e suspensões injetáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pós estéreis. - Pós para injeção. - Pós inalatórios. 	
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - Soluções e suspensões oftálmicas. - Pomadas e adesivos transdérmicos. - <i>Sprays</i> e aerosóis nasais. 		
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> - Soluções e suspensões tópicas. - Soluções e suspensões orais. - Aerosóis tópicos e linguais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pós tópicos. - Pós orais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos e cápsulas (gelatina mole e dura).

Fonte: Retirado de FDA (1999).

2.4.1 Formas de embalagens e materiais de acondicionamento

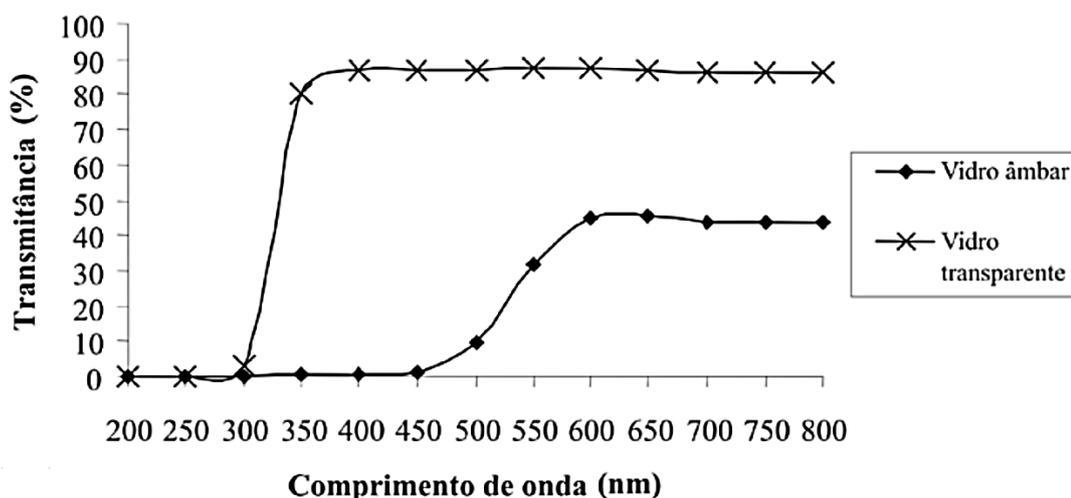
2.4.1.1 Vidro

São materiais de embalagens mais tradicionais na indústria farmacêutica e este é o material mais inerte disponível no mercado. Apresenta características de alta rigidez e impermeabilidade contra umidade e gases, caso apresente um eficiente

sistema de vedação. As embalagens de vidro âmbar garantem uma proteção maior na transmissão de luz que frascos de vidro transparentes, conforme a Figura 1 (ALVES, *et al.*, 2009).

Países como os EUA utilizam-nas com frequência para acondicionamento de cápsulas e comprimidos. Apesar de apresentarem grande barreira à umidade, são muito suscetíveis a danos durante o transporte por serem muito rígidos, enquanto as embalagens de plásticos e papéis são as mais usuais para formas farmacêuticas sólidas menos reativas aos resíduos de material de embalagem e a elevados níveis de umidade (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

Figura 1: Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de vidro transparente e âmbar.



Fonte: ALVES *et al.* (2009).

Apesar da proteção eficiente contra a transmissão de luz dos frascos âmbar, não há um total impedimento na permeabilidade de luz, o que pode afetar na estabilidade do medicamento mais sensível (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

2.4.1.2 Papel

As embalagens de papel tais como o envelope são menos usuais na indústria farmacêutica e são mais utilizadas para acondicionamento de formas farmacêuticas em pó. São versáteis e econômicas, porém possuem baixa resistência térmica e oferecem pouca resistência à luz, a gases e principalmente à umidade (ANSEL, ALLEN e POPOVICH, 2005).

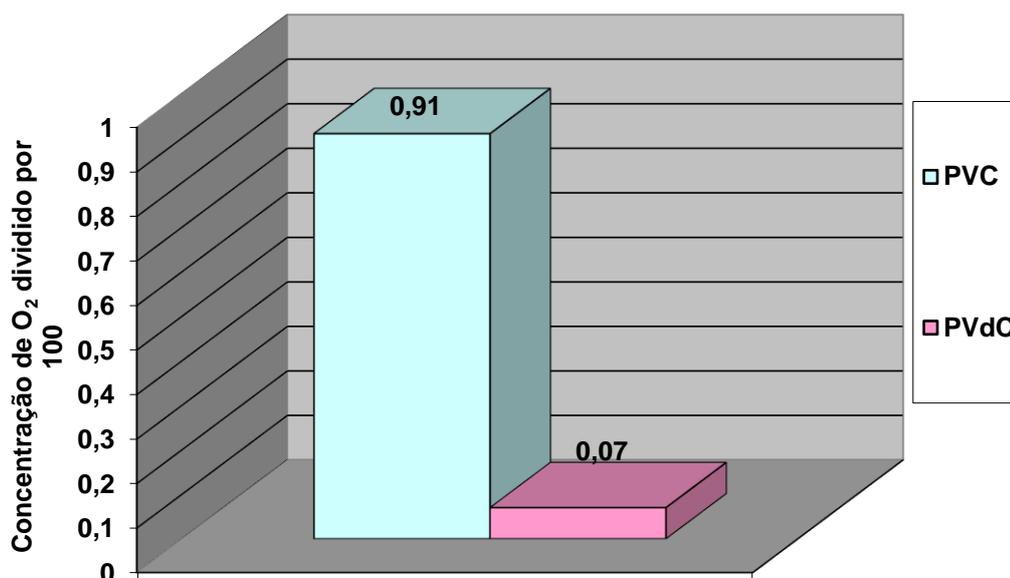
2.4.1.3 Plásticos

É o material com maior gama de variedades de combinações e opções disponíveis no mercado. A maioria dos materiais plásticos utilizados como embalagem farmacêutica são combinados a fim de promover a segurança e eficácia do medicamento, criando barreira eficazes contra umidade, gases e luz (THEOBALD e WINDER, 2006).

Os materiais plásticos podem ser constituídos de:

- **PVC.** O poli(cloreto de vinila) ou PVC é um dos materiais de formação de blíster de menor custo no mercado e o mais usado na indústria farmacêutica. Apresenta alta resistência física e química, facilidade na coloração ou tingimento, porém uma alta permeabilidade à umidade e ao oxigênio quando comparado como polietileno de baixa densidade. Combinações com PVdC ou policlorotrifluoroetileno (conhecido como Aclar[®]) garantem maior barreira (BAUER, 2009). Apesar das suas características, quando não associado a um filme de outro material plástico, não é uma barreira muito eficaz para medicamentos com alta sensibilidade à temperatura ou umidade.
- **PVdC.** O poli(cloreto de vinilideno) ou PVdC é considerado um material plástico com barreira de umidade média quando utilizado como filme de blíster. Possui natureza cristalina e, portanto, certa sensibilidade à luz, podendo tornar-se quebradiço e demandando cuidados de armazenamento em relação à proteção de raios UV. Uma das vantagens do PVdC é sua associação com o PVC, tornando este menos permeável (BAUER, 2009). Em estudo feito pela Pentapharma[®], apresentou-se um comparativo de permeabilidade ao oxigênio entre as embalagens de PVC e PVdC. O PVdC apresentou maior barreira contra umidade, gases, odores e, principalmente, contra o oxigênio em relação ao PVC, como observado na Figura 2 (KLÖCKNER PENTAPLAST, 2018).

