

FARMANGUINHOS
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS
CURSO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

TATHIANE DE BRITO SANT'ANNA

A INTERFERÊNCIA DO MATERIAL DE EMBALAGEM NA
ESTABILIDADE DE UM MEDICAMENTO – ESTUDO DE CASO
(DIETILCARBAMAZINA 50 mg)

TATHIANE DE BRITO SANT' ANNA

A INTERFERÊNCIA DO MATERIAL DE EMBALAGEM NA ESTABILIDADE DE
UM MEDICAMENTO – ESTUDO DE CASO (DIETILCARBAMAZINA 50mg)

Monografia apresentada pela acadêmica
Tathiane de Brito Sant'Anna como exigência
do curso de Pós graduação em Tecnologias
Industriais Farmacêuticas de Farmanguinhos –
Instituto de Tecnologia em Fármacos.

Orientador: Prof. Olivar Silvestre Santos Filho,
Especialista em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas.

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

S23 li

Sant`Anna, Tathiane de Brito

A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento – estudo de caso (Dietilcarbamazina 50mg). / Tathiane de Brito Sant`Anna – Rio de Janeiro, 2013.

x, 77f. : il. 30 cm.

Orientador: Prof. Olivar Silvestre Santos Filho

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 74-77

1. Materiais de embalagem.
2. Estudo de estabilidade.
3. Dietilcarbamazina. I. Título.

CDD 615.1

TATHIANE DE BRITO SANT'ANNA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos-Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

ORIENTADOR

Prof. Olivar Silvestre, Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologias em Fármacos-Farmanguinhos/FIOCRUZ.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Eliane dos Santos Machado, Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologias em Fármacos-Farmanguinhos/FIOCRUZ.

Prof. Marcelo Henrique da Cunha Chaves, Mestre em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologias em Fármacos Farmanguinhos/FIOCRUZ.

*Dedico este trabalho a minha
mãe Denise, a minha irmã
Nathiele e ao meu marido
Fabiano pelo apoio
incondicional.*

Agradecimentos

A Deus por me conceder a vida.

A minha mãe **Denise** e a minha irmã **Nathiele** pelo amor incondicional e por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem a oportunidade de estudar e nunca deixarem que as dificuldades acabassem com meus sonhos.

Ao meu marido **Fabiano** por me alavancar nos momentos mais difíceis e exigir sempre o meu melhor. Meus sinceros agradecimentos com muito amor.

Ao Prof^o Olivar Silvestre Santos Filho e a Prof^a Eliane dos Santos Machado pela orientação, paciência, pelos ensinamentos e pelo incentivo durante a realização deste trabalho.

Aos professores do Curso de Pós Graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas de Farmanguinhos cada qual com suas particularidades, sempre transmitindo ensinamentos.

A secretaria de Pós Graduação pela atenção e boa vontade.

Aos meus amigos que respeitaram o afastamento e me apoiaram.

E a todos que de uma forma ou outra me ajudaram a chegar até aqui.

“O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele”

Immanuel Kant

RESUMO

Sant'Anna, T.B. **A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento – Estudo de caso (Dietilcarbamazina 50mg)**. 77 Pág. Trabalho de conclusão de curso em Tecnologias Industriais Farmacêuticas de Farmanguinhos – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2013.

A estabilidade é um importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. A determinação deste parâmetro fundamenta-se na preocupação com a perda do efeito terapêutico ou à exposição do paciente aos efeitos tóxicos de produtos de degradação. Dentre os fatores que podem causar esta instabilidade encontra-se o material de embalagem utilizado. No Brasil, os estudos devem ser conduzidos segundo o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicado na Resolução – RE nº 01 de 29 de julho de 2005. No presente trabalho o objetivo foi avaliar o material de embalagem e acondicionamento (MAE) adequado para conservação das propriedades do produto Dietilcarbamazina 50mg durante todo o seu prazo de validade. Este medicamento é amplamente utilizado no tratamento da filariose linfática. A proposta deste estudo foi avaliar lotes do produto Dietilcarbamazina 50 mg, submetidos a testes de estabilidade em embalagens diferentes, definindo assim qual o material mais indicado para assegurar a sua estabilidade, descrevendo as propriedades do produto, os diversos tipos de materiais de embalagem, os materiais mais utilizados para sua confecção, fatores que causam alterações no produto acabado e estudo de caso para melhor compreensão. Os resultados obtidos demonstram que o MAE apropriado, e que está de acordo com as especificações do produto, é o envelope de alumínio + polietileno com 0,056 mm de espessura.

PALAVRAS-CHAVES: materiais de embalagem, estudo de estabilidade, dietilcarbamazina.

ABSTRACT

Sant'Anna, T.B. The interference of packaging material on drug stability

– **Case study (Diethylcarbamazine 50mg).** 77 pages. Coursework conclusion in Pharmaceutical Technologies Industrial for Farmaguinhos – Pharmaceutical Technology Institute, Rio de Janeiro, 2013.

Stability is an important parameter to evaluate quality, safety and efficacy of pharmaceutical products. The determination of this parameter is based on concern for loss therapeutic effect or exposure of the patient to the toxic effects of degradation products.

Among the factors that can cause this instability is the packaging material used.

In Brazil, studies should be conducted according to the Guide for Conducting Stability Studies, published in Resolution - RE n ° 01, of July 29th 2005. In present study the objective was evaluate suitable packaging material and packing (MPP) for properties conservation of diethylcarbamazine 50mg product during the shelf life. This drug is widely used in the lymphatic filariasis treatment. The proposal here was evaluate diethylcarbamazine 50mg batches, in different packaging in stability tests, defining then, what the best material to ensure your stability, describing product properties, various types of packaging materials, materials more used for their manufacture, factors that cause changes in finished product and the better case study understanding. The results show that the appropriate MPP, according product specification is aluminum strip + 0.056mm polyethylene.

KEYWORDS: packaging material, stability study, diethylcarbamazine

Lista de Figuras

Figura 01: Ciclo evolutivo da <i>W. bancrofti</i>	22
Figura 02: Estrutura molecular do Citrato de Dietilcarbamazina.....	23

Lista de Gráficos

Gráfico 01: Comparativo dos resultados de Dureza Mínima do lote 07121129	58
Gráfico 02: Comparativo dos resultados de Dureza Máxima do lote 07121129.....	59
Gráfico 03: Comparativo dos resultados de Dureza Mínima do lote 07121163	60
Gráfico 04: Comparativo dos resultados de Dureza Máxima do lote 07121163.....	61
Gráfico 05: Comparativo dos resultados de Dureza Mínima do lote 07121164	62
Gráfico 06: Comparativo dos resultados de Dureza Máxima do lote 07121164.....	63
Gráfico 07: Comparativo dos resultados de Dissolução do lote 07121129.....	64
Gráfico 08: Comparativo dos resultados de Dissolução do lote 07121163.....	65
Gráfico 09: Comparativo dos resultados de Dissolução do lote 07121164.....	66
Gráfico 10: Comparativo dos resultados Teor do lote 07121129.....	68
Gráfico 11: Comparativo dos resultados Teor do lote 07121163.....	69
Gráfico 12: Comparativo dos resultados Teor do lote 07121164.....	70

Lista de Tabelas

Tabela 01: Tipos de estabilidade	25
Tabela 02: Zonas climáticas segundo a OMS para realização de estudos de estabilidade	34
Tabela 03: Condições de armazenamento segundo a RE nº 1/2005	35
Tabela 04: Identificação dos lotes	46
Tabela 05: Especificações	47
Tabela 06: Resultados de Dureza Mínima do lote 07121129 em N	57
Tabela 07: Resultados de Dureza Máxima do lote 07121129 em N	58
Tabela 08: Resultados de Dureza Mínima do lote 07121163 em N	59
Tabela 09: Resultados de Dureza Máxima do lote 07121163 em N	60
Tabela 10: Resultados de Dureza Mínima do lote 07121164 em N	61
Tabela 11: Resultados de Dureza Máxima do lote 07121164 em N	62
Tabela 12: Resultados de Dissolução do lote 07121129 em %	64
Tabela 13: Resultados de Dissolução do lote 07121163 em %	65
Tabela 14: Resultados de Dissolução do lote 07121164 em %	66
Tabela 15: Resultados de Teor do lote 07121129 em mg/com	68
Tabela 16: Resultados de Teor do lote 07121163 em mg/com	69
Tabela 17: Resultados de Teor do lote 07121164 em mg/com	70
Tabela 18: Resultados de Impurezas Cromatográficas obtidas em %	71
Tabela 19: Resultados de Limite Microbiano	72

Lista de Abreviaturas e Siglas

AL	Alagoas
ALU/ALU	Alumínio/ Alumínio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASEAN	Países do Sudeste Asiático
°C	Grau Celsius
DEC	Dietilcarbamazina
E _a	Energia de ativação
Ex.	Exemplo
FB	Farmacopeia Brasileira
g	Gramas
h	Horas
ICH	International Conference on Harmonization
MAE	Material de Embalagem e Acondicionamento
Máx	Máximo
Mercosul	Mercado Comum do Sul
mg/ com	Miligrama / Comprimido
Mín	Mínimo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
N	Newtons
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pará
PE	Pernambuco
pH	Potencial de Hidrogênio iônico ou hidrogeniônico
%	Porcentagem
PVC	Cloreto de Polivinila
PVdC	Cloreto de Polivinilideno
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UR	Umidade Relativa

USP

United States Pharmacopeia

UV

Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVO	20
2.1.OBJETIVO GERAL.....	20
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3. REFERENCIAL TEÓRICO	21
3.1. DIETILCARBAMAZINA	21
3.1.1.O Fármaco.....	21
3.1.2. A Doença	22
3.2. ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	24
3.2.1. Definição.....	24
3.2.2. Fatores que afetam a estabilidade de fármacos e medicamentos.....	26
3.2.2.1. Fatores extrínsecos	26
3.2.2.1.1. Temperatura.....	26
3.2.2.1.2. Umidade	27
3.2.2.1.3. Luz.....	28
3.2.2.1.4. Gás atmosférico	28
3.2.2.2. Fatores intrínsecos	29
3.2.2.2.1. Hidrólise	29
3.2.2.2.2. Oxidação.....	29
3.2.2.2.3. Fotólise	30
3.2.2.2.4. Influência de agentes biológicos.....	30
3.2.2.3. Fatores inerentes à formulação	31
3.2.2.3.1. Polimorfismo	31
3.2.2.3.2. Incompatibilidade	31
3.2.2.3.3. pH	32
3.2.2.3.4. Tamanho de partícula	32
3.2.2.3.5. Vaporização	32
3.2.2.3.6. Material de embalagem	33
3.2.3. Zonas Climáticas	34
3.2.4. Tipos de estabilidade	36
3.2.4.1. Estudo de Estabilidade Acelerada	36

3.2.4.2. Estudo de Estabilidade de Longa Duração	36
3.2.4.3. Estudo de Estabilidade de Acompanhamento.....	37
3.3.MATERIAL DE EMBALAGEM.....	38
3.3.1.Definição	38
3.3.2.Classificação das embalagens	39
3.3.3. Embalagens primárias	39
3.3.3.1. Formas de embalagens primárias utilizadas neste estudo de caso.....	40
3.3.3.1.1. Blister	40
3.3.3.1.2. Envelope	41
3.3.3.2. Materiais de acondicionamento	42
3.3.3.2.1. Plásticos	42
3.3.3.2.2. Alumínio.....	42
3.3.3.2.3. Papel	43
334 Fatores que causam alterações sobre os medicamentos que podem ser evitados pelo emprego adequado de embalagens	43
3.3.4.1. Presença de oxigênio	43
3.3.4.2. Níveis de umidade	44
3.3.4.3. Permeação de luz	44
3.3.4.4. Interação produto x embalagem	44
3.3.4.5. Contaminação microbiológica.....	45
4. METODOLOGIA.....	46
4.1. MATERIAIS	48
4.1.1. Equipamentos e acessórios.....	48
4.1.2. Reagentes.....	48
4.2. MÉTODOS.....	48
4.2.1. Dureza.....	48
4.2.2.Dissolução	49
4.2.2.1. Parâmetros de Dissolução.....	50
4.2.2.2. Soluções e Fase Móvel	50
4.2.2.3. Solução padrão	50
4.2.2.4. Solução Amostra.....	50
4.2.2.5. Parâmetros Cromatográficos	51
4.2.2.6. Procedimento	51
4.2.2.7. Critérios de avaliação	52

4.2.3. Teor	52
4.2.3.1. Soluções e Fase Móvel.....	52
4.2.3.2. Solução padrão.....	52
4.2.3.3. Solução Amostra.....	53
4.2.3.4. Parâmetros Cromatográficos.....	53
4.2.3.5. Procedimento	53
4.2.4. Impurezas Cromatográficas	54
4.2.4.1. Soluções e Fase Móvel.....	54
4.2.4.2. Solução padrão.....	54
4.2.4.3. Solução Amostra.....	55
4.2.4.4. Parâmetros Cromatográficos.....	55
4.2.4.5. Procedimento	55
4.2.5. Limite Microbiano	56
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1. ASPECTO.....	57
5.2. DUREZA	57
5.3. DISSOLUÇÃO	64
5.4. TEOR	68
5.5. IMPUREZAS CROMATOGRÁFICAS	71
5.6. LIMITE MICROBIANO	72
6. CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

1. INTRODUÇÃO

Embalagem é definida como sendo todo o material que envolve um produto, visando garantir a preservação de suas características durante o transporte, armazenamento e consumo.

As embalagens de produtos farmacêuticos devem seguir as determinações das “Boas Práticas de Fabricação”, objetivando Segurança, Identificação, Concentração, Pureza e Qualidade. Seu objetivo é prolongar a vida útil de todos os produtos farmacêuticos (SALAY, 2006).