Figura 2: Gráfico comparativo de transmissão de oxigênio nos filmes Pentapharm® entre 2 e 24 horas



Fonte: Retirado de KLÖCKNER PENTAPLAST (2018).

- **PE.** O poli(etileno) é um material plástico que se caracteriza pela sua variedade podendo ser classificado em diferentes formas e graus. Tem-se poli(etileno): de baixa densidade linear (PEBDL), de baixa densidade (PEBD), de densidade média (PEMD) e de alta densidade (PEAD). PEBD é comumente utilizado para embalagens de alimentos e bebidas enquanto PEAD são encontrados para acondicionamento de comprimidos e cápsulas, por apresentarem maior rigidez. (THEOBALD e WINDER, 2006).

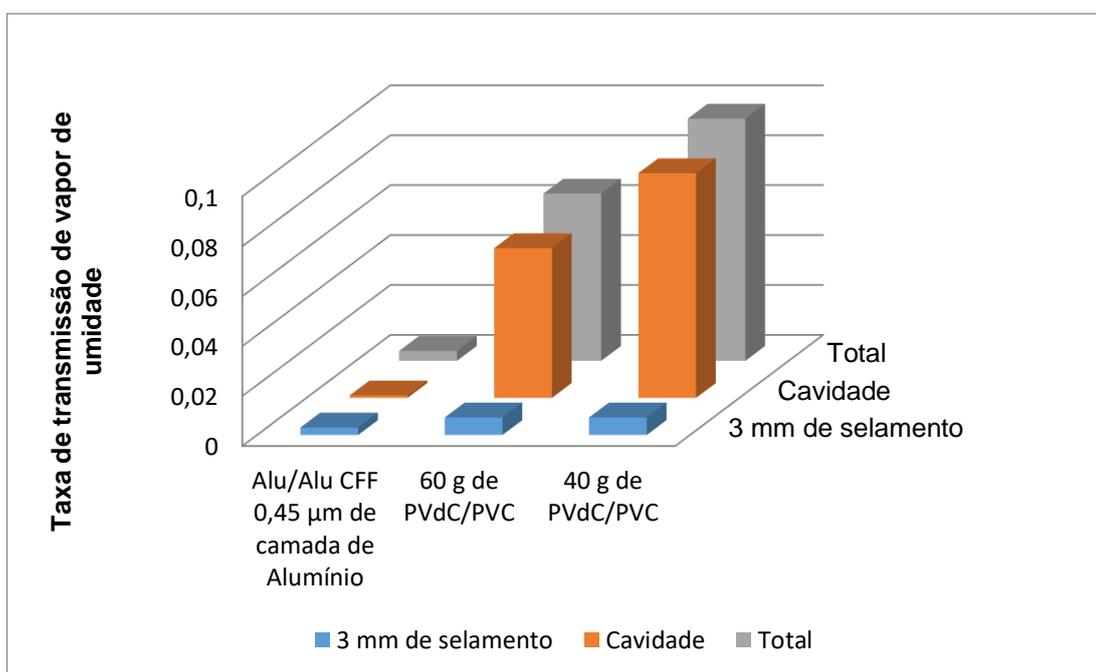
2.4.1.4 Alumínio

É o material mais utilizado na indústria farmacêutica como base do blíster de formação além de ser leve e mais fáceis de moldar que o titânio. Atua em diferentes temperaturas de vedação (selagem a frio ou a quente) e seu sistema de fechamento funciona com laminados grossos e finos de acordo com tipo de embalagem desejada. As laminações mais finas, utilizadas para fechamento para blíster, proporcionam menor chance de apresentar furos e assim garantir segurança ao medicamento (THEOBALD e WINDER, 2006).

O Alu-Alu é o material laminado composto de alumínio-alumínio empregado nos blísteres de maior barreira contra a umidade, gases de oxigênio e luz. Seu material

apresenta uma excelente estabilidade térmica e alta maleabilidade na formação de cavidades do blísteres, além de trabalhar com qualquer alumínio de selagem padrão (PETHE, 2017), porém o custo de seu material é mais elevado. Na produção de blísteres de Alu-Alu a selagem e formação são feitas a frio utilizando-se um molde que desenha a cavidade da bolha, o que aumenta o tamanho dos blísteres e diminui seu rendimento em máquina com relação aos demais. Observa-se na Figura 3 um comparativo de taxa de permeabilidade à umidade apresentando a mesma medida de cavidade e espessura. O Alu-Alu apresenta uma permeabilidade muito maior, quando comparada a combinações de PVC/PVdC. Para o material de Alu-Alu *Cold form foil* (CFF) de 0,45 μm espessura de alumínio é garantido em sua cavidade uma expressiva barreira a umidade devido a suas características enquanto na combinação dos filmes PVdC/PVC em sua quantidade em gramas do material no filme pode influenciar na barreira contra a entrada de vapores de umidade (BAUER, 2009).

Figura 3: Gráfico comparativo de transmissão de vapor de umidade



Fonte: BAUER (2009).

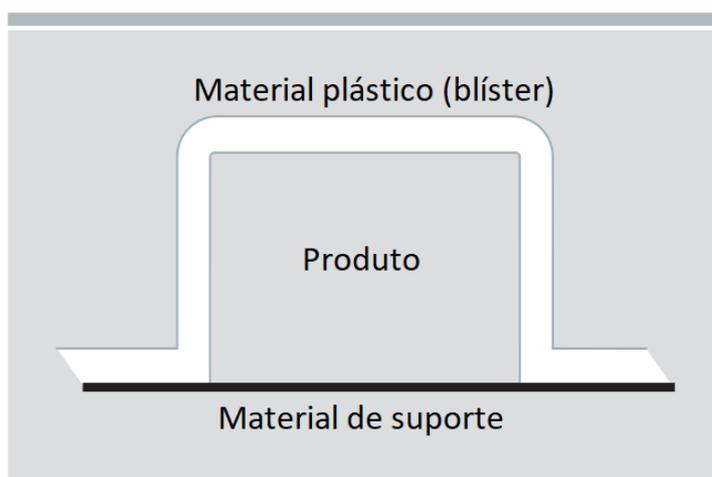
A combinação de alumínio com poliamida orientada (Alu-OPA) é outro material empregado nos blísteres com alta barreira contra a umidade e gases.

2.4.1.5 Alumínio e plástico

O blíster é uma embalagem laminada que pode ser feita de plástico e alumínio, usualmente utilizado no acondicionamento de formas farmacêuticas orais, como comprimidos e cápsulas (BAUER, 2009). Dependendo da proteção desejada ao produto pode se tornar um tipo de embalagem que garante pouca ou nenhuma interação com o produto farmacêutico.

Segundo Salay (2006), o blíster é constituído de material plástico e do material de suporte, entre os quais estão inseridos os comprimidos ou cápsulas, como mostra a Figura 4. O blíster pode apresentar filme plástico como o de PVC, PVdC e Aclar® ou moldado de alumínio (Alu-Alu, Alu-OPA ou Alu-PVC). Cada material apresenta características diferentes com relação à propriedade de barreira que impede a permeabilidade de gases e/ou temperatura. É possível também manipular e combinar a gramatura dos filmes, fornecendo maiores propriedades de barreira (LEITE, 2005 *apud* CARARINE, 2017).

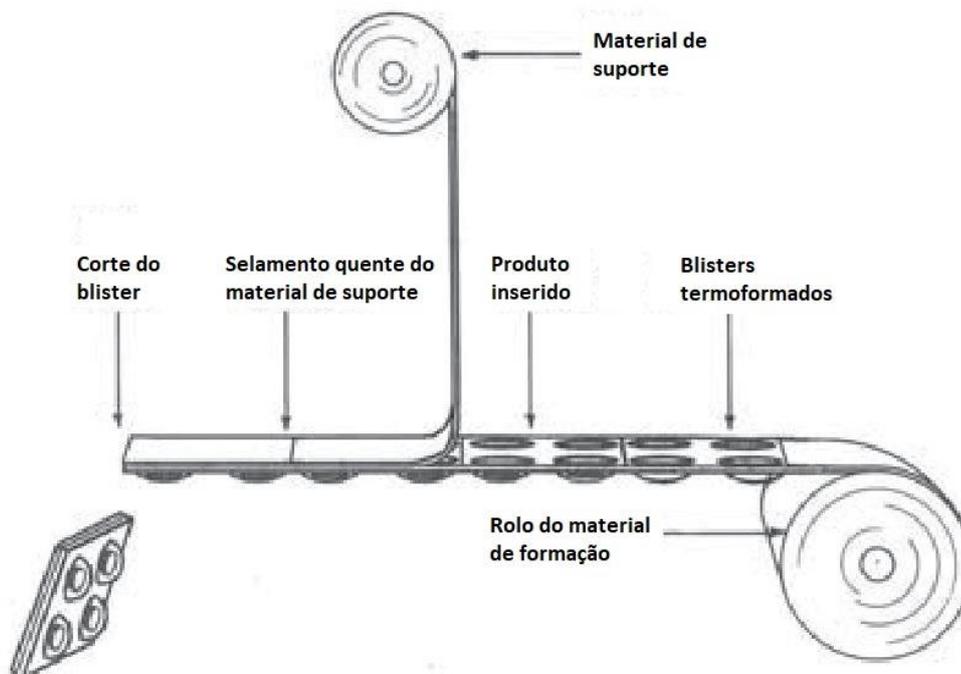
Figura 4: Configuração básica de embalagem em blíster.



Fonte: PILCHIK (2000).

No processo de acondicionamento o material de suporte sofre uma dilatação a frio para ir ao encontro do filme termomoldado, como, por exemplo, o PVC ou PVdC, contendo o comprimido ou cápsula onde ocorre o selamento a quente do material de suporte e posterior corte do blíster formado, conforme ilustra a Figura 5.

Figura 5: Esquema de termoformação de blíster em uma emblistadora.



Fonte: BAUER (2009)

2.4.2 Especificação para materiais de embalagem

A RDC N° 17 de 2010 determina que seja garantida a qualidade do material de embalagem. Os métodos de controle de qualidade devem ser adequados às condições operacionais do laboratório e estar validados caso não encontrados nas farmacopeias específicas. As especificações dos métodos utilizados devem ser periodicamente revisadas frente a novas atualizações das farmacopeias ou outros materiais de referência para manter conformidade dentro do controle de qualidade do material de embalagem.

As especificações para materiais de embalagem devem apresentar no mínimo (ANVISA, 2010):

- código interno de referência;
- referência da monografia farmacopeica, caso aplicável e;
- requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação

As embalagens utilizadas para acondicionamento de sólidos orais, por exemplo, são as que apresentam menor número de critérios a serem avaliados segundo o Guia para Indústria criado pelo FDA em 1999, conforme o Quadro 3.

Quadro 3: Considerações de adequabilidade para classe de medicamentos mais comuns.

Via de administração/ forma de dosagem	Adequabilidade			
	Proteção	Compatibilidade	Segurança	Desempenho na liberação do medicamento
Aerossóis e soluções de inalação, sprays nasais	L, S, M, A, G	Caso 1c	Caso 1s	Caso 1d
Pós de inalação	L, A, M	Caso 3c	Caso 5s	Caso 1d
Injeções e Suspensões injetáveis	L, S, M, G	Caso 1c	Caso 2s	Caso 2d
Pós estéreis e pós para injeção	L, M, A	Caso 2c	Caso 2s	Caso 2d
Soluções e suspensões oftálmicas	L, S, M, G	Caso 1c	Caso 2s	Caso 2d

Sistema de distribuição tópica	L, S	Caso 1c	Caso 3s	Caso 1d
Soluções, suspensões e aerossóis tópicos	L, S, M	Caso 1c	Caso 3s	Caso 2d
Pós tópicos	L, M, A	Caso 3c	Caso 4s	Caso 3d
Suspensões e soluções orais	L, S, M	Caso 1c	Caso 3s	Caso 2d
Pós orais	L, A	Caso 2c	Caso 3s	Caso 3d
Comprimidos e Cápsulas (duras e gelatinosas) orais	L, A	Caso 3c	Caso 4s	Caso 3d

Fonte: FDA (1999). Proteção contra a luz (L), perdas e vazamentos (S), contaminação microbiológica (M), vapores d'água (A) e gases reativos (G).

Para compatibilidade são avaliadas:

- formas farmacêuticas em fase líquida que possam interagir com os componentes da embalagem (Caso 1c);
- formas farmacêuticas em fase sólida com maior chance de interagir com os componentes da embalagem (Caso 2c);
- e formas de farmacêuticas em fase sólida com baixa chance de interagir com os componentes da embalagem (Caso 3c).

Para segurança são avaliadas as embalagens nos casos em que a forma farmacêutica exija:

- dados de teste de reatividade da USP, avaliação e monitoramento de contaminantes extraíveis/toxicologia junto com os limites dos materiais extraíveis (Caso 1s);
- teste de reatividade da USP e, possivelmente, uma avaliação de extração/toxicologia (Caso 2s);
- apenas uma referência de aditivos indiretos (que migra do material de embalagem para a forma farmacêutica) de materiais poliméricos para medicamentos com solvente a base de água (Caso 3s);
- apenas uma referência de aditivos indiretos de materiais poliméricos (Caso 4s);
- apenas uma referência de aditivos indiretos de materiais poliméricos para todo e qualquer componente (Caso 5s).

Nos casos de desempenho na liberação do medicamento são:

- casos onde esse critério é comumente levado em consideração (Caso 1d);
- pode ser levado em consideração (Caso 2d);

ou, raramente pode ser levado em consideração (Caso 3d).

2.5 Métodos utilizados em testes de controle de qualidade de embalagens

Essa seção destina-se a descrever o funcionamento dos métodos de controle de qualidade de acordo com o tipo de teste.

2.5.1 Permeabilidade à umidade

Diversos testes são recomendados para a avaliação da permeabilidade à umidade. Para blísteres, preconiza-se o teste de selamento de e peso diferencial. Neles, toma-se determinada quantidade de blísteres, adiciona-se material dessecante e após simulação de condições de armazenamento por um período pré-determinado, observa-se a diferença entre seus pesos para determinar razão de umidade permeada. Já para recipientes e fracos com rosca, recomenda-se o teste de torque, cujos procedimentos descritos nas farmacopeias (BRASIL, 2010).

2.5.2 Embalagem de segurança

Teste realizado com cerca de 200 crianças com idade entre 42 e 51 meses. Durante 5 minutos, as crianças tentam abrir a embalagem; a taxa de falha delas não pode ser inferior a 80% (FEUM, 2014).

2.5.3 Acabamento

Trata-se de um teste visual e sensorial. Ao observar o produto a olho nu, este deve apresentar condições adequadas de visibilidade, suas superfícies devem ser lisas, de cor e transparência uniforme. O recipiente deve ser livre de deformidades como bolhas, cavidades, vergalhões, deformações, rebarbas, rugosidades, material estranho, rachaduras etc. (FEUM, 2014).

2.5.4 Vazamento

O recipiente é preenchido com uma solução fluorescente de sódio (1 para 1000) e um filtro de papel é pressionado contra ele. A avaliação é feita observando se o papel está ou não manchado (FEUM, 2014).