As embalagens devem cumprir quatro funções básicas:

- Acondicionamento: conter o produto acondicionado, isto é, contido em uma embalagem capaz de resistir a qualquer reação devido às substâncias contidas no produto;
- Proteção: proteger o produto do manuseio, da ação de agentes externos como oxigênio e temperatura que podem danificar o produto;
- Comunicação: informar de forma inequívoca todas as características, formas de uso, manuseio e cuidados, bem como o número do lote e prazo de validade;
- Utilidade: função na qual o tipo de embalagem, formato, tamanho e apresentação estão diretamente relacionados ao uso que será dado. Tem-se como exemplo um blister, uma seringa, um gotejador (RECHIA, 2010).

Compreende-se como material de embalagem e acondicionamento, o recipiente, envoltório, invólucro ou não, destinado a envasar, proteger, manter, cobrir ou empacotar, as matérias-primas, reagentes e medicamentos. Material de acondicionamento é o que está em contato direto com o seu conteúdo durante todo o tempo. Considera-se material de acondicionamento: ampola, bisnaga, envelope, estojo, flaconete, frascos de vidro ou de plástico, *blister* e outro. Porém, embalagem é a que se destina à total proteção do material de acondicionamento nas condições usuais de

transporte, armazenagem, e distribuição. Considera-se embalagem: caixas de papelão, cartolina, e outros (LEHIR, 1997).

Cada tipo de embalagem tem uma determinada função:

- A primária deve conter o medicamento, protegê-lo e fornecer inviolabilidade, informar e identificar o produto, o lote, a data de fabricação e a validade.
- A secundária deve conter a embalagem primária. Nesta estão contidos os rótulos e acessórios. Protege o conjunto das embalagens e materiais contidos nela. Fornece inviolabilidade, informa e identifica o medicamento e facilita o uso através da mobilidade.
- Já a terciária deve conter uma determinada quantidade de embalagem secundária. Este tipo de embalagem protege com função principal na movimentação de carga e manuseio, informa e identifica o produto e a quantidade. (ROSSI, 2004).

Para a seleção da embalagem ou material de acondicionamento, é necessário que tais preencham requisitos essenciais, como: possuir resistência física suficiente, ser leve, e o menos volumoso possível; ser impermeável aos constituintes do medicamento e isolar o medicamento dos fatores externos. As trocas entre o recipiente e seu conteúdo devem ser quase inexistentes e ser absolutamente inócuo. Embora todos os fatores identificados na definição de embalagem contribuam para a função e o desempenho geral da embalagem, a palavra proteção tende a estar mais alinhada com a validade do produto. A proteção está relacionada com os riscos físicos, climáticos, biológicos e químicos (RECHIA, 2010; LIMA, 2010).

O uso de embalagens adequadas em produtos farmacêuticos garante aos pacientes que os medicamentos administrados permaneçam completamente protegidos contra reações externas adversas. A inadequada conservação pode acarretar em ineficácia e perda de estabilidade (RODRIGUES & FERRAZ, 2007).

No caso das embalagens de medicamentos, os maiores problemas de conservação ocorrem no transporte e na distribuição em farmácias, drogarias e hospitais, a principal consequência é a diminuição do teor de substância ativa e o

comprometimento no aspecto físico da forma farmacêutica que a embalagem protege. Um exemplo disto é a exposição dos medicamentos a temperaturas elevadas por períodos prolongados, o que pode causar perda de estabilidade (LIMA, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica

“como a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade” (WHO, 1996).

A estabilidade farmacêutica é avaliada por estudos que tem como finalidade fornecer dados e evidências de como a qualidade de um produto farmacêutico varia com o tempo. Os testes de estabilidade são um dos passos essenciais na produção de um medicamento após o seu armazenamento e inserção no mercado (LEITE, 2005).

As possíveis alterações na estabilidade dos medicamentos são provocadas por fatores, como: temperatura, umidade, luz e ar atmosférico; além de outros como: pH, polimorfismo, susceptibilidade do fármaco a oxidação e hidrólise, interação entre fármaco e /ou excipientes ou materiais de embalagem. Essas alterações podem ocorrer de maneira mais lenta ou mais rápida e interferir nas propriedades organolépticas do fármaco ou não, por vezes podem alterar profundamente a constituição do medicamento, levando à perda parcial ou total de sua atividade e à formação de produtos tóxicos (LACHMAN, 2001).

Os estudos de estabilidade são classificados em acelerado e de longa duração. O estudo acelerado é projetado para acelerar a velocidade de degradação química, e/ou alterações físicas no produto farmacêutico, pela utilização de condições extremas de armazenamento. Em contrapartida, o estudo de longa duração é realizado em condições normais de armazenamento com o objetivo de confirmar os dados obtidos no estudo acelerado e avaliar as condições durante sua validade (BRASIL, 2005; MERCOSUL, 1996).

A partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem e as condições de armazenamento e transporte de fármacos e medicamentos. Os estudos de estabilidade devem garantir que a identidade, efetividade, potência, pureza e inocuidade dos produtos farmacêuticos serão preservadas, dentro dos limites especificados, durante todo o seu período de validade (ICH, 2003).

Os procedimentos, critérios e condições de armazenamento para realização de estudos de estabilidade estão estabelecidos no Guia Para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na Resolução – RE nº 01, de 29 de julho de 2005 (RE 01/05).

Este estudo aborda a importância do material de embalagem adequado para que não ocorra alteração na estabilidade do produto. Para explicar este trabalho, torna-se necessário descrever os tipos de embalagem, o que vem a ser estabilidade de medicamentos, sua importância e sua classificação. Assim como estudo de caso referente à Dietilcarbamazina 50 mg para melhor compreensão do tema.

A Dietilcarbamazina pertence à classe terapêutica dos anti-helmínticos, antiparasitários; possui a forma farmacêutica em comprimidos não revestidos e sua apresentação é constituída de embalagem com 10 comprimidos.

Devido a planos internos, que se colocados em disposição do público externo poderia colocar a empresa em situação de risco, esta não autorizou a citação de sua identificação.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo realizar revisão bibliográfica sobre os fundamentos teóricos e aplicações do estudo de estabilidade na indústria farmacêutica e expor os fatores que influenciam neste processo.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever sobre as diversas embalagens utilizadas neste estudo;
- Descrever sobre estabilidade e seus tipos de estudo;
- Descrever sobre o produto Dietilcarbamazina 50 mg;
- Avaliar qual a melhor embalagem para o produto Dietilcarbamazina 50 mg, visando sua estabilidade.

Sendo o objetivo principal desta pesquisa, estudar a importância da embalagem para a estabilidade de um medicamento, foi necessário buscar uma metodologia que pudesse descrever os conceitos e diversos argumentos sobre o assunto.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. DIETILCARBAMAZINA

3.1.1. O Fármaco

A Dietilcarbamazina (DEC) é um derivado da piperazina sintetizada como 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina representada na figura 01 e preparada na forma de cloridrato, citrato ou fosfato. É um pó branco, muito solúvel em água, estável, mesmo em condições de umidade e temperatura muito elevadas, e resiste, inclusive, à autoclavagem. Deve-se ressaltar, porém, que necessita ser armazenado longe de fontes luminosas, bem como do contato com o ar. A denominação dietilcarbamazina genericamente se refere à sua forma citratada, uma vez que é mais comumente utilizada (SARAIVA, 2006).

Esta droga tem atividade farmacológica comprovada contra microfilárias e vermes adultos de *W. bancrofti*, *B. timori*, *B. malayi* (SILVA, 2010).

Na filariose linfática ela exerce uma significativa ação contra as microfilárias, reduzindo rapidamente a densidade desses embriões circulantes. Esse efeito, mantido por longo prazo, tem sido atribuído à ação microfilaricida da droga. Por outro lado, estudos demonstraram que a mesma exerce seu efeito filaricida também sobre vermes adultos desse parasito (SILVA, 2010).

A DEC é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge o pico da sua concentração plasmática entre uma e três horas após a ingestão, ela está quase ausente na urina, plasma e saliva de humanos após 24h da ingestão. Por outro lado, estudos toxicológicos e farmacológicos em camundongos indicaram que após 3h o composto é completamente excretado pelo rim. As reações adversas são o principal obstáculo ao uso terapêutico desta droga. As queixas mais comumente encontradas são náuseas, vômito, dores abdominais, diarreia, dores de cabeça, febre, sono, dores escrotais e mialgia que se estendem por um ou mais dias. Essas reações relacionam-se claramente à carga parasitária (SARAIVA, 2006).

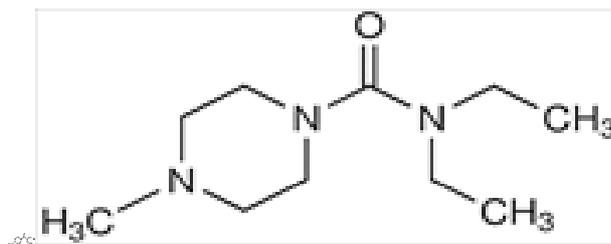


Figura 01- Estrutura molecular do Citrato de Dietilcarbamazina (SILVA. 2010)

3.1.2. A Doença

A filariose linfática humana é causada por helmintos Nematoda das espécies *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. Essa enfermidade é endêmica em várias regiões de muita pobreza e com clima tropical ou subtropical na Ásia, África e Américas, sendo sério problema de saúde pública em países, como China, Índia, Indonésia e partes leste, central e oeste da África. É estimada em 1 bilhão a população que vive em áreas de risco de contrair a infecção e em 120 milhões o número de parasitados. Destes, aproximadamente 90% são portadores de *W. bancrofti* e 10% são portadores de *B. malayi* e *B. timori*. No Brasil está presente em Recife (PE), Maceió (AL) e Belém (PA). A Filariose linfática no continente americano é causada exclusivamente pela *W. bancrofti*, sendo também conhecida como Elefantíase, em uma de suas manifestações na fase crônica (OTTESEN, 2008).

As larvas destes parasitas são transmitidas aos seres humanos principalmente através da picada de mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus* infectados por microfilárias (larvas imaturas do verme). No homem as larvas penetram nos vasos linfáticos e iniciam sua migração pelo organismo, desenvolvendo-se em vermes adultos, até atingirem seus locais de permanência definitiva, onde se acasalam e produzem novas microfilárias. Durante esse percurso causam danos severos e inchaços pelo corpo (linfedema), já que o sistema linfático é o responsável pelo equilíbrio de fluidos entre os tecidos e o sangue, além de conter elementos essenciais do sistema imunológico corpóreo. A elefantíase, caracterizada por dor e inchaços que geralmente desfiguram as pernas e/ou órgãos genitais, é um sinal clássico do estágio avançado da doença. As consequências mais drásticas da filariose linfática incluem imobilidade física e

morbidade clínica, provocando em regiões de alta endemicidade um grave problema de saúde pública e comprometendo inclusive, o desenvolvimento econômico devido à redução da produtividade e, em alguns casos, levando à incapacitação do trabalhador (TRIPATHI, *et al.*, 2006).

Porém, assim como outras infecções causadas por vermes, a Filariose pode ser tratada com medicamentos, um deles a Dietilcarbamazina que é eficaz em reduzir o número de microfilárias circulantes (SARAIVA, 2006).

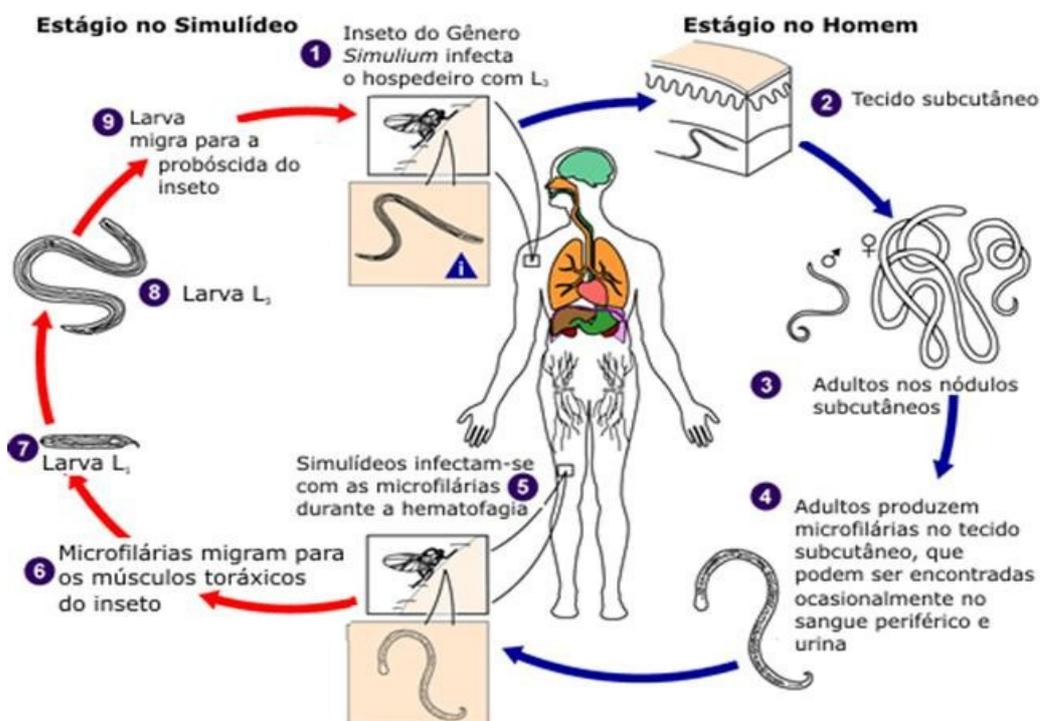


Figura 02- Ciclo evolutivo da *W. bancrofti*. 1- O mosquito infectado deposita larvas do terceiro estágio (L3) sob a pele do hospedeiro humano, estas penetram no organismo provavelmente pela mesma inserção feita pela picada. 2- As larvas alcançam os vasos e nódulos linfáticos, realizam mudas, tornam-se adultas e reproduzem-se. 3- As microfilárias migram através da linfa e canais sanguíneos movendo-se ativamente. 4- Os mosquitos ingerem as microfilárias durante o repasto sanguíneo. 5- Após a ingestão, as microfilárias perdem a bainha e algumas conseguem alcançar a parede do intestino médio do mosquito e músculos torácicos. 6- Desenvolvimento da larva de terceiro estágio. 8- L3 com movimento intenso e próximo a probóscida do mosquito.