2.5.5 Aspecto e cor

Ao comparar visualmente soluções de materiais extraíveis em tubo de ensaio, as amostras devem ser claras e incolores como o controle de branco do teste de extraíveis (FEUM, 2014).

2.5.6 Envelhecimento

Uma amostra representativa da embalagem é imersa em uma solução detergente por 48 horas devendo permanecer íntegra após esse período de tempo (FEUM, 2014).

2.5.7 Partículas finas

O recipiente plástico passa por uma limpeza com água, é preenchido com Cloreto de Sódio (*NaCl*) 0,9 % e levado a uma autoclave com temperatura elevada de 121 °C por 25 minutos. É acrescentada uma solução para posterior contagem de partículas finas feitas por um contador automático (PMDA, 2011).

2.5.8 Transparência

Neste teste há dois métodos que podem ser utilizados para materiais plásticos: a espectroscopia de absorção na região de UV-visível, aplicada a uma embalagem

com superfície lisa e não gravada, fazendo uma leitura de amostra mergulhada em célula a um comprimento de onda de 450 nm; e o teste sensorial aplicado a uma embalagem plástica com superfície rugosa e gravada, no qual toma-se um dado número de embalagens e realizam-se comparações de turbidez entre elas (PMDA, 2011).

2.5.9 Transmissão de luz

Como método para medir a transmissão de luz é mencionada na monografia a espectrofotometria, cuja metodologia consiste em colher seções de amostras representativas da embalagem de tamanho que seja possível de inserir no espectrofotômetro e medir, continuamente, a transmitância de cada seção com referência ao ar, fazendo uma varredura entre 290 a 450 nm (BRASIL, 2010).

2.5.10 Reatividade biológica (*in vitro* e *in vivo*)

Os testes de reatividade biológica *in vitro* determinam a reatividade biológica das células de mamíferos ao contato direto ou indireto com materiais elastoméricos, plásticos e outros polímeros, enquanto os testes *in vivo* determinam a resposta biológica de animais expostos ao contato direto ou indireto com materiais elastoméricos, plásticos e outros polímeros. Os materiais que não atendem aos requisitos desses testes são considerados inadequados (BRASIL, 2010), estando os mesmos descritos abaixo.

2.5.10.1 Teste de difusão em ágar

Esse teste foi elaborado para materiais elastoméricos de diversos modelos. A camada de ágar atua como um suporte para proteger as células de danos mecânicos, possibilitando a difusão de produtos químicos lixiviáveis das amostras poliméricas (BRASIL, 2010).

2.5.10.2 Teste de contato direto

O procedimento possibilita extrações simultâneas e teste de produtos químicos lixiviáveis da amostra em um meio suplementado com soro. Pode ser realizado em materiais de diversos formatos, porém não é apropriado para materiais com densidade muito alta ou muito baixa, pois pode causar danos mecânicos às células. Para que

uma amostra atenda aos requisitos do teste, a resposta não pode ser superior à classificação 2 (suavemente reativa) (BRASIL, 2010).

2.5.10.3 *Teste de eluição*

Visa à avaliação de extratos de materiais poliméricos. O procedimento permite a extração dos espécimes em temperaturas fisiológicas ou não fisiológicas por intervalos de tempo variados e é apropriado para materiais de alta densidade e para avaliações dose-resposta (BRASIL, 2010).

2.5.10.4 *Testes de reatividade com células animais*

Determina a resposta biológica de animais expostos ao contato direto ou indireto com materiais elastoméricos, plásticos e outros polímeros ou a resposta à inoculação de extratos específicos elaborados a partir dos materiais em teste. Dentro desses testes estão teste de injeção sistêmica, intracultâneo e teste de implantação (BRASIL, 2010).

2.5.10.5 *Classificação dos plásticos*

O teste define os plásticos em 6 (seis) classes de acordo com os níveis de extração nas temperaturas de 50 °C, 70 °C e 121 °C aplicáveis a ensaios *in vivo*. Essa classificação baseia-se na tabela descrita na Farmacopeia Americana em que a classe do plástico determina o tipo de material extração, o animal a ser utilizado no ensaio, a dose da extração aplicada e o procedimento adotado (USP, 2017).

2.5.10.6 *Teste de segurança biológica*

Detectar em um artigo qualquer reatividade biológica inesperada e inaceitável. Este teste *in vivo* é fornecido para a avaliação de segurança de produtos biológicos (não aplicáveis ao estudo do trabalho) (USP, 2017).

2.5.11 Componentes químicos extraíveis

2.5.11.1 *Teste de identificação*

Categoriza um material para que ele seja devidamente testado e avaliado de acordo com as especificações apropriadas. As especificações para Identificação são baseadas em uma comparação do resultado do teste obtido para o material de teste *versus* o Padrão de Referência relevante (BRASIL, 2010).

2.5.11.2 Testes físico-químicos

2.5.11.2.1 *Teste de metais extraíveis*

Extração de cádmio, bário, materiais estabilizados com estanho, materiais não estabilizados com estanho, metais pesados (zinco, cinza sulfatada e chumbo) na amostra e comparação com o padrão imposto pela farmacopeia (BRASIL, 2010).

2.5.11.2.2 *Teste de Amônio*

Descrito na Farmacopeia Mexicana (2014), trata-se de um comparativo de cores entre a solução-problema e a solução de amônia de referência, de forma que, para ser considerada adequada, a coloração da amostra testada não pode ser mais forte que a da referência.

2.5.11.2.3 *Frasco carreador de oxigênio (oxygen-flask method)*

Consiste em um procedimento de combustão seguido por determinação titulométrica apropriada para a identificação de halogênios e enxofre em compostos orgânicos. A combustão do material orgânico em oxigênio produz compostos inorgânicos solúveis em água, os quais são qualificáveis (EDQM, 2019).

2.5.11.2.4 *Capacidade reguladora de pH*

Avalia a regulação de pH da amostra extraível através de titulação. A amostra extraída e o branco (água para uso analítico) são titulados a um pH 7,0 com ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Se a solução é a mesma usada para titular a amostra e o branco, a diferença entre os dois volumes não pode ser maior que 10 mL (FEUM, 2014).

2.5.11.2.5 *Resíduos voláteis*

O teste consiste em avaliar o quanto de resíduos voláteis a amostra extraível apresenta comparando com o branco (água para uso analítico). A amostra e o branco são postos em uma estufa a 105 °C por 1 hora. A diferença de volume entre a amostra e o branco não deve ser maior que 15 mL (FEUM, 2014).

2.5.11.2.6 *Teste de calorimetria exploratória diferencial (DSC)*

O teste de DSC ou calorimetria exploratória diferencial é utilizado para avaliar as mudanças no comportamento térmico de uma substância através da variação de temperatura. É analisado pelo instrumento o calor diferencial entre a amostra e o material de referência (padrão) presente (BRASIL, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

Com o passar dos anos o controle de qualidade na indústria farmacêutica estabeleceu cada vez mais exigência na comprovação da segurança e eficácia de seus produtos não só como diferencial de mercado, mas também devido exigência dos órgãos sanitários afim de garantir menores riscos à saúde do paciente.

Foi esperado então uma modernização tecnológica dos laboratórios farmacêuticos com equipamentos de processo mais robustos e controle de qualidade mais amplo de seus produtos, não limitando apenas em testes relacionados ao princípio ativo como teor, por exemplo, mas também ao fármaco como um todo monitorando as características físicas, químicas e microbiológicas inerentes a ele.