9- Realização de novo repasto sanguíneo e infecção (SARAIVA, 2006).

3.2. ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

3.2.1. Definição

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria prima considerada isoladamente, mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação (TABORIANSKI, 2003; VEHABOVIC *et al.*, 2003; STULZER & SILVA, 2006).

Mais especificamente, estabilidade é um parâmetro essencial para avaliar a qualidade, eficácia e segurança de produtos farmacêuticos ao longo do seu prazo de validade. Neste aspecto a qualidade está diretamente relacionada às características físicas e químicas do medicamento, enquanto a eficácia e a segurança estão relacionadas principalmente com a dosagem terapêutica e a formação de produtos de degradação. Em termos de eficácia, o efeito mais óbvio da instabilidade farmacêutica é a diminuição da potência do medicamento (LEITE, 2005).

Entende-se por prazo de validade o período de tempo compreendido entre a fabricação do produto farmacêutico até aquele que sua potência não seja inferior a 90%, desde que os produtos de degradação estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos e que a qualidade do produto esteja dentro do especificado (ANSEL *et al.*, 2007).

Estabilidade e data de validade são baseados em reações cinéticas, o estudo da taxa de alterações químicas e de que forma esta taxa é influenciada pelas concentrações dos fármacos e por fatores como solventes, pressão e temperatura. Os processos de degradação mais frequentemente envolvidos são a hidrólise e a oxidação (PADDOCK, 2005).

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

Existem cinco tipos importantes de estabilidade, que devem ser determinadas, tal como apresentado na Tabela 1.

Tabela 01- Tipos de estabilidade

Tipos de estabilidade	Condição a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico.
Química	Quando cada componente ativo mantém sua integridade química e sua potência rotulada, dentro de limites especificados.
Física	Quando as propriedades físicas, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade e dissolução, entre outras são mantidas.
Microbiológica	Quando a esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano e a eficácia dos agentes antimicrobianos é mantida de acordo com requisitos especificados.
Terapêutica	Quando o efeito terapêutico permanece inalterado.
Toxicológica	Quando não ocorre aumento significativo na toxicidade.

Fonte: USP 35, 2012.

Os aspectos químicos da formulação referem-se normalmente a estabilidade química do fármaco e a sua compatibilidade com os outros componentes da formulação. Pode-se enfatizar que o acondicionamento da forma farmacêutica é um fator importante, contribuindo para a estabilidade do produto, razão pela qual deve ser parte constitutiva dos programas de estudo de estabilidade. Um dos princípios do delineamento das formas farmacêuticas é o de assegurar que a integridade química do fármaco seja mantida durante o tempo de vida útil do medicamento. De modo geral, os fármacos sofrem decomposição por quatro principais fatores: hidrólise, oxidação, fotólise e catálise com traços de metais (AULTON, 2006; PADDOCK, 2005).

Formulações que contenham como veículo água, permitem que o fármaco fique mais vulnerável a diversas reações químicas de degradação, incluindo hidrólise, oxidação, complexação, polimerização, etc. (FERREIRA, 2007).

3.2.2. Fatores que afetam a estabilidade de fármacos e medicamentos

3.2.2.1. Fatores extrínsecos

Os fatores extrínsecos causam as degradações físicas, que são aquelas relacionadas às condições externas ou ambientais como a luz, ar e umidade, porém podendo alterar também as características químicas do fármaco.

3.2.2.1.1. Temperatura

A temperatura é o fator ambiental mais importante, envolvido na degradação de produtos farmacêuticos. A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento: em temperatura ambiente, sob-refrigeração ou congelamento (LEITE, 2005).

O aumento da temperatura (calor) tem influência direta na estabilidade física de muitas formas farmacêuticas, tais como soluções, emulsões, semissólidos, suspensões, supositórios, etc. As alterações causadas incluem, desde as modificações reológicas, já que interfere significativamente na viscosidade, deformação geométrica na forma farmacêutica contribui para a desestabilização de sistemas emulsionados ou suspensos, além de favorecer a evaporação de solventes voláteis, a qual pode causar recristalizações. Embora o calor não altere mecanismos de reações de decomposição de fármacos, é um dos fatores determinantes da velocidade de decomposição. Por outro lado, a diminuição da temperatura (frio) pode ser excelente agente protetor, principalmente para os casos de soros e vacinas. Mas, em alguns casos, o resfriamento também pode ser causa de alterações, provocando precipitações ou recristalizações em óleos, tais como óleo de fígado de bacalhau, óleo de rícino, óleo de rosas (YOSHIDA e STELLA, 2000).

O aumento da velocidade da reação em função do aumento da temperatura pode ser explicado pelo fato de que em qualquer temperatura existe uma distribuição, de energias cinéticas moleculares, e a temperaturas mais elevadas, essa distribuição se

desloca no sentido de se ter um maior número de moléculas rápidas e menos moléculas lentas (RUSSEL, 1994; LEITE, 2005).

A energia de ativação (E_a) corresponde à energia mínima para que uma reação ocorra e observa-se que a fração de moléculas com energia igual ou superior a E_a aumenta com a temperatura. Por isso, o termo E_a é uma medida de quanto sensível é a velocidade de degradação de um fármaco em função de mudanças de temperatura (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.2.2.1.2. Umidade

É um dos principais fatores causadores de alterações em medicamentos. Não só os fármacos higroscópicos são sensivelmente degradados pela umidade relativa (UR) do ar, mas também fármacos não higroscópicos sofrem fenômenos de alteração, principalmente quando a umidade está associada à temperatura (KOMMANABOYINA e RHODES, 1999).

A umidade pode promover reações de hidrólise e afetar a cinética das reações de degradação de fármacos. A influência deste fator pode ser reduzida pela utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachês com dessecante ao material de acondicionamento (LEITE, 2005).

As reações de degradação química promovidas pela umidade são catalisadas pelas moléculas de água por duas vias. Primeiramente, a água pode participar do processo de degradação química por si só, como um reagente, induzindo a hidrólise, isomerização ou outras reações químicas bimoleculares. Nestes casos, a velocidade de degradação é diretamente proporcional à concentração da água. A água também pode ser adsorvida na superfície do produto e formar uma camada de hidratação na qual a substância é dissolvida e degradada. A adsorção da água na superfície do produto farmacêutico pode alterar o seu estado físico e, afetar sua reatividade, exercendo desta forma, influência indireta na degradação do produto (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.1.3. Luz

A luz é outro fator ambiental que em determinados comprimentos de onda pode fornecer a E_a necessária para desencadear reações de degradação tais como: oxidação e redução, rearranjo dos anéis, polimerização, ruptura de ligações, isomerizações, racemizações e promover a instabilidade farmacêutica. A utilização de embalagens âmbar, resistentes à luz, pode minimizar os efeitos da luz sobre o produto farmacêutico.

No processo fotoquímico, é essencial que a energia emitida pela luz seja absorvida pela molécula em estudo, pois somente podem ser fotoquimicamente eficientes radiações que um determinado sistema possa absorver. Quanto menor o comprimento de onda da radiação, mais energia é absorvida por mole de reagente. Consequentemente, as radiações absorvidas na gama do UV e violeta contribuem mais facilmente para o início de reações químicas do que aquelas absorvidas a partir de outras com comprimento de ondas maiores (LACHMAN *et al.*, 2001).

As principais reações de degradação de fármacos que são catalisadas pela luz são geralmente reações de oxirredução, de rearranjo de anéis e de polimerização. A forma mais comum de uma decomposição oxidativa que ocorre nas preparações farmacêuticas é a auto-oxidação, que envolve radicais livres em um processo em cadeia. Geralmente a auto-oxidação de uma substância orgânica ocorre por meio de reações em cadeia envolvendo quatro etapas: iniciação, propagação, decomposição de peróxido e terminação. Tanto a temperatura quanto a luz são fatores que podem iniciar a reação de auto-oxidação de moléculas orgânicas. Assim, justifica-se a condução de testes que avaliam se fármacos e medicamentos são estáveis se expostos à luz, ou seja, se são fotoestáveis (LACHMAN *et al.*, 2001).

3.2.2.1.4. Gás atmosférico

É um dos importantes fatores de alteração de medicamentos. Alguns de seus componentes são quimicamente inertes, outros interferem isoladamente ou associados. O nitrogênio e outros gases inertes não interferem com a estabilidade de medicamentos. Dentre os gases atmosféricos, o oxigênio é o que maior participação tem nos processos de degradação química dos fármacos. A degradação química promovida pela oxidação

pode ser reduzida pela remoção do ar contida no interior do recipiente de acondicionamento, seja por seu preenchimento total com o conteúdo ou pela substituição do oxigênio pelo nitrogênio (FIGUEIREDO E LAPORTA, 2003).

O oxigênio não promove apenas reações de oxidação. Algumas reações de fotodegradação que envolvem mecanismos fotooxidativos também dependem da concentração de oxigênio. O termo oxidação não se refere apenas à exposição de drogas sensíveis a oxidação ao oxigênio, mas também as condições que favorecem a oxidação, como a fotólise (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.2. Fatores intrínsecos

Os fatores intrínsecos são aqueles relacionados aos componentes do fármaco, que podem causar a degradação química, como a hidrólise, oxidação, isomerização, polimerização e reações fotoquímicas.

3.2.2.2.1. 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 e lactonas que são susceptíveis à hidrólise. O grupamento amida é menos eletrofílico, comparativamente aos ésteres, e, portanto, menos susceptível à hidrólise. Fármacos que apresentam o grupo funcional amida em suas estruturas são decompostos por hidrólise em aminas e ácidos. Os éteres são hidrolisados em ácido carboxílico e alcoóis (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.2.2. Oxidação

Depende fundamentalmente da estrutura química da substância ativa, do efeito da luz e calor, do pH da fórmula e da presença de catalisadores (LEITE, 2005).

Os mecanismos de reação de oxidação dependem da estrutura química da substância e da presença de espécies reativas de oxigênio e outros oxidantes. A maioria das reações de oxidação em preparações farmacêuticas relaciona-se a “auto-oxidação”, que ocorre espontaneamente pela influencia inicial do oxigênio atmosférico, evoluindo lentamente no início e mais rapidamente no decorrer do processo, 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, o que acarretará em outras moléculas do fármaco (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.2.3. Fotólise

Esta reação resulta da absorção da radiação pela substância ativa. As moléculas que absorvem a radiação podem ser os reagentes 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 radiações eletromagnéticas, situadas na região do espectro correspondente ao UV e visível. Os compostos com grupamentos cromóforos são mais sensíveis às radiações (LACHMAN *et al.*, 2001).

A proteção da luz visível é mais difícil que a da luz UV, portanto, as substâncias cujos máximos de absorção se encontram mais próximos da luz visível serão mais fotolábeis em um produto farmacêutico, como por exemplo, fármacos ou medicamentos que possuam moléculas que contenham oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Os compostos com grupos cromóforos, tais como nitro, nitroso, cetonas, sulfonas, duplas ou triplas ligações conjugadas também são sensíveis à radiação, quanto maior o número desses cromóforos na molécula e especialmente se estão conjugados, maior a sensibilidade (LEITE, 2005).

3.2.2.2.4. Influência de agentes biológicos

Organismos e microrganismos vivos, do reino vegetal e animal, podem contaminar os medicamentos e, em muitos casos, levar à instabilização da forma

farmacêutica. Os fungos constituem os mais sérios problemas de contaminação de medicamentos. Atacam com facilidade preparações líquidas, principalmente soluções, xaropes e semissólidos, incluindo cremes e géis. Produzem enzimas oxidantes e hidrolizantes, capazes de provocar modificações nas características físicas, químicas e farmacológicas em medicamentos. A escolha do conservante adequado vai depender da forma farmacêutica, da natureza química dos componentes da fórmula e do pH da preparação (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.3. Fatores inerentes à formulação

3.2.2.3.1. Polimorfismo

Polimorfismo é a existência de formas cristalinas distintas de uma mesma substância química, que diferem nas suas energias de cristalização. Os polimorfos exibem diferenças em algumas propriedades como, por exemplo, a solubilidade, a compressibilidade e o ponto de fusão. A ocorrência de polimorfos pode ser reduzida evitando-se os seus agentes causadores, como o aquecimento seguido de resfriamento brusco (FIGUEIREDO E LAPORTA, 2003).

Muitas substâncias farmacêuticas exibem polimorfismo. Fármacos no estado cristalino, por se encontrarem em um nível mais baixo de energia livre, são menos reativos que os fármacos amorfos que possuem nível de energia livre mais elevado. Cada estado cristalino, no entanto, possui diferentes níveis de energia livre e de reatividade química o que influencia diversamente a estabilidade química de fármacos polimorfos (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.3.2. Incompatibilidade

Este aspecto tem um significado muito especial em farmacotécnica, desde que, em alguns casos, pode ser necessário associar várias substâncias ativas na mesma fórmula e, da mesma forma, na maioria dos casos, associar vários adjuvantes

farmacotécnicos. Isso pode ocasionar a reação dos fármacos entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto (YOSHIDA e STELLA, 2000).

3.2.2.3.3. pH

O pH é um fator capaz de acelerar ou diminuir a velocidade de reações, pois as principais reações envolvidas na degradação de fármacos são a hidrólise e a oxidação e ambas podem ser catalisadas por ácidos e/ou bases. Cada fármaco, dependendo de suas propriedades físico-químicas, possui uma região de pH de máxima estabilidade, onde a velocidade de decomposição é mínima (YOSHIDA e STELLA, 2000).

O conhecimento deste ponto, ou da faixa de pH, é muito importante para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável, desde que o pH se encontre dentro dos limites fisiológicos estáveis (LACHMAN *et al.*, 2001).

3.2.2.3.4. Tamanho de partícula

O tamanho e a morfologia das partículas dos componentes da formulação podem interferir na estabilidade química de produtos farmacêuticos, pois quanto menor a área superficial da partícula, maior a reatividade do produto (FIGUEIREDO E LAPORTA, 2003).

3.2.2.3.5. Vaporização

A vaporização é caracterizada pela perda do solvente ou líquido da formulação. Este fenômeno aumenta com o acréscimo da temperatura, podendo levar a um aumento da concentração do fármaco, além disto, com a perda do solvente, pode ocorrer precipitação caso a solubilidade do fármaco no veículo seja excedida (FIGUEIREDO E LAPORTA, 2003).

3.2.2.3.6. Material de embalagem

As embalagens utilizadas para o acondicionamento de produtos farmacêuticos possuem importante papel na manutenção da estabilidade farmacêutica uma vez que os componentes da embalagem podem interagir com o produto farmacêutico promovendo a sua instabilidade. Durante o desenvolvimento de um produto é essencial à escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e/ou excipientes e adequado à forma farmacêutica. Sempre que necessário, o material de embalagem deve proteger o produto farmacêutico de fatores ambientais, a fim de manter sua estabilidade. Por estes motivos, os estudos de estabilidade de fármacos e medicamentos devem ser conduzidos com o produto acondicionado na embalagem proposta para comercialização (YOSHIDA e STELLA, 2000).

A estabilidade dos medicamentos é alcançada quando são tomadas as medidas corretas de armazenamento e preservação. Desta forma a exposição dos medicamentos a diversos fatores e a maneira com que são armazenados influencia diretamente em sua qualidade. (LIMA, NUNES e BARROS, 2008).

3.2.3. Zonas Climáticas

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) os testes de estabilidade devem considerar as zonas climáticas onde o produto está sendo comercializado. Estas zonas são os espaços geograficamente delimitados de acordo com os critérios de temperatura e umidade aplicável quando da realização dos estudos de estabilidade (RECHIA, 2010). De acordo com a OMS, o Brasil pertence à zona climática IV que compreende os países quentes e úmidos.

Além desta zona, outras três são definidas: zona I (clima temperado), zona II (mediterrâneo) e zona III (quente e seco), as quais possuem temperaturas de análise e umidade relativas mais baixas que as consideradas na zona IV, como pode ser observado na tabela 02 (RECHIA, 2010).

Tabela 02- Zonas climáticas segundo a OMS para realização de estudos de estabilidade.

Zona climática	Definição	Condições de armazenamento (1996)
I	Temperada	21°C / 45% UR
II	Mediterrânea	25°C / 60% UR
III	Quente e seco	30°C / 35% UR
IV	Quente e úmido	30°C / 65% UR

Fonte: WHO, 2004.

Segundo a OMS, a condição de armazenamento definida para a zona climática IV foi calculada com base no valor médio de temperatura e umidade de 23 cidades. Destas cidades, três são brasileiras: Belém, Recife e Rio de Janeiro (WHO, 2004).

No final do ano de 2000 o ICH (The International Conference on Harmonisation), alterou a classificação da zona climática IV, clima quente e úmido de $30 \pm 2^\circ\text{C} / 70 \pm 5\%$ para $30^\circ\text{C} / 65 \pm 5\%$. A OMS passou a adotar essa nova classificação, porém, em 2002, os países do sudeste asiático (ASEAN) se manifestaram em posição oposta e apresentaram $30 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\%$ como resultado de estudo realizado em seus países. Foram apresentados cálculos baseados em dados meteorológicos, aplicando a

metodologia do ICH, e demonstram que as atuais condições para estabilidade de longa duração adotada pelo Guia da OMS para a Zona IV (30°C/65%) não refletem as condições climáticas em muitos países que possuem áreas quentes e muito úmidas, como Brasil, Cuba, China, Índia e todos os países que fazem parte do ASEAN (ICH, 2003),

Os representantes dos países chegaram à conclusão que os parâmetros estabelecidos pelo ICH, reconhecidos pela OMS como nova zona IV não atendiam a avaliação da estabilidade nas condições de comercialização por isso consensuaram que os novos parâmetros de temperatura e umidade para a Zona IV seria de 30°C ± 2°C/75% ± 5% da mesma forma sugerida pelos países do Sudeste Asiático (ICH, 2003).

Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, cita, como referência padrão para estudos de estabilidade de formulações farmacêuticas, a RE N°. 01, de 29 de julho de 2005. Esta trata dos estudos necessários para registro e comercialização de medicamentos, trazendo em anexo, um guia para realização de estudos de estabilidade.

Tabela 03- Condições de armazenamento segundo a RE n° 1/2005.

Tipos de estudo de estabilidade	Condições de Armazenamento
Longa duração	30°C +/- 2°C / 75% +/- 5% de UR
Acelerada	40°C +/- 2°C / 75% +/- 5% de UR

Fonte: (BRASIL, 2005).

Conforme descrito na RE 01/2005, o estudo de estabilidade pode ser dividido em estudo de acompanhamento, estudo de longa duração, e estudo acelerado, sendo os parâmetros de temperatura e umidade descritos na tabela 03 acima.

3.2.4. Tipos de Estudo de Estabilidade

3.2.4.1. Estudo de Estabilidade Acelerada

Estudo de estabilidade acelerada tem como conceito acelerar o índice de degradação química e física da substância ativa do medicamento, utilizando condições extremas de acondicionamento (FLORENCE & ATTWOOD, 2003). Os dados obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, são usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar impacto de curtas exposições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer no transporte do produto (BRASIL, 2005).

A frequência dos testes é de 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero (BRASIL, 2005).

3.2.4.2. Estudo de Estabilidade de Longa Duração

Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

A frequência dos testes é de 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

Para fins de registro e alterações pós-registro, nos estudos de estabilidade acelerado e longa duração: um ou três lotes, devem ser selecionados para estudo. Os três primeiros lotes fabricados na mesma planta ou lotes de validação de processo ou embalagem, e apenas um lote, quando este produto já possuir estudos de estabilidade.

3.2.4.3. Estudo de Estabilidade de Acompanhamento

O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado 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, sendo que este deve ser realizado anualmente ou bianualmente, dependendo do número de lotes produzidos pela empresa farmacêutica, para comprovação da qualidade do produto com a estabilidade pré-estudada. A frequência dos testes é a cada 12 meses e deverão ser realizados todos os testes (BRASIL, 2005).

A amostragem deve seguir os parâmetros abaixo descritos:

- a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano.
- b) Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano.

O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2005).

Esses estudos são realizados em câmaras climáticas qualificadas de acordo com normas internacionais, que proporcionam o controle de temperatura e umidade em seu interior, projetados para serem utilizados continuamente (NUNES *et al.*, 2007).

As informações abaixo descritas devem constar no relatório de estudo de estabilidade para todas as formas farmacêuticas. A ausência de qualquer uma deve ser justificada tecnicamente.

- Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária;
- Número do lote para cada lote envolvido no estudo;
- Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados;
- Aparência;
- Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma;
- Data de início do estudo;
- Teor do princípio ativo e método analítico correspondente;
- Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente;
- Limites microbianos.

Para toda a forma farmacêutica sólida os resultados de dureza e dissolução devem ser acrescentados (BRASIL, 2005).

3.3. MATERIAL DE EMBALAGEM

3.3.1. Definição

Embalagem pode ser definida de forma completa, como o conjunto de arte, ciência e técnica utilizadas na preparação das mercadorias, com o objetivo de criar melhores condições para seu transporte, armazenagem, distribuição, venda e consumo. Em outras palavras, pode-se dizer que a embalagem é um conjunto de operações, processos, materiais, equipamentos e mão de obra, utilizados com finalidade de acondicionar, proteger, informar, facilitar o uso, agregar valores, vender e transportar o produto acabado até os pontos de venda e de utilização, atendendo as necessidades da população, proporcionando a segurança à mesma (ROSSI, 2004).

A embalagem deve proteger o produto de efeitos ambientais como água, umidade, gases, odores, micro-organismos, sujeiras, choques, vibrações e forças de compressão. O alcance desta proteção é parte essencial do processo de preservação do produto, e da determinação do seu prazo de validade (SALAY, 2006).

Materiais de acondicionamento e embalagem (MAE) constituem um prolongamento das formas farmacêuticas, sendo responsável pela manutenção e eficácia terapêutica dos medicamentos, garantido a integridade especialmente do fármaco (LIMA, 2010).

A permeabilidade de um MAE é função de inúmeros fatores, incluindo a natureza do polímero, as quantidades e os tipos de plastificantes, espessantes, lubrificantes, pigmentos e outros aditivos utilizados. O movimento do vapor úmido ou de gases, através da membrana (MAE primários) constitui grande ameaça para a estabilidade do produto farmacêutico acondicionado nestes invólucros. Uma série de adjuvantes farmacêuticos, especialmente os usados nas formulações de comprimidos, como diluentes, aglutinantes e desintegrantes, são vulneráveis à umidade. A maioria desses excipientes são carboidratos (amidos, gomas naturais) e, devido à sua higroscopicidade, mantêm a umidade e podem servir como nutrientes para o crescimento de micro-organismos. Muitos dos desintegrantes de comprimidos realizam suas funções ganhando volume em meio aquoso e, quando expostos a vapor úmido intenso durante o armazenamento podem ganhar volume prematuramente e deformar os comprimidos, alterando a integridade dos mesmos (ANSEL *et al.*, 2007).

3.3.2. Classificação das embalagens

As embalagens apresentam normalmente a seguinte classificação:

- A embalagem primária é a que está em contato direto com o produto, provendo uma inicial e, usualmente maior barreira de proteção. Os materiais devem ser atóxicos, inertes, não reagir com o produto, nem ceder sabor ou odor ao mesmo. *Blisters*, envelopes, frascos, *sachets* são exemplos de embalagens primárias.
- Considera-se embalagem secundária todos os materiais que envolvem a primária, podem conter uma ou mais embalagens primárias, como cartuchos e *displays*. Geralmente é a embalagem que fica exposta nas prateleiras, sua violação normalmente não altera o produto.
- As caixas de embarque que contém várias embalagens secundárias são denominadas como terciárias. É a forma como os medicamentos são normalmente transportados e armazenados. É a embalagem que facilita o transporte e tem por característica promover a integridade física da embalagem secundária. (ROSSI, 2004).

3.3.3. Embalagens primárias

De acordo com a USP 35 (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2012), recipiente é o dispositivo que contém o medicamento e está ou pode estar em contato direto com ele. Os recipientes podem ser classificados de acordo com a capacidade de proteger o conteúdo das condições externas. O recipiente com condições mínimas de aceitação é denominado fechado.

A embalagem primária vem assumindo uma maior importância principalmente porque pode chegar diretamente ao consumidor nos pontos de venda e por meio dos medicamentos fracionados (SALAY, 2006).

As embalagens primárias de produtos farmacêuticos têm como função proteger o princípio ativo durante o prazo de validade do produto, porém a alteração dos excipientes ou dos revestimentos (que por serem inertes muitas vezes resultam numa alteração de cor) também não é aceitável (ROBERTSON, 2000).

Inúmeros são os fatores que podem intervir na escolha do material mais adequado para determinada formulação e/ou produto (medicamento), especialmente quando tratamos dos MAE primários. Deve se basear primeiramente na zona climática de comercialização e devem possuir algumas características como: resistência física; isolar o medicamento dos fatores externos que podem danificar sua conservação (ar, luz, umidade); ser inerte em relação ao seu conteúdo: as trocas (dissolução ou reações químicas) entre o recipiente e o conteúdo devem ser quase inexistentes, e absolutamente inócuos (LIMA, 2010).

Estes materiais devem assegurar a conservação do medicamento e do seu princípio ativo durante o período de estocagem até o momento da utilização. A perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produto de degradação tóxico. A relação produto-material é complexa e deve ser observada minuciosamente nos estudos de estabilidade do medicamento tanto nos estudos em tempo real (longa duração) quanto no envelhecimento acelerado (LIMA, 2010).

3.3.3.1. Formas de embalagens primárias utilizadas neste estudo de caso

3.3.3.1.1. Blister

O *blister* 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 selando a parte moldada que deve ser aberta ou rompida para acessar o conteúdo (LIMA, 2010).

Segundo (SALAY, 2006), o filme plástico do *blister* pode ser constituído de PVC, PVdC e ALU/ALU. Estes são materiais maleáveis que apresentam diferentes níveis de barreira de umidade.