Porém, o avanço do controle de qualidade de medicamentos, não é o mesmo visto para o controle de qualidade de embalagens farmacêuticas, limitado apenas às atualizações das farmacopeias. E como ela não acompanha a modernização de embalagens não é possível garantir que sejam realizados testes que ofereçam segurança ao produto farmacêutico. O resultado pode levar ao mercado produtos sem o devido controle de qualidade do material de embalagem, podendo estes comprometer a segurança ao paciente.

Portanto, é imprescindível não só realizar os testes de controle de qualidade de embalagem presente nas farmacopeias, mas também realizar testes alternativos que são encontrados na literatura e que permite analisar outros parâmetros de qualidade desse material.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Apresentar um comparativo entre métodos de controle de qualidade dos materiais de embalagem em diferentes farmacopeias aplicáveis para forma farmacêutica sólida oral e apresentar novos métodos descritos na literatura.

4.2 Específicos

- Apresentar os métodos de controle de qualidade de embalagem nas farmacopeias oficiais brasileira, americana, europeia, japonesa e mexicana.
- Realizar um comparativo técnico de métodos e metodologias presentes nas farmacopeias.
- Sugerir testes adicionais que determinem características diferenciais das embalagens estudadas.

5 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento nas seguintes farmacopeias:

- Brasileira (5ª Edição, 2010);
- Americana (USP-NF 40, 2017);
- Europeia (versão 9.0, 2019);
- Mexicana (11ª Edição, 2014);
- Japonesa (16ª Edição 2014).

Foram feitas pesquisas nos períodos de novembro de 2018 a fevereiro de 2019 nas seguintes bases de dados: *ScienceDirect*, *Scopus*, *Google Scholar*, *Scielo* e *Web of Science* através das seguintes palavras-chave: *package*, *packing*, *test*, *pharmaceutical*, *container* e *quality control* e dos operadores booleanos “e” e “ou”. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos em inglês e português, com data de publicação a partir de 1980. Foram selecionados 14 artigos que se aplicavam a controle de qualidade de embalagens para medicamentos sólidos orais. Os dados obtidos foram compilados e tabelados seguidos de análise crítica e comparativa dos resultados.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Testes

Nas farmacopeias estudadas há especificações quanto à realização de testes para a embalagem de medicamentos de várias formas farmacêuticas. Os principais testes são para avaliar adequabilidade e controle de qualidade dos componentes da embalagem. Os testes de adequabilidade avaliam se o material se mostra eficaz no acondicionamento de medicamentos, segundo os critérios de proteção, compatibilidade, segurança, desempenho, funcionalidade do sistema de vedação e liberação do medicamento. Nos tópicos a seguir são apresentados os testes encontrados nas farmacopeias aplicáveis a materiais de embalagens para acondicionamento de forma farmacêutica sólida oral.

6.2 Farmacopeias

Os resultados a seguir foram tabelados por nacionalidade e classificados de acordo com o código dos testes, descrição e finalidade pretendida.

6.2.1 Farmacopeia Brasileira

Os testes de controle de qualidade encontrados na Farmacopeia Brasileira são voltados para recipientes plásticos e de vidro, conforme consta no Quadro 4.

Quadro 4: Testes de desempenho de recipientes da Farmacopeia Brasileira.

Código dos Testes	Descrição	Finalidade pretendida/ Aplicabilidade
6.1.1 (Método I)	Resistência hidroelétrica de alcalinidade de vidros	Permeabilidade à umidade
6.2.1.1	Recipientes de polietileno	Metais pesados; Resíduos não-voláteis; Espectroscopia de infravermelho; Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

6.2.1.2	Recipientes de poli(propileno)	Metais pesados; Resíduos não-voláteis
6.2.3.1 (Método I)	Recipientes de múltiplas unidades para cápsulas e comprimidos	Permeabilidade à umidade
6.2.3.2 (Método II)	Recipientes para unidade simples e para dose unitária	Avaliar as características de permeabilidade à umidade dos recipientes para unidade simples e para dose unitária
6.2.3.4	Teste de transmissão de luz	Avaliar as características de transmissão de luz do recipiente de embalagem
6.2.4.1	Recipientes plásticos e tampas de elastômeros	Avaliar as características de reatividade biológica do material plástico e elastômetro
6.2.5	Testes de reatividade biológica <i>in vitro</i>	Determinar a reatividade biológica de culturas de células de mamíferos, após o contato com plásticos elastoméricos e outros materiais poliméricos, que entram em contato direto ou indireto com o paciente, ou após o contato com extratos específicos elaborados a partir dos materiais em teste
6.2.6	Teste de reatividade biológica <i>in vivo</i>	Determinar a resposta biológica de animais a

		<p>materiais elastoméricos, plásticos e outros materiais poliméricos que entram em contato direto ou indireto com o paciente, ou a resposta à inoculação de extratos específicos elaborados a partir dos materiais em teste</p>
--	--	---

Fonte: Elaborado pelo autor

6.2.2 Farmacopeia Americana

Na Farmacopeia Americana, no caso do material ser aprovado no teste *in vitro*, será adotado o teste *in vivo* para comprovar a ausência de reatividade biológica, conforme Quadro 5.

Quadro 5: Testes de controle de qualidade da USP.

Código dos Testes	Descrição	Finalidade pretendida/Aplicabilidade
USP 87	Teste de reatividade biológica <i>in vitro</i>	Garantir que o material plástico do sistema de embalagem de um produto não implique em reatividade biológica
USP 88	Teste de reatividade biológica <i>in vivo</i>	
USP 661.1	Material plástico para produção de embalagem	Caracterizar matéria-prima do material de embalagem
USP 661.2	Sistema de embalagens plásticas para uso farmacêutico	Garantir que a embalagem de um produto seja considerada quimicamente adequada para o uso pretendido, com relação à segurança, atendendo aos requisitos deste capítulo.

USP 671	<i>Containers - Performance testing</i> (Taxa de transmissão de vapor d'água)	Determinar a taxa de transmissão de vapor de água (taxa de permeação de vapor de água) e a transmissão espectral de recipientes de plástico
----------------	--	---

Fonte: Elaborado pelo autor

6.2.3 Farmacopeia Europeia

Na Farmacopeia Europeia foram encontrados os itens referentes a testes em embalagens plásticas, conforme Quadro 6. Os testes adicionais de 3.1.3 são apenas aplicáveis a existência de antioxidantes fenólicos e não-fenólicos e aminas extraíveis que são identificados através de cromatografia líquida de alta eficiência (EDQM, 2019).

Quadro 6: Testes em embalagens plásticas da Farmacopeia Europeia

Código dos Testes	Descrição	Finalidade pretendida/Aplicabilidade
3.1.11. (04/2015:30111)	Materiais de PVC não plastificados para formas farmacêuticas sólidas (oral)	Material que garanta menos de 1 ppm de poli(cloreto de vinila) residual. Espectrofotometria de absorção no infravermelho para identificação do poli(cloreto de vinila); Teste para metais pesados extraíveis e zinco extraível; Teste para cinza sulfatada
3.1.3 (04/2018:30103)	Poliolefinas	Identificação através de espectrofotometria de infravermelho; Acidez e alcalinidade; Metais extraíveis (zinco, alumínio e metais pesados); Teste para cinza sulfatada; Antioxidantes fenólicos;

		Antioxidantes não-fenólicos; Aminas extraíveis
3.2.1 (01/2019:30201)	Recipientes de vidro para uso farmacêutico	Teste de resistência hidroelétrica (testes de superfície, grãos de vidro e corrosão)

Fonte: Elaborado pelo autor

6.2.4 Farmacopeia Mexicana

Na Farmacopeia Mexicana foram encontrados os itens de seção 2, que descrevem testes para sistemas de embalagem (*Pruebas para el sistema de envase*), 5.1, que descreve testes gerais (*Pruebas Generales*) abrangendo testes físico-químicos (item 5.1.6), e 5.2, abrangendo testes para embalagens de poli(cloreto de vinila), como os principais testes para recipientes plásticos. Foram organizados os principais testes conforme Quadro 7.