- O filme moldável de PVC é conhecido como PVC rígido porque é praticamente isento de agentes amolecedores. Exibe excelente moldabilidade, 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. Quanto à barreira de luz, pode-se utilizar desde o PVC leitoso até os coloridos de acordo com as necessidades de proteção do produto, como por exemplo, o âmbar (SALAY, 2006)

- PVdC é um material com barreira de umidade média. Devido à sua natureza cristalina apresenta certa sensibilidade à luz, podendo torna-se quebradiço, demandando assim alguns cuidados na armazenagem no que se diz respeito à proteção aos raios UV. O PVdC desempenha papel crítico nas embalagens em *blister* como laminação ou revestimento sobre o PVC, reduzindo 5 a 10 vezes a permeabilidade do PVC ao oxigênio e à umidade (SALAY, 2006).
- O ALU/ALU é o material que tem a maior barreira de umidade e completa barreira de luz. Sua moldagem é realizada a frio, aumenta significativamente o tamanho dos *blisters* e diminui um pouco o seu desempenho em máquina. Laminados alumínio/alumínio são altamente empregados para produtos particularmente sensíveis à umidade, oxigênio e/ou à luz, já que esta configuração é o único material que oferece 100% de barreira à umidade, oxigênio e à luz. Porém este material possui custo muito elevado (SALAY, 2006).

Cabe ressaltar que, para um dado material, a medida que a profundidade da formação da bolsa aumenta e como a distribuição do material não é homogênea, a espessura do material diminui podendo permitir a penetração de umidade no *blister*. Um fator fundamental é a perfeita selagem entre o filme plástico e o laminado de alumínio, pois o blister não apresentará barreira de umidade se a selagem não estiver perfeita (ROBERTSON, 2000).

3.3.3.1.2. Envelope

O envelope é um recipiente de material flexível formado por duas camadas do mesmo material seladas que separam e protegem cada dose do medicamento. Para acessar cada dose o mesmo deve ser cortado ou rompido (LIMA, 2010).

Geralmente o envelope é formado pela selagem de dois laminados de alumínio e apresenta vantagens como alta barreira de ar, vapores, luz, maleabilidade, além de baixo peso (SALAY, 2006).

Tipos:

- Envelope de alumínio
- Envelope de papel

3.3.3.2. Materiais de acondicionamento

3.3.3.2.1. Plásticos

O termo “plástico” não se aplica a um só tipo de material, mas a um grande número de substâncias existentes e possíveis. Por exemplo, a adição de grupos metil a todos os átomos de carbono nas cadeias poliméricas de polietileno, produz-se o cloreto de vinila, esse material é rígido e bem claro e/ ou translúcido, é muito utilizado em *blisters* para comprimidos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Entre os problemas encontrados com o uso de plásticos nos acondicionamentos estão: a permeabilidade dos recipientes aos gases atmosféricos e ao vapor úmido, a lixiviação dos constituintes do recipiente para o conteúdo, a sorção dos fármacos para o recipiente, a passagem da luz pelo recipiente e a alteração do recipiente durante o período de estocagem (FIORENTINO, 2008).

3.3.3.2.2 Alumínio

O alumínio é utilizado em forma flexível em envelopes e *blisters*. Apresenta resistência térmica, barreira à luz, a gases e a umidade, entretanto folhas muito finas apresentam micro furos que permitem trocas gasosas entre o interior e o exterior da embalagem, o alumínio sendo um material menos resistente é protegido por algum tipo de revestimento, quando este revestimento é aplicado internamente ele permite a

termossoldagem da folha de alumínio, para esta finalidade são utilizados vernizes e filmes plásticos (LIMA, 2010).

3.3.3.2.3 Papel

O papel é um dos mais econômicos e versáteis materiais de embalagem por seu baixo custo, baixo peso e facilidade de processamento. Apresenta como desvantagens baixa resistência térmica, pouca barreira à luz, a gases e a umidade.

Sendo uma folha fina e seca, é composto pelo entrelaçamento de pequenas fibras de celulose obtidas através de diversas substâncias vegetais. É obtido da madeira, mediante a separação das fibras por diferentes processos, e reagrupamento das mesmas, formando uma folha com as dimensões e propriedades desejadas (LIMA, 2010).

3.3.4. Fatores que causam alterações sobre os medicamentos que podem ser evitados pelo emprego adequado de embalagens

A embalagem para produtos farmacêuticos deve atuar como barreira a influências externas que podem levar a degradação e aumento de impurezas, particularmente as de natureza tóxica ou irritante, perda do princípio ativo do medicamento, alterações de aroma, cor, textura e aparência geral, ou seja, alterações organolépticas e redução da vida útil. Os principais fatores que causam essas alterações, sobre os quais as embalagens têm influência são: fatores ambientais e interações de embalagem com o produto (FIORENTINO, 2008).

3.3.4.1. Presença de oxigênio

Em geral pequenas concentrações de oxigênio são suficientes para a propagação de reações de oxidação que podem comprometer a qualidade de um produto. As reações de oxidação podem ser minimizadas utilizando-se embalagens com barreira ao oxigênio e sistemas de acondicionamento que reduzem o teor deste gás no interior da embalagem, como por exemplo, o fluxo de gases inertes (nitrogênio, gás carbônico) ou o uso de absorventes de oxigênio (OLIVEIRA, 1997; LIMA, 2010).

3.3.4.2. Níveis de umidade

Muitos produtos farmacêuticos têm em sua formulação compostos químicos com grupos éster ou ainda que sejam passíveis de reação com a água, o que leva a uma quebra de cadeia química e a formação de novas espécies químicas (exemplo: alcoóis e amins). Sendo assim, as embalagens para estes produtos devem impedir que o vapor d'água presente na atmosfera permeie através da embalagem e entre em contato com seu conteúdo. Na presença de umidade, os pós tendem a solidificar e as formas farmacêuticas sólidas podem alterar a cor ou a integridade física (OLIVEIRA, 1997; LIMA, 2010).

3.3.4.3. Permeação de luz

A absorção da luz pela molécula orgânica tem como resultado o aumento do nível de energia desta molécula, o que pode ocasionar o rompimento de ligações químicas e a formação de radicais livres. Este aumento do nível de energia irá depender do comprimento de onda da luz, sendo que a radiação UV possui maior nível de energia que a luz visível e, portanto, é mais prejudicial para a qualidade do produto (OLIVEIRA, 1997; LIMA, 2010).

3.3.4.4. Interação produto X embalagem

Existem fenômenos que podem ocorrer entre o recipiente utilizado para acondicionar o fármaco e o próprio fármaco. Estes fenômenos são a lixiviação e a sorção.

A lixiviação é o termo utilizado para descrever a liberação ou movimento dos componentes de um recipiente para o conteúdo. Os compostos lixiviados dos recipientes de plásticos em geral são aditivos poliméricos como plastificantes, estabilizantes ou antioxidantes. Esta ocorre predominantemente com as formas farmacêuticas líquidas ou semissólidas e em grau pequeno com comprimidos e cápsulas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007). Pode ser influenciada pela temperatura, por

agitação excessiva do recipiente e pelo efeito de solubilização do conteúdo de um ou mais aditivos poliméricos (FIORENTINO, 2008).

Já a sorção é o termo usado para indicar a ligação de moléculas a materiais poliméricos. A sorção ocorre por meios químicos ou físicos ou por ambos, sendo os fenômenos relacionados com a estrutura química das moléculas de soluto, e com as propriedades físicas e químicas do polímero (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

3.3.4.5. Contaminação microbiológica

A contaminação microbiana pode levar ao comprometimento do desempenho do produto devido à quebra de estabilidade da formulação, alteração das características físicas e aparência e levar a inativação dos princípios ativos e excipientes da formulação (YAMAMOTO *et. al.*, 2004).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (FB 5ª edição, 2010), nos produtos farmacêuticos sólidos, a máxima permitida para contagem total de bactérias aeróbicas é 10^3 UFC/g; para contagem total de fungos / leveduras é 10^2 UFC/g e Ausência de *Escherichia coli* em 1g.

4. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo foi utilizado o produto Dietilcarbamazina 50 mg, fabricado por uma empresa estatal farmacêutica de grande porte situada no estado do Rio de Janeiro (Empresa A).

O estudo de caso que será exposto nesse trabalho reproduz os resultados das análises realizadas em 03 lotes fabricados em escala industrial, descritos na tabela 04. As amostras foram estocadas de acordo com a legislação RE nº 1 de 29 de julho de 2005, em condições de 30 °C/75% UR até 24 meses e 40 °C/75% UR até 06 meses.

Os lotes foram embalados em diferentes tipos de material de acondicionamento:

- 1- Envelope de alumínio + polietileno com 0,056 mm de espessura,
- 2- *Blister* PVC âmbar com 0,25 mm de espessura + Alumínio com 0,03 mm de espessura,
- 3- *Blister* PVC/PVDC cristal com 0,27 mm de espessura + Alumínio duro com 0,25 mm de espessura.

Tabela 04- Identificação dos lotes

Número do Lote	07121129 - 07121163 - 07121164
Fabricante do Produto	Empresa A
Princípio Ativo	Dietilcarbamazina (Citrato)
Teor do Princípio Ativo	100,5%

As referências dos métodos analíticos utilizados para os testes dos estudos de estabilidade foram baseadas na USP 35 e Farmacopeia Brasileira, V edição. Para realização dos testes foram utilizados equipamentos específicos para cada tipo de operação, devidamente calibrados e qualificados.

Para avaliar as características organolépticas, físico-químicas, químicas e microbiológicas foram utilizadas as especificações apresentadas na tabela 05.

Tabela 05- Especificações

Especificações		Referências
Aspecto	Comprimido circular, plano e liso, branco, inodoro.	Local
Dureza (N)	30 a 60 N.	FB 5 ^a edição, 2010
Dissolução (%)	$Q = 75\%$ após 45 minutos S1 = Em 06 unidades ($Q + 5\%$). S2 = Média de 12 unidades (S1+S2) igual ou maior do que o (Q) e nenhuma unidade menor que ($Q - 15\%$). S3 = Média de 24 unidades (S1+S2+S3) igual ou maior do que o (Q). Não mais do que 02 unidades menor que ($Q - 15\%$) e nenhuma unidade menor que ($Q - 25\%$).	USP 35- NF 30- Página 2893
Teor (mg/com)	47,5 – 50,0 – 52,5.	USP 35- NF 30- Página 2893
Impurezas Cromatográficas Individuais (%)	Máximo 1,0%	USP 35- NF 30- Página 2893
Limite Microbiano	Contagem total de bactérias aeróbicas é 10^3 UFC/g; Contagem total de fungos / leveduras é 10^2 UFC/g e Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g	FB 5 ^a edição, 2010

Os dados obtidos foram tabulados, representados e comparados através de gráficos seguidos de análise crítica.

O referencial teórico deste trabalho foi realizado através de levantamento bibliográfico, incluindo livros, periódicos científicos da área farmacêutica, constantes em banco de dados oficiais.

4.1. MATERIAIS

4.1.1. Equipamentos e acessórios

- Balança analítica SARTÓRIUS –ME235S (calibrada e certificada para uso);
- Durômetro Erweka TBH310
- Ultra-som UNIQUE-MODELO VSC 2800A (calibrado e certificado para uso);
- Dissolutor VARIAN VK7000 (qualificado e certificado para uso);
- Filtro para coleta de dissolução, 10 µm de poro, VARIAN;
- HPLC Elite Lachrom / Hitachi.

4.1.2. Reagentes

- Água purificada;
- Ácido clorídrico P.A -VETEC;
- Fosfato de potássio monobásico;
- Metanol grau HPLC;
- Água purificada;

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newtons (N). O resultado do teste é informativo (FB V edição, 2010).

O teste é realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação).

4.2.2. Dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução (simulado) quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (FB V edição, 2010).

O termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada.

Como critério de avaliação existe três estágios: S1, S2 e S3. No *Estágio S1* são testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o *Estágio S2*. Caso o critério para o *Estágio S1* não seja atendido, repetir o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (*Estágios S1 e S2*) é maior ou igual a Q e, se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o *Estágio S3*. No *Estágio S3*, Caso o critério para o *Estágio S2* ainda não seja atendido, repetir o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (*Estágios S1, S2 e S3*) é maior ou igual a Q, no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Caso o critério para o *Estágio S3* ainda não seja atendido, o produto é considerado insatisfatório. (FB V edição, 2010).

4.2.2.1. Parâmetros de Dissolução

Aparelho: Dissolutor;

Aparato: tipo 2, pá;

Tempo: 45 minutos;

Rotação: 50 rpm;

Temperatura: 37 °C±0,5 °C

Meio de Dissolução: Água, 900 mL

4.2.2.2. Soluções e Fase Móvel

- Solução Fosfato Buffer: Pesar com exatidão 62,48g de fosfato de potássio monobásico e transferir para balão volumétrico de 1000 mL. Dissolver e completar o volume com água. Homogeneizar.
- Pesar com exatidão 10g de fosfato de potássio monobásico e transferir para balão volumétrico de 1000 mL. Dissolver e completar o volume com água. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µ m ou equivalente. Desgaseificar. Transferir 900 mL desta solução para proveta de 1000 mL e completar o volume com metanol. Homogeneizar.

4.2.2.3. Solução padrão

Pesar com exatidão em duplicata 25 mg do padrão de Dietilcarbamazina Citrato, transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Dissolver e completar o volume com Solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Tomar uma alíquota de 10 mL e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar com solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µ m ou equivalente.

4.2.2.4. Solução Amostra

Transferir 900 mL de água para cada um dos recipientes do dissolutor. Adicionar um comprimido em cada recipiente do dissolutor. Acionar o cronômetro. Decorridos 45 minutos, retirar uma alíquota de 50 mL e transferir a mesma para bécher de 50 mL, filtrar em papel de filtro qualitativo, desprezar os dez primeiros mililitros do filtrado.