Quadro 7: Testes para sistemas de embalagem da Farmacopeia Mexicana.

Código dos Testes	Descrição	Finalidade pretendida/Aplicabilidade
2.1	Transmissão de vapor d'água	Determinar a permeabilidade de umidade em um sistema de embalagem de dose múltipla
2.2	Embalagem de segurança para criança	Garantir a segurança de vedação da embalagem contra a tentativa de abertura por parte de uma criança

5.1.1	Teste de acabamento	Garantir que o material de embalagem não apresente rebarbas, deformidades, rugosidades, material estranho, rachaduras e etc
5.1.2	Teste de envelhecimento	Garantir que o material de embalagem não apresente quebras, separação de camadas ou outras alterações além de suportar uma pressão moderada sobre sua estrutura
5.1.3	Permeabilidade ao vapor	Garantir que o material de embalagem não permita a entrada de gases reativos
5.1.4	Transmissão de luz para embalagens plásticas	Garantir que o material de embalagem não permita a passagem de luz a níveis estabelecidos em monografia específica
5.1.5.1	Análise térmica (MGA 0089)	Aplicar para polietileno de alta e baixa densidade
5.1.5.2	Espectrofotometria de infravermelho (MGA 0351)	Aplicar para poli(cloreto de vinila)
5.1.6.1	Obtenção do extraível	Obtenção da substância extraível
5.1.6.2	Materiais oxidáveis	Obtenção das substâncias suscetíveis a oxidação
5.1.6.3	Resíduos não-voláteis	Obtenção das substâncias não-voláteis
5.1.6.4	Resíduos voláteis (MGA 0751)	Obtenção das substâncias voláteis
5.1.6.5	Metais pesados (MGA 561)	Determinar metais pesados de materiais de embalagem
5.1.6.6	Capacidade reguladora de pH	Aplicável para embalagens de produtos farmacêuticos

5.1.6.7	Teste de amônio	Aplicável para embalagens de produtos farmacêuticos
5.1.6.8	Aspecto e cor	Aplicável para embalagens de produtos farmacêuticos

Fonte: Elaborado pelo autor

6.2.5 Farmacopeia Japonesa

Na Farmacopeia Japonesa foi encontrado dentro do item 7, que descreve testes para recipientes e material de embalagem (*Tests for Containers and Packing Materials*), o item 7.02 que apresenta os principais testes para recipientes de plástico, que foram organizados os principais testes conforme Quadro 8.

Quadro 8: Testes para recipientes e material de embalagem da Farmacopeia Japonesa.

Código dos Testes	Descrição	Finalidade pretendida/Aplicabilidade
7.02 - 1	Teste de combustão	Determinar resíduos inflamáveis, metais pesados, chumbo, cádmio e estanho
7.02 - 2	Substâncias extraíveis	Determinar qualitativamente as substâncias extraíveis
7.02 - 3	Teste para partículas finas	Determinar o número de partículas finas presentes no plástico do material de embalagem
7.02 - 4	Testes de transparência	Aplicável para recipientes que tenham uma superfície lisa, sem relevo e com curvatura bastante

		baixa ou em recipientes que tenham uma superfície rugosa ou em relevo
7.02 - 5	Teste de permeabilidade de vapor d'água	Avaliar a permeabilidade à umidade para recipiente de medicamentos higroscópicos. Aplicável para recipientes plásticos que sejam fechados hermeticamente e injeções aquosas
7.02 - 6	Teste de vazamento	Avaliar a vedação de recipientes plásticos

Fonte: Elaborado pelo autor

6.3 Aspectos comparativos

Foi observado que os testes de qualidade de embalagem relativos à permeabilidade à umidade, transmissão de luz, reatividade biológica e substâncias químicas de materiais extraíveis são os mais frequentes nas farmacopeias abordadas. Seus testes são apresentados no Quadro 9 e nos tópicos seguintes.

Quadro 9: Testes de controle de qualidade mais frequentes nas farmacopeias.

Testes de controle de qualidade	Farmacopeias				
	FB	USP	EP	MEX	FJ
Permeabilidade à umidade	X	X		X	X
Transmissão de luz	X	X	X	X	
Reatividade biológica in vitro	X	X			
Reatividade biológica in vivo	X	X			
Componentes químicos extraíveis	X	X	X	X	X

Fonte: Elaborado pelo autor

Nas farmacopeias brasileira, mexicana e na americana os testes de permeabilidade à umidade diferem entre si pelo número de frascos, tempo e

condições de armazenagem. A Farmacopeia Japonesa não apresenta detalhamento que possa comparar as demais monografias. Na transmissão de luz o teste na Farmacopeia Mexicana é restrito às embalagens de vidro, enquanto nas farmacopeias Brasileira, Americana e Europeia é tratado de forma generalista como teste de transmissão espectral para embalagens. A Farmacopeia Brasileira sugere o recorte de seções de amostras representativas da embalagem e análise da transmitância em espectrofotômetro. Na Farmacopeia Americana o mesmo teste é sugerido para embalagens resistentes à luz como frascos âmbar, por exemplo.

6.4 Compilado de métodos encontrados nas farmacopeias

Foram identificados 29 métodos distribuídos em 12 testes aplicáveis a materiais de embalagens de acondicionamento de sólido oral. Para melhor entendimento sobre suas utilizações, o Quadro 10 traz uma compilação dos testes e métodos de cada farmacopeia pesquisada.

Quadro 10: Compilado de testes e métodos para material de embalagem das farmacopeias pesquisadas

Testes	Métodos	Farmacopeias				
		BR	USP	UE	MEX	JP
Permeabilidade de umidade	Selamento de blíster	X				
	Peso diferencial		X*		X*	
	Teste de torque				X	X
Embalagem de segurança	Teste com crianças entre 42 e 51 meses de idade				X	
Acabamento	Teste sensorial e visual**				X	X
Vazamento	Teste visual					X
Aspecto e cor	Teste visual em tubo de ensaio				X	
Envelhecimento	Teste com solução detergente				X	
Partículas finas	Contagem de partículas finas					X

Transparência	Espectroscopia de absorção (UV-visível)**					X
Transmissão de luz	Espectrofotometria	X	X		X	
Reatividade biológica (<i>in vitro</i>)	Teste de difusão em ágar	X	X			
	Teste de controle		X			
	Teste de contato direto	X	X			
	Teste de eluição	X	X			
Reatividade biológica (<i>in vivo</i>)	Teste de reatividade com células animais	X	X			
	Classificação dos plásticos		X			
	Teste de Injeção sistêmica	X	X			
	Teste intercutâneo	X	X			
	Teste de implantação	X	X			
	Teste de segurança biológica	X	X			
Substâncias químicas e materiais extraíveis	Teste de identificação	X	X	X	X	
	Testes físico-químicos (Cromatografia Gasosa, Espectroscopia de absorção atômica, Titulação entre outros)	X	X	X	X	X

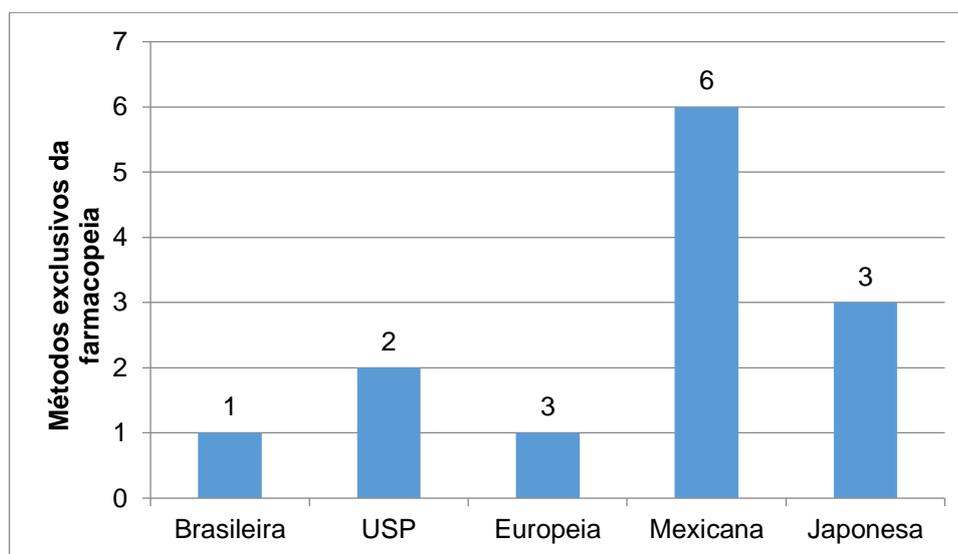
	Teste de metais extraíveis	X	X	X	X	X
	Teste de Amônia				X	
	Frasco carreador de oxigênio (<i>oxygen-flask method</i>)			X		
	Capacidade reguladora de pH (acidez e alcalinidade)			X	X	
	Resíduos voláteis				X	
	Extração de cádmio, bário, materiais estabilizados com estanho, materiais não estabilizados com estanho, metais pesados (zinco, cinza sulfatada e chumbo)			X	X	X

* O método da Farmacopeia Mexicana difere da Americana.

** Os testes de acabamento (Farmacopeia Mexicana) e transparência (Farmacopeia Japonesa) do material de embalagem assemelham-se por sua aplicabilidade e os métodos adotados.

Dentre as farmacopeias estudadas, a Japonesa e Mexicana apresentaram maior quantidade de métodos exclusivos, como pode ser visualizado na Figura 6. A Farmacopeia Europeia, por sua vez, apresentou três métodos exclusivos, sendo dois deles adicionais. A Farmacopeia Brasileira apresenta apenas um método exclusivo relacionado a permeabilidade de umidade.

Figura 6: Gráfico representativo do número de métodos exclusivos de cada farmacopeia.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A Farmacopeia Mexicana apresenta maior número de métodos próprios, dos quais pelo menos três são provenientes de testes, também exclusivos, como acabamento, envelhecimento e partículas finas, por exemplo. Estes testes são importantes para determinar a integridade física e química da embalagem, assegurando se está apta ou não para o acondicionamento do medicamento. Não são mencionados testes de rotina para reatividade biológica como difusão em ágar, teste de contato direto e eluição, porém, considerando que são testes para determinar a reatividade biológica indireta entre a embalagem e o paciente, torna-se irrelevante por se tratar de embalagens para medicamentos sólidos orais, que são pouco reativas.

Alguns testes apresentam alguma similaridade, como o teste de acabamento, da Farmacopeia Mexicana e o de transparência, da Farmacopeia Japonesa. O teste de acabamento é um teste sensorial que avalia as características físicas da embalagem, enquanto no teste de transparência utiliza-se de um instrumento analítico para avaliar as deformidades da embalagem e caracterizá-la fisicamente.

A farmacopeia mexicana aborda também teste de embalagem de segurança contra violação por parte de crianças com idade média de 3 ou 4 anos.

Os testes de substâncias químicas e materiais extraíveis apresentam-se como essenciais a todas as farmacopeias. Contudo a Farmacopeia Brasileira não menciona métodos de extração para embalagens de PVC apenas de polipropileno, polietileno, poli(tereftalato de etileno) e poli(tereftalato de etilenoglicol).

6.5 Sugestões diversas encontradas na literatura

Foram encontradas algumas sugestões voltadas aos testes práticos de controle de qualidade. Uma delas é determinar a espessura do filme de PVC através de espectroscopia de infravermelho aproximado em substituição ao método de extração, pois este não poderia ser realizado caso o filme de PVC fosse revestido com um filme de PVdC. O tempo deste ensaio também é menor (2 minutos por amostra) em relação ao sugerido na Farmacopeia Europeia (2 horas por amostra) (LAASONEN *et al.*, 2004).

Sobre a extração de materiais de embalagens de poli(propileno) para solução parenteral, de acordo com outro artigo encontrado, apesar de não ser aplicável a medicamentos sólidos orais, o material sugere diferentes níveis de extração através dos métodos com cromatografia e espectroscopia. Como a extração do poli(propileno) não pode ser feita com metais, como sugere a farmacopeia, é proposta a extração por água e solvente orgânico. O resultado mostrou 21 compostos extraídos e que o método proposto e validado poderia ser utilizado em testes físico-químicos de extração de maneira geral (JENKE, 2017).

Outra proposta encontrada foi a de um método complementar na caracterização química do material de embalagem através de cromatografia líquida com detector de arranjo de diodos (*diode array*) e espectroscopia de massa. Em ambas as técnicas são propostos métodos de separação, detecção, identificação e quantificação de produtos de degradação e os aditivos comumente encontrados em materiais plásticos de poli(etileno) de baixa densidade e poli(propileno), entre outras embalagens. Os dois métodos são considerados pelo autor simples, de baixo custo e robustos para extração controlada (PETRUŠEVSKI, *et al.*, 2016).

Outros testes foram encontrados em livros disponíveis na biblioteca do Instituto de Macromoléculas da Universidade Federal do Rio de Janeiro. São mencionados testes reológicos para materiais poliméricos como PET, PEBD, PEAD e PP que poderiam ser utilizados para determinar o comportamento reológico do material de embalagem frente a uma dada temperatura (DEALY e WISSBRUN, 1990).

Também houve menção à importância da tensão superficial na indústria alimentícia, podendo ser aplicado à indústria farmacêutica. O autor fez uma pesquisa bibliográfica apresentando os métodos indiretos em que se utilizam cálculos teóricos na aplicação da medição da tensão superficial de diversos materiais e os tipos de

superfícies (sólidos e líquida). Há crítica onde não há um método direto para medição da tensão superficial entre os materiais. O autor sugere que a investigação da superfície de contato por medição do ângulo de contato é o mais simples e usual na caracterização das propriedades de superfície de um material sólido, apresentando seu desempenho na fabricação de laminações de embalagens para barreira contra a umidade e/ou gases como oxigênio (KARBOWIAK, DEBEAUFORT e VOILLEY, 2006).

7 CONCLUSÃO

A proposta deste trabalho foi apresentar um comparativo entre diferentes métodos de controle de qualidade de materiais de embalagem comparando diferentes farmacopeias, para isso realizaram-se pesquisas de cunho bibliográfico e documental reunindo informações das principais farmacopeias, a saber: Brasileira, Americana, Europeia, Japonesa e Mexicana.

Foram encontrados 14 artigos relevantes nas plataformas de pesquisa científica. No total, foram 29 métodos distribuídos em 12 testes aplicáveis a materiais de embalagens de acondicionamento de sólido oral. Os dados obtidos foram compilados e tabelados, seguidos de análise crítica e comparativa para realização da inferência.

Dentre as farmacopeias estudadas, a mexicana apresentou maior quantidade de métodos exclusivos, enquanto a europeia e a brasileira tiveram baixo destaque com poucos métodos exclusivo em comparar com as demais farmacopeias.