Tomar uma alíquota de 20 mL e transferir para balão de 100 mL. Completar com solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µ m ou equivalente.

4.2.2.5. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento: Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência;

Coluna: Empacotamento L₁ de 3,9 mm x 15 cm com partículas de 5µ m em aço inox;

Detector: UV;

Comprimento de onda: 220 nm;

Volume de injeção : 20 µ L;

Fluxo: 0,8 mL/ min.

4.2.2.6. Procedimento

Realizar 5 injeções da solução padrão (P1), 2 da solução padrão (P2) e 2 de cada solução amostra. Intercalar injeções do padrão, amostra. O teor entre os padrões (P1) e (P2) deve estar no intervalo de 98,0% a 102,0%. Utilizar somente o padrão (P1) para o cálculo das amostras. Registrar os cromatogramas e determinar a média das áreas para solução padrão e para solução amostra.

Cálculo de relação entre fatores Resposta do Padrão:

$$(A_{p2} \times m_{rp1}) / (A_{p1} \times m_{rp2}) \times 100$$

Onde:

A_{p1} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 1

A_{p2} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 2

m_{rp1} = Massa real do padrão 1(mg)

m_{rp2} = Massa real do padrão 2 (mg)

Cálculo para quantificação do princípio ativo dissolvido:

$$A_A \div A_p \times P_P \div 250 \times 9 \times Pot = \%$$

Onde:

A_A = Área da amostra.

A_P = Área do padrão.

P_P = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão, em %.

4.2.2.7. Critérios de avaliação:

S_1 – Em 06 comprimidos, nenhum deverá ser menor que 80%.

S_2 – Em 12 comprimidos ($S_1 + S_2$), nenhum deverá ser menor que 60% a média é no mínimo 75%.

S_3 – Em 24 comprimidos ($S_1 + S_2 + S_3$), no máximo 2 comprimidos são menores que 60%, nenhum é menor que 50% e a média é no mínimo 75% .

4.2.3. Teor

O teor de princípio ativo é a quantidade da substância ativa que foi adicionada à formulação para que o produto, íntegro ou em diluição de uso, seja capaz de ter a ação que se propõe. Os comprimidos de Citrato de Dietilcarbamazina não contêm menos do que 95,0 por cento e não mais do que 105,0 por cento da quantidade de Citrato de Dietilcarbamazina rotulado (USP 35, 2012).

4.2.3.1. Soluções e Fase Móvel

Conforme item 4.2.2.2.

4.2.3.2. Solução padrão

Pesar com exatidão em duplicata 25 mg do padrão de Dietilcarbamazina Citrato, transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Dissolver e completar o volume com Solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45 μ m ou equivalente.

4.2.3.3. Solução Amostra

Triturar 20 comprimidos a pó fino. Pesar com exatidão em duplicata 150 mg da amostra e transferir para balões volumétricos de 100 mL. Dissolver e completar o volume com solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Tomar uma alíquota de 20 mL e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µ m ou equivalente.

4.2.3.4. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento: Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência;

Coluna: Empacotamento L₁ de 3,9 mm x 15 cm com partículas de 5µ m em aço inox;

Detector: UV;

Comprimento de onda: 220 nm;

Volume de injeção : 20 µ L;

Fluxo: 0,8 mL/ min.

4.2.3.5. Procedimento

Realizar 5 injeções da solução padrão (P1), 2 da solução padrão (P2) e 2 de cada solução amostra. Intercalar injeções do padrão, amostra. O teor entre os padrões (P1) e (P2) deve estar no intervalo de 98,0% a 102,0%. Utilizar somente o padrão (P1) para o cálculo das amostras. Registrar os cromatogramas e determinar a média das áreas para solução padrão e para solução amostra.

Cálculo de relação entre fatores Resposta do Padrão:

$$(A_{p2} \times m_{rp1}) / (A_{p1} \times m_{rp2}) \times 100$$

Onde:

A_{p1} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 1

A_{p2} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 2

m_{rp1} = Massa real do padrão 1(mg)

m_{rp2} = Massa real do padrão 2 (mg)

Cálculo para quantificação do princípio ativo:

$$A_A \div A_p \times P_p \div 50 \times Pot \div P_A \times PM = \text{mg/ com}$$

Onde:

A_A = Área da amostra.

A_p = Área do padrão.

P_p = Peso do padrão, em mg.

P_A = Peso da amostra, em mg.

Pot = Potência do padrão, em %.

PM = Peso médio, em mg.

4.2.4. Impurezas Cromatográficas

Impureza é qualquer componente da substância ativa ou do produto acabado, que não seja a entidade química definida como substância ativa, um excipiente ou outros aditivos do produto acabado (USP 35,2012).

4.2.4.1. Soluções e Fase Móvel

Conforme item 4.2.2.2.

4.2.4.2. Solução padrão

Pesar com exatidão 30 mg do padrão de Dietilcarbamazina Citrato, transferir para um balão volumétrico de 200 mL. Dissolver e completar o volume com Solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Tomar uma alíquota de 2 mL e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µm ou equivalente.

4.2.4.3. Solução Amostra

Triturar 20 comprimidos a pó fino. Pesar com exatidão 900 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver e completar o volume com solução Fosfato Buffer. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µ m ou equivalente.

4.2.4.4. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento: Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência;

Coluna: Empacotamento L₁ de 3,9 mm x 15 cm com partículas de 5µ m em aço inox;

Detector: UV;

Comprimento de onda: 220 nm;

Volume de injeção : 20 µ L;

Fluxo: 0,8 mL/ min.

4.2.4.5. Procedimento

Fazer separadamente 3 injeções padrão, 2 injeções da solução amostra.

Cálculo:

$$A_{Ai} \div A_{pd} \times P_{pd} \div 100 \times Pot \div 300 = \%$$

Onde:

A_{Ai} = Área individual de cada impureza.

A_{pd} = Área do padrão.

P_{pd} = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão, em %.

4.2.5. Limite Microbiano

A contaminação microbiana de um produto pode acarretar alterações em suas propriedades físicas e químicas e ainda caracteriza risco de infecção para o usuário. Assim, produtos farmacêuticos de uso oral e tópico (cápsulas, comprimidos, suspensões, cremes, adesivos, etc.) que não têm como requerimento serem estéreis devem estar sujeitos ao controle de contaminação microbiana (FB V edição, 2010).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. ASPECTO

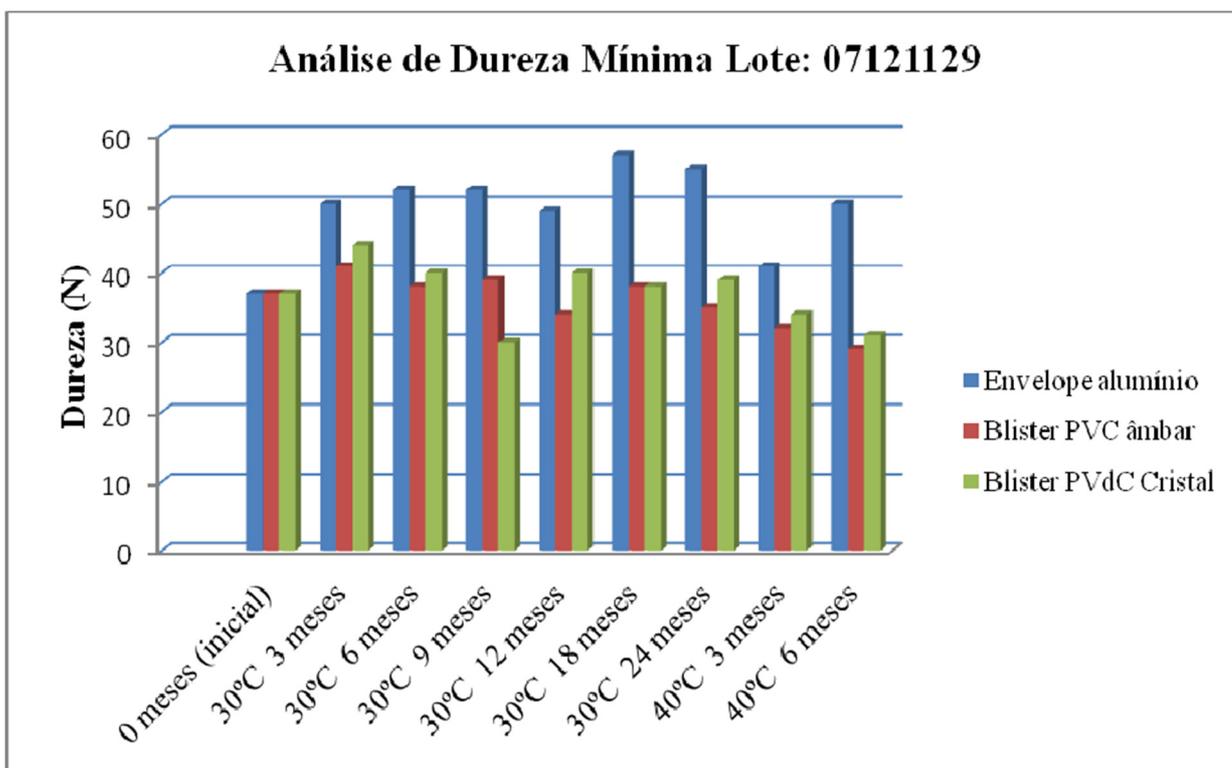
Os lotes avaliados correspondem à especificação do produto no aspecto, cor e odor.

5.2. DUREZA

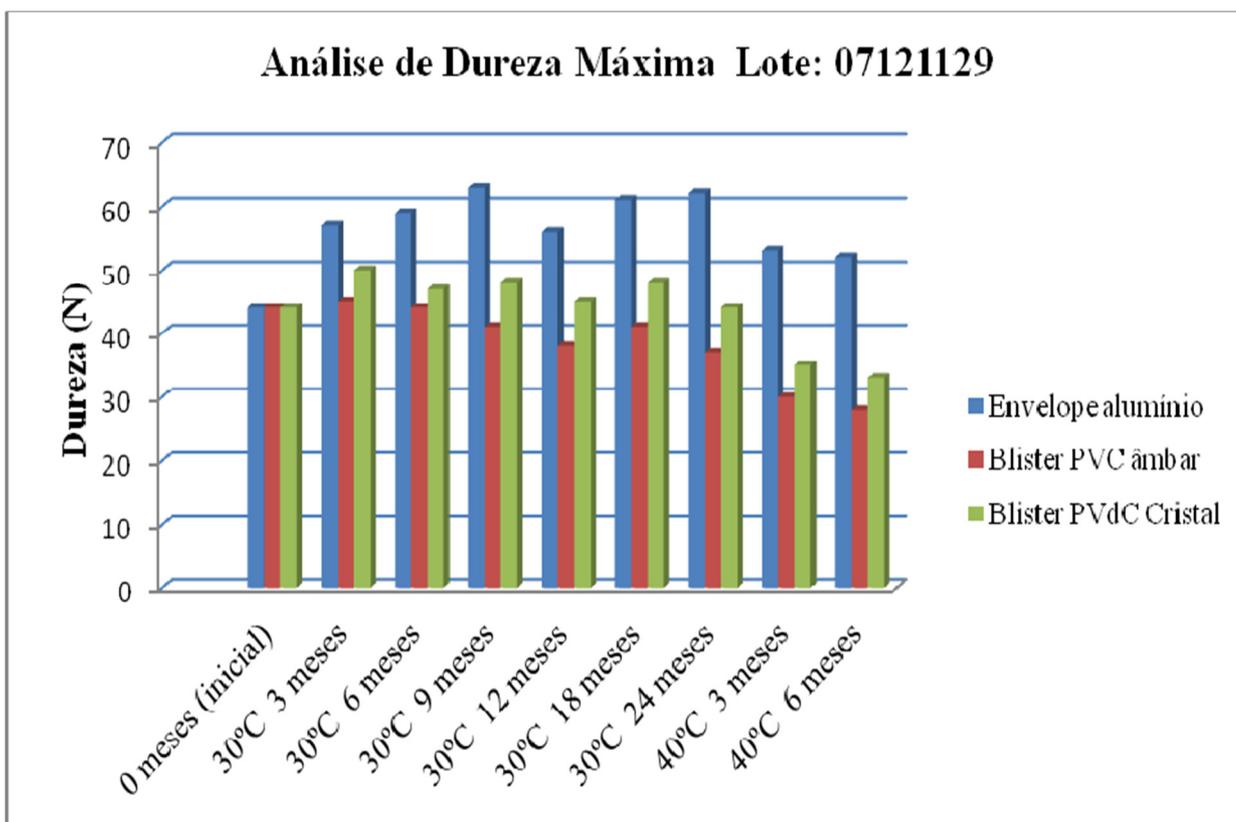
Na Farmacopeia Brasileira este teste é informativo, na USP 35 cita que o mínimo para este teste é de 30 N. Porém cada empresa possui sua faixa de liberação do produto, e no caso, a empresa A utiliza a faixa de dureza entre 30 a 60 N.

Tabela 06-Resultados de Dureza Mínima do lote 07121129 em N.