Os resultados apresentaram uma baixa variedade de métodos e testes para controle de qualidade em embalagens para sólidos orais distribuídos em farmacopeia visto que não há uma exigência tão grande dos órgãos regulatórios, como a ANVISA no Brasil, no controle de qualidade de embalagens. Foram encontrados métodos que poderiam ser substituídos por outros mais simples, como sugeridos em alguns artigos científicos. Através de substituições de materiais e equipamentos por outros mais eficientes e adoção de metodologias descomplicadas e rápidas com o mesmo propósito, facilita-se a realização de testes de rotina para controle de qualidade destas embalagens.

Outro fator de complicação foi que cada compêndio disponibiliza testes conforme exigências específicas de cada nação, o que aumenta o grau de dificuldade da pesquisa ao ter que consultar pelo menos três ou mais compêndios e utilizá-los como guias na comprovação da segurança e eficácia da embalagem primária. Observa-se então uma necessidade de harmonização das metodologias entre as farmacopeias internacionais facilitando o trabalho de busca de métodos e testes relacionados ao controle de qualidade de embalagens, além da já mencionada adoção de testes mais tratáveis já que os testes disponíveis em farmacopeias não são o suficiente para garantir a qualidade do produto final.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R. M. V. et al. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos : avaliação das propriedades de barreira à luz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Fevereiro 2009. 169-180. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/49599513>>. Acesso em: 7 Janeiro 2019.
- ANSEL, H. C.; LOYD V. ALLEN, J.; G. POPOVICH, N. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 9th Edition. 9^a. ed. [S.l.]: [s.n.], 2005. p. 794. Disponível em: <https://www.academia.edu/14525983/Ansels_Pharmaceutical_Dosage_Forms_and_Drug_Delivery_Systems>. Acesso em: 19 Outubro 2018.
- ANVISA. Ministério da Saúde. Resolução Anvisa RDC Nº 17 de 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa>. Acesso em: 15 Março 2018.
- BAJAJ, S.; SINGLA, D.; SAKHUJA, N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, Patiala, v. III, n. 2, p. 129-138, 24 mar. 2012. ISSN 2231-3354. Disponível em: <http://japsonline.com/admin/php/uploads/409_pdf.pdf>. Acesso em: 17 Março 2018.
- BAUER, E. J. **Pharmaceutical packaging handbook**. Nova Iorque: Informa Healthcare, 2009. Acesso em: 25 mar. 2018.
- BOUCHOUL, B.; MASSARDIER, V.; BENANIBA, M. T. Thermal and mechanical properties of bio-based plasticizers mixtures on poly (vinyl chloride). **Polímeros**, 27, n. 3, 2017. 237-246. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/po/v27n3/0104-1428-po-0104-142814216.pdf>>.
- BRASIL. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **PORTARIA Nº 344**, Brasília, 12 Maio 1998. Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>. Acesso em: 21 Setembro 2018.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de Fevereiro de 1999. **Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.**, Brasília, DF, fev 1999.

BRASIL. Consulta Pública nº 43, 7 Julho 2004. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7760-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 11 Maio 2018.

BRASIL. Resolução Específica - RE nº 01, 29 Julho 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RE_01_2005_SUP.pdf/02d99054-f436-4100-a1ed-7b0616d21ad0>. Acesso em: 12 maio 2018.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 546p. Acesso em: 4 Março 2018.

BRASIL. Farmacopeias virtuais, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeias-virtuais>>. Acesso em: 15 Dezembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 166 de 24 de Julho. **Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências**, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401>. Acesso em: 4 Fevereiro 2019.

BRASIL. Conceitos e Definições - Anvisa, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>.

BRASIL. Medicamentos similares intercambiáveis, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-similares>>.

CARARINE, A. D. **Estabilidade de medicamentos: fatores interferentes com destaque em material de embalagem**. Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos. Rio de Janeiro, p. 30. 2017.

CAVALCANTI, O. A.; CÍCERI, L. Material de acondicionamento e embalagem primário: avaliação da permeabilidade ao vapor d'água. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 6, n. 1, p. 57-60, 2002. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/1152/1014>>.

DEALY, J. M.; WISSBRUN, K. F. Industrial use of rheometers. In: _____ **Melt rheology and its role in plastics processing: theory and applications**. New York: Van Nostrand Reinhold, 1990. p. 574-577.

EDQM. **European Pharmacopoeia**. 9.4. ed. [S.l.]: [s.n.], 2019.

FDA. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. **FDA Guidance for Industry**, p. 301-827, Maio 1999. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070551.pdf>>. Acesso em: 14 Novembro 2018.

FEUM. **Farmacopeia de los Estados Unidos Mexicanos**. 11^a. ed. [S.l.]: [s.n.], 2014. ISBN 9786074604542.

GALDINO, T. R.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, Maringá, Paraná, v. 20, n. 2, p. 97-103, 2014. ISSN 2178-2571. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1593>>. Acesso em: 24 Maio 2019.

GIRIRAJ T, K.; GOWTHAMARAJAN, K.; SURESH, B. Stability testing of pharmaceutical products: An overview. **Indian J. Pharm. Educ.**, v. 38, p. 194-202, Dezembro 2004. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/288075431>>. Acesso em: 18 Setembro 2018.

ICH. History: ICH, 23 Outubro 2015. Disponível em: <<https://www.ich.org/about/history.html>>. Acesso em: 20 Outubro 2018.

JENKE, D. Extractables screening of polypropylene resins used in pharmaceutical packaging for safety hazards. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, 71, 2017. 346-367.

KARBOWIAK, T.; DEBEAUFORT, F.; VOILLEY, A. Importance of surface tension characterization for food, pharmaceutical and packaging products: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 46, 2006. 391-407.

KLÖCKNER PENTAPLAST. Laminados de Aclar: vantagens e desvantagens, 2018. Acesso em: 21 Março 2018.

LAASONEN, M. et al. Determination of the thickness of plastic sheets used in blister packaging by near infrared spectroscopy: Development and validation of the method. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 21, 2004. 493-500.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Tradução de João F. Pinto e Ana Isabel Fernandes. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. Acesso em: 23 Abril 2018.

LEITE, E. G. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Porto Alegre, p. 178. 2005.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C. **Caracterização de Polímeros**. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais Ltda., 2001. ISBN 85-87922-25-4.

PETHE, A. Blister & Strip Packaging, Mumbai, 30 Janeiro 2017. Disponível em: <<https://www.slideshare.net/AnilPethe/blister-strip-packaging>>. Acesso em: 30 Agosto 2018.

PETRUŠEVSKI, V. et al. Development of complementary HPLC-DAD/APCI MS methods for chemical characterization of pharmaceutical packaging materials. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 124, 2016. 228-235.

PILCHIK, R. Pharmaceutical Blister Packaging , Part I and II. **Pharmaceutical Technology**, Nova Jersey, p. 68-76, Novembro 2000. Disponível em: <<http://www.pharmanet.com.br/pdf/blister.pdf>>. Acesso em: 1 Outubro 2018.

PMDA. **Japanese Pharmacopoeia**. 16^a. ed. [S.l.]: [s.n.], 2011. Disponível em: <<http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/pdf/jpdata/JP16eng.pdf>>.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 2, p. 97-103, 2014. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141106_165613.pdf>.

THEOBALD, N.; WINDER, B. **Packaging closures and sealing systems**. Florida: Blackwell Publishing Ltd., 2006. Acesso em: 20 Março 2018.

USP. **United States Pharmacopeial National Formulary**. 40^a. ed. [S.l.]: [s.n.], v. IV, 2017.

WHO. **WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations : thirty-fourth report**. Geneva. 1996. (92 4 120863 5).