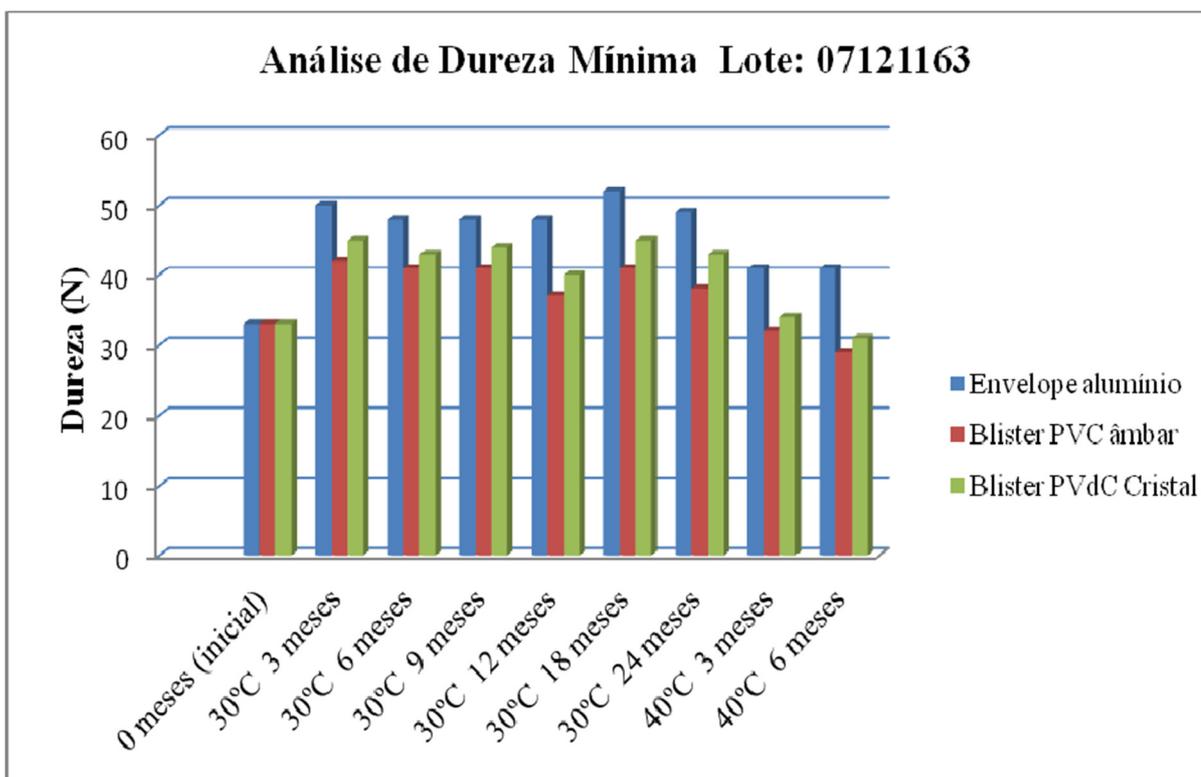
Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	37	37	37
30°C 3 meses	50	41	44
30°C 6 meses	52	38	40
30°C 9 meses	52	39	30
30°C 12 meses	49	34	40
30°C 18 meses	57	38	38
30°C 24 meses	55	35	39
40°C 3 meses	46	29	32
40°C 6 meses	45	15	31

Gráfico 01- Comparativo dos resultados de Dureza Mínima do lote 07121129.**Tabela 07-** Resultados de Dureza Máxima do lote 07121129 em N.

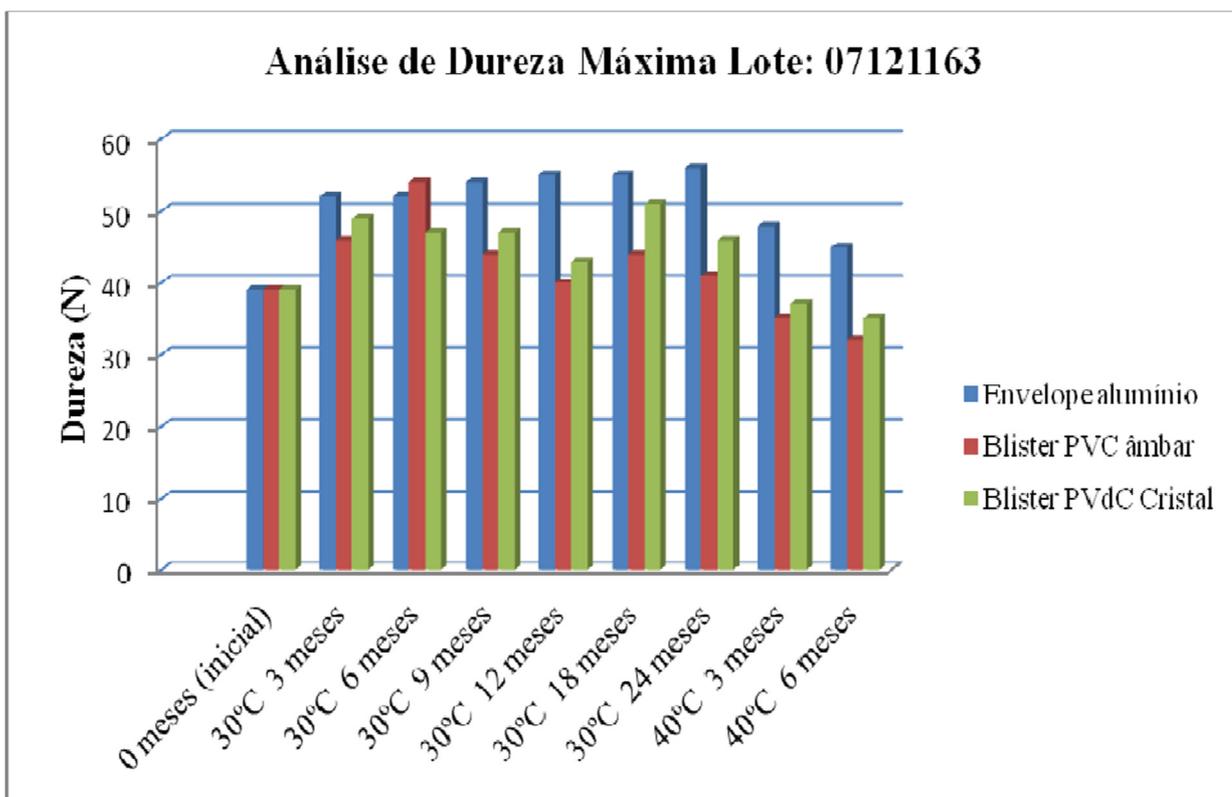
Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	44	44	44
30°C 3 meses	57	45	50
30°C 6 meses	59	44	47
30°C 9 meses	63	41	48
30°C 12 meses	56	38	45
30°C 18 meses	61	41	48
30°C 24 meses	62	37	44
40°C 3 meses	53	30	35
40°C 6 meses	52	28	33

Gráfico 02- Comparativo dos resultados de Dureza Máxima do lote 07121129.**Tabela 08-** Resultados de Dureza Mínima do lote 07121163 em N.

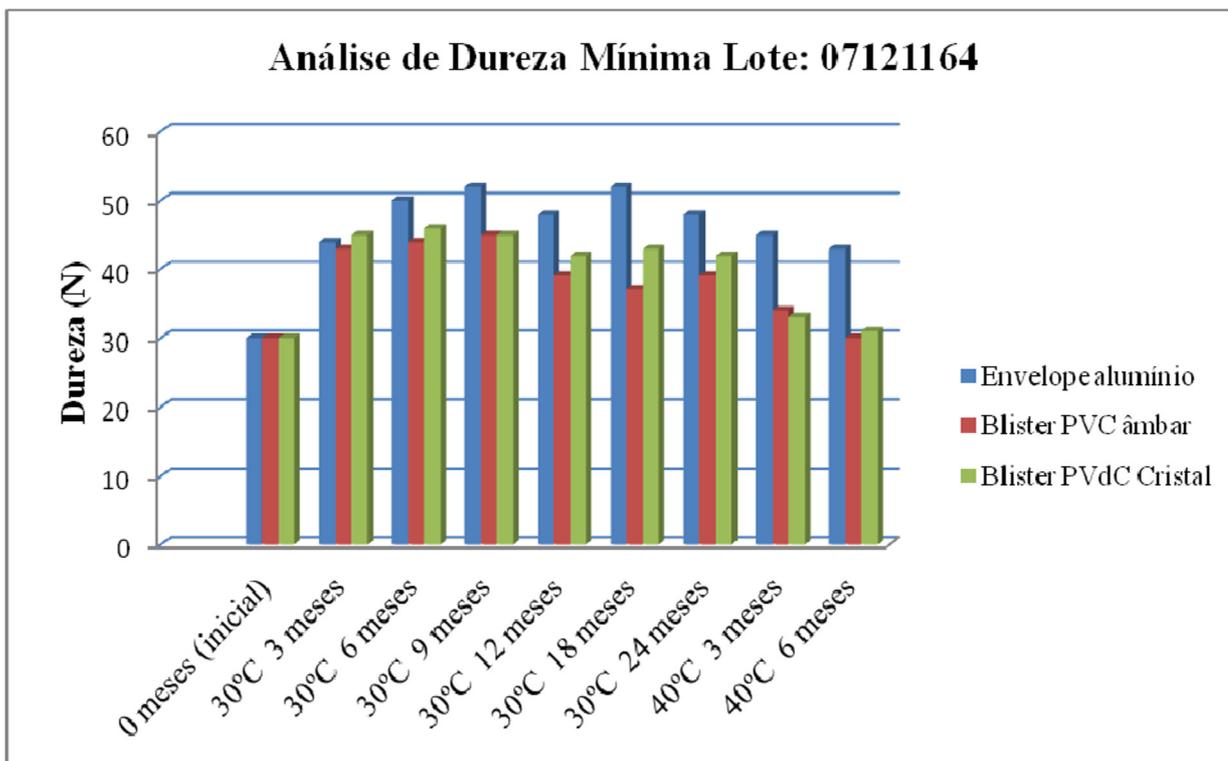
Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	33	33	33
30°C 3 meses	50	42	45
30°C 6 meses	48	41	43
30°C 9 meses	48	41	44
30°C 12 meses	48	37	40
30°C 18 meses	52	41	45
30°C 24 meses	49	38	43
40°C 3 meses	41	32	34
40°C 6 meses	41	29	31

Gráfico 03- Comparativo dos resultados de Dureza Mínima do lote 07121163.**Tabela 09-** Resultados de Dureza Máxima do lote 07121163 em N.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	39	39	39
30°C 3 meses	52	46	49
30°C 6 meses	52	54	47
30°C 9 meses	54	44	47
30°C 12 meses	55	40	43
30°C 18 meses	55	44	51
30°C 24 meses	56	41	46
40°C 3 meses	48	35	37
40°C 6 meses	45	32	35

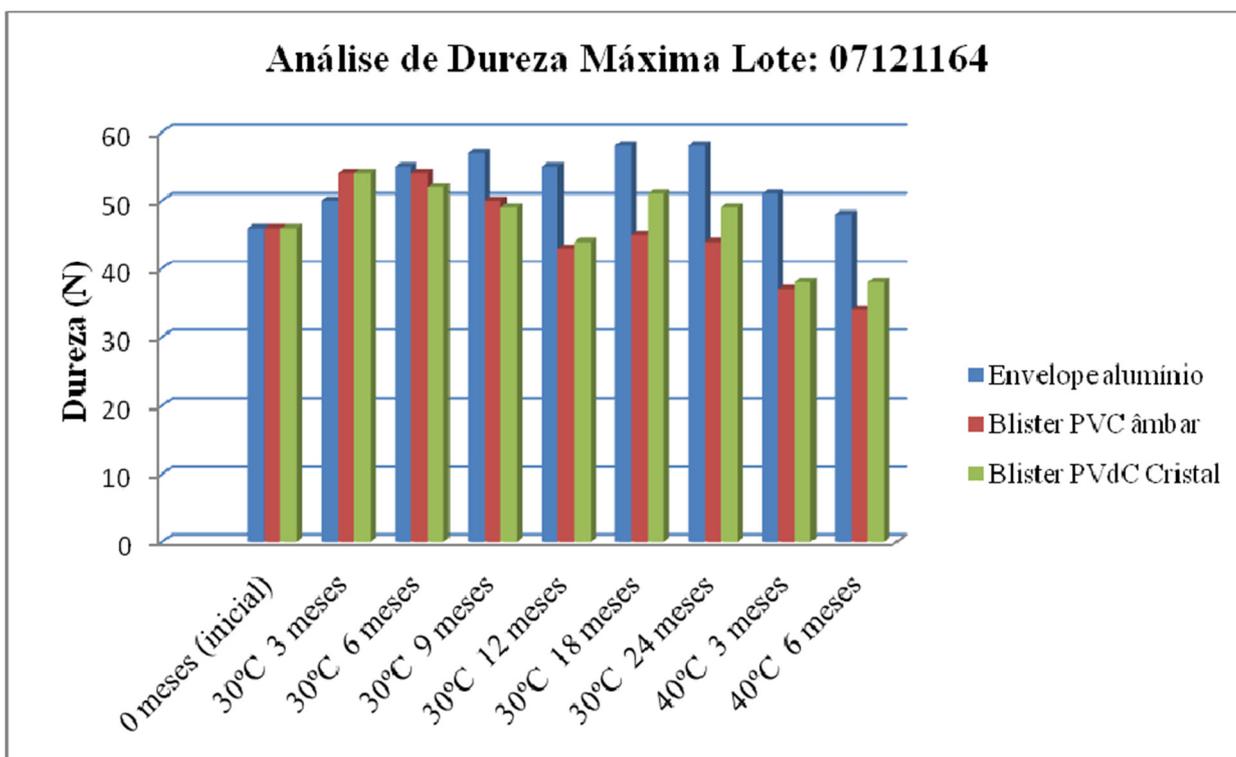
Gráfico 04- Comparativo dos resultados de Dureza Máxima do lote 07121163.**Tabela 10-** Resultados de Dureza Mínima do lote 07121164 em N.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	30	30	30
30°C 3 meses	44	43	45
30°C 6 meses	50	44	46
30°C 9 meses	52	45	45
30°C 12 meses	48	39	42
30°C 18 meses	52	37	43
30°C 24 meses	48	39	42
40°C 3 meses	45	34	33
40°C 6 meses	43	30	31

Gráfico 05- Comparativo dos resultados de Dureza Mínima do lote 07121164.**Tabela 11-** Resultados de Dureza Máxima do lote 07121164 em N.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	46	46	46
30°C 3 meses	50	54	54
30°C 6 meses	55	54	52
30°C 9 meses	57	50	49
30°C 12 meses	55	43	44
30°C 18 meses	58	45	51
30°C 24 meses	58	44	49
40°C 3 meses	51	37	38
40°C 6 meses	48	34	38

Gráfico 06- Comparativo dos resultados de Dureza Máxima do lote 07121164.



Pode-se observar que todos os resultados estão coerentes, com exceção dos lotes embalados em Blister de cor âmbar que apresentaram alguns resultados de dureza abaixo do especificado, na temperatura de 40°C/75%UR.

Segundo Ansel *et al.* (2007), os comprimidos devem ser suficientemente duros de modo a resistir à quebra durante a embalagem, o transporte ou a manipulação convencional, sendo, contudo, habilitados para dissolver ou desintegrar apropriadamente depois de administrados. A variação é possivelmente devido a alterações na força de compressão exercida, isto parece indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina de moldagem dos comprimidos. Esta é uma ocorrência normal em equipamentos industriais que são utilizados em larga escala que com o passar do tempo pode afetar a desintegração dos comprimidos podendo interferir na biodisponibilidade do fármaco.

Outro fator pode ser a porosidade do material de embalagem que é caracterizada por pequenos orifícios ou rachaduras presentes no material utilizado, as quais permitem a troca de gases e vapor úmido do produto com o meio externo.

5.3. DISSOLUÇÃO

Tabela 12- Resultados de Dissolução do lote 07121129 em %.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	103	103	103
30°C 3 meses	89	97	85
30°C 6 meses	96	83	85
30°C 9 meses	84	85	81
30°C 12 meses	80	76	75
30°C 18 meses	85	76	82
30°C 24 meses	85	78	79
40°C 3 meses	88	75	78
40°C 6 meses	87	75	75

Gráfico 07- Comparativo dos resultados de Dissolução do lote 07121129.

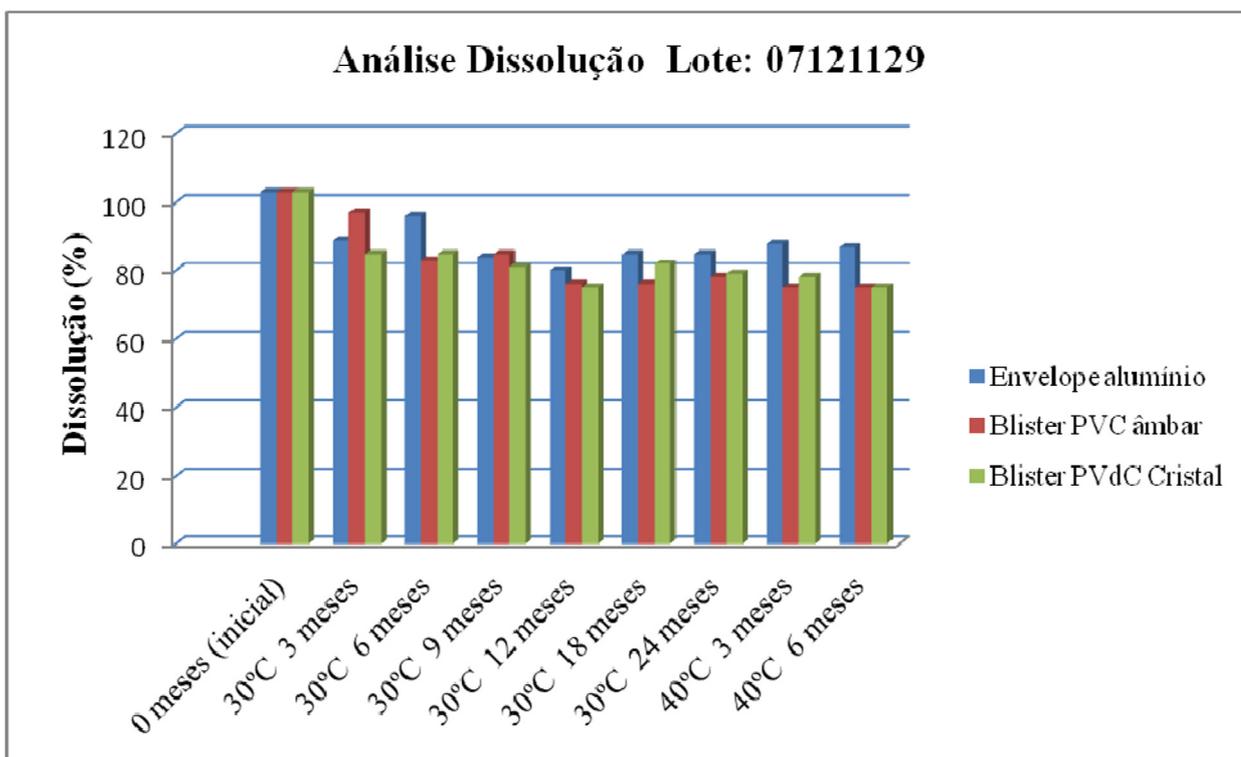


Tabela 13- Resultados de Dissolução do lote 07121163 em %.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	104	104	104
30°C 3 meses	87	88	94
30°C 6 meses	86	92	89
30°C 9 meses	91	87	84
30°C 12 meses	92	78	81
30°C 18 meses	85	84	84
30°C 24 meses	89	80	81
40°C 3 meses	88	78	87
40°C 6 meses	87	76	81

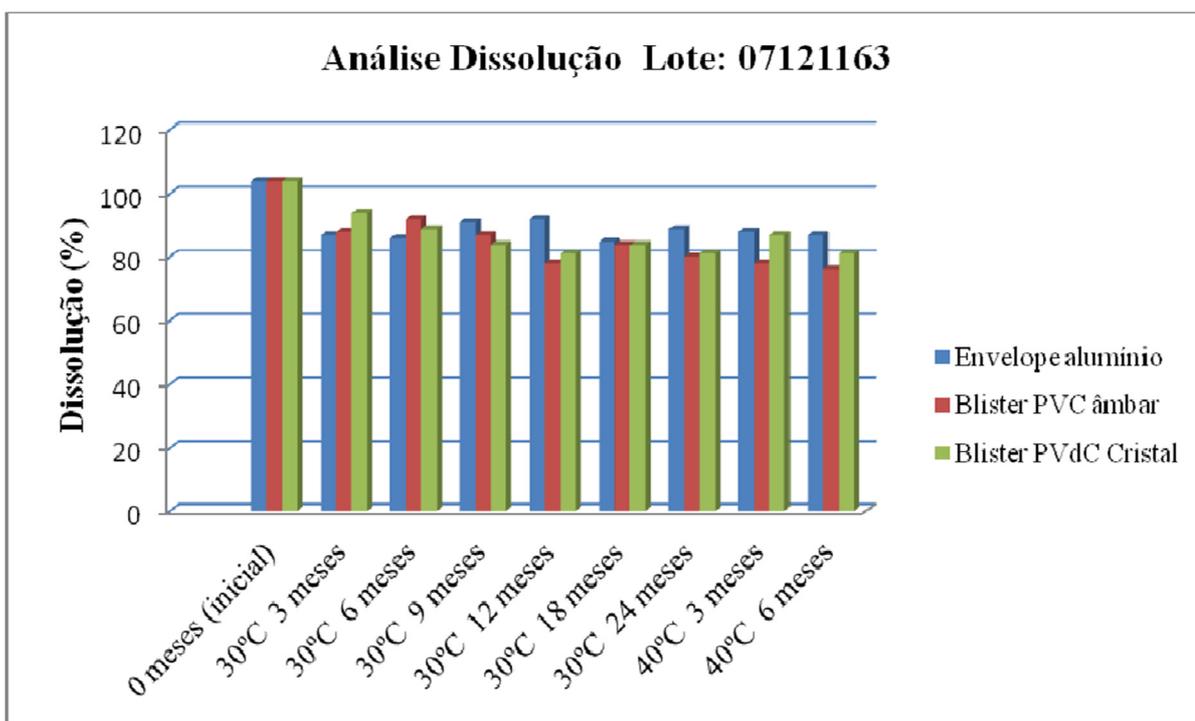
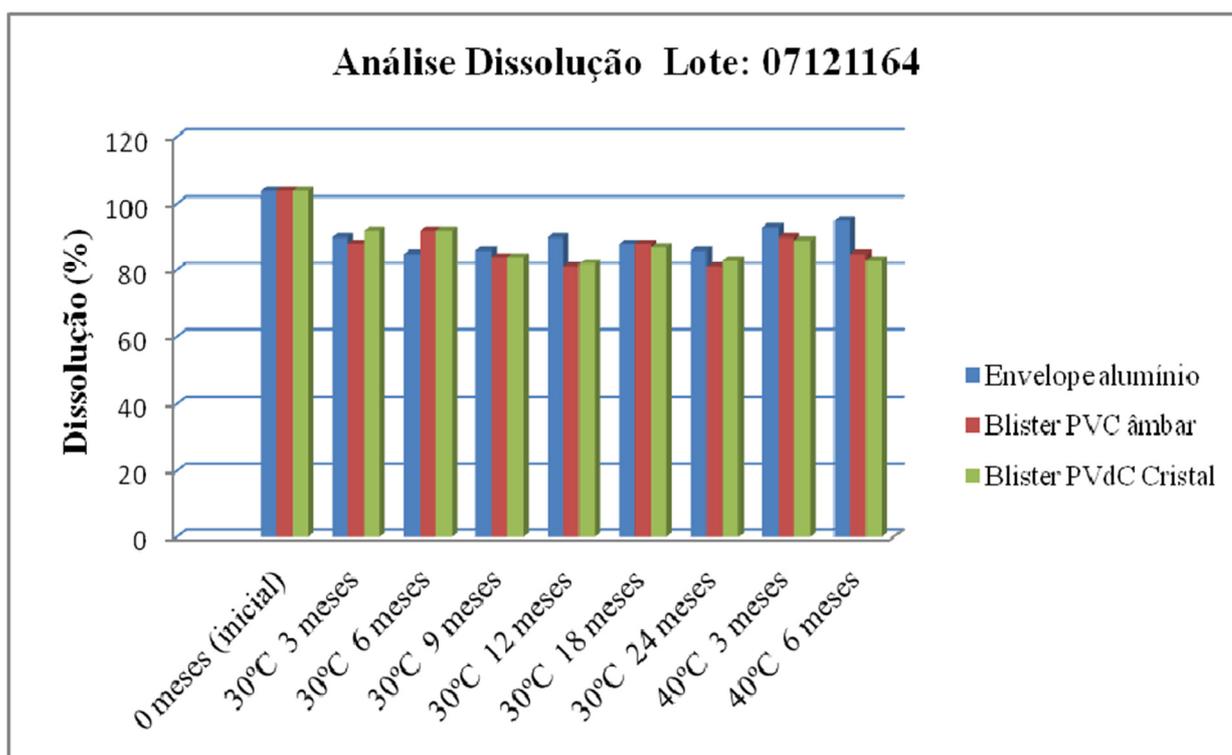
Gráfico 08- Comparativo dos resultados de Dissolução do lote 07121163.

Tabela 14- Resultados de Dissolução do lote 07121164 em %.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	104	104	104
30°C 3 meses	90	88	92
30°C 6 meses	85	92	92
30°C 9 meses	86	84	84
30°C 12 meses	90	81	82
30°C 18 meses	88	88	87
30°C 24 meses	86	81	83
40°C 3 meses	93	90	89
40°C 6 meses	95	85	83

Gráfico 09- Comparativo dos resultados de Dissolução do lote 07121164.

Os lotes embalados em blister âmbar apresentaram resultados em S2 nas condições de 30°C/75%UR e 40°C/75%UR, porém dentro do especificado nos parâmetros farmacopeicos.

Dentre os lotes embalados em envelope alumínio apenas o lote 07121129 apresentou resultados em S2 apenas na condição de 30°C/75%UR, porém dentro do especificado nos parâmetros farmacopeicos.

Os lotes embalados em blister PVDC cristal apresentaram resultados em S2 nos lotes 07121129, nas condições de 30°C/75%UR e 40°C/75%UR e 07121163 na condição de 30°C/75%UR, porém se encontram dentro do especificado nos parâmetros farmacopeicos.

Mesmo que o teste de dissolução esteja dentro dos limites preconizados pela literatura oficial, o alto índice de variação demonstrado pode ser justificado pelos testes de dureza, que apresentaram uma variação elevada entre os comprimidos. Além deste, são vários os fatores que podem influenciar no resultado de um ensaio de dissolução. Todos devem ser levados em consideração como: Solubilidade, tamanho das partículas, características morfológicas das partículas e a forma farmacêutica, para obter-se um resultado correto e confiável.

5.4. TEOR

Tabela 15- Resultados de Teor do lote 07121129 em mg/com.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	49,3	49,3	49,3
30°C 3 meses	50,9	49,9	50,1
30°C 6 meses	49,8	48,4	48,2
30°C 9 meses	49,9	51,3	48,8
30°C 12 meses	48,9	50,5	48,1
30°C 18 meses	50,1	49,9	49,7
30°C 24 meses	49,1	49,6	50,0
40°C 3 meses	50,3	50,5	49,3
40°C 6 meses	48,0	48,8	48,4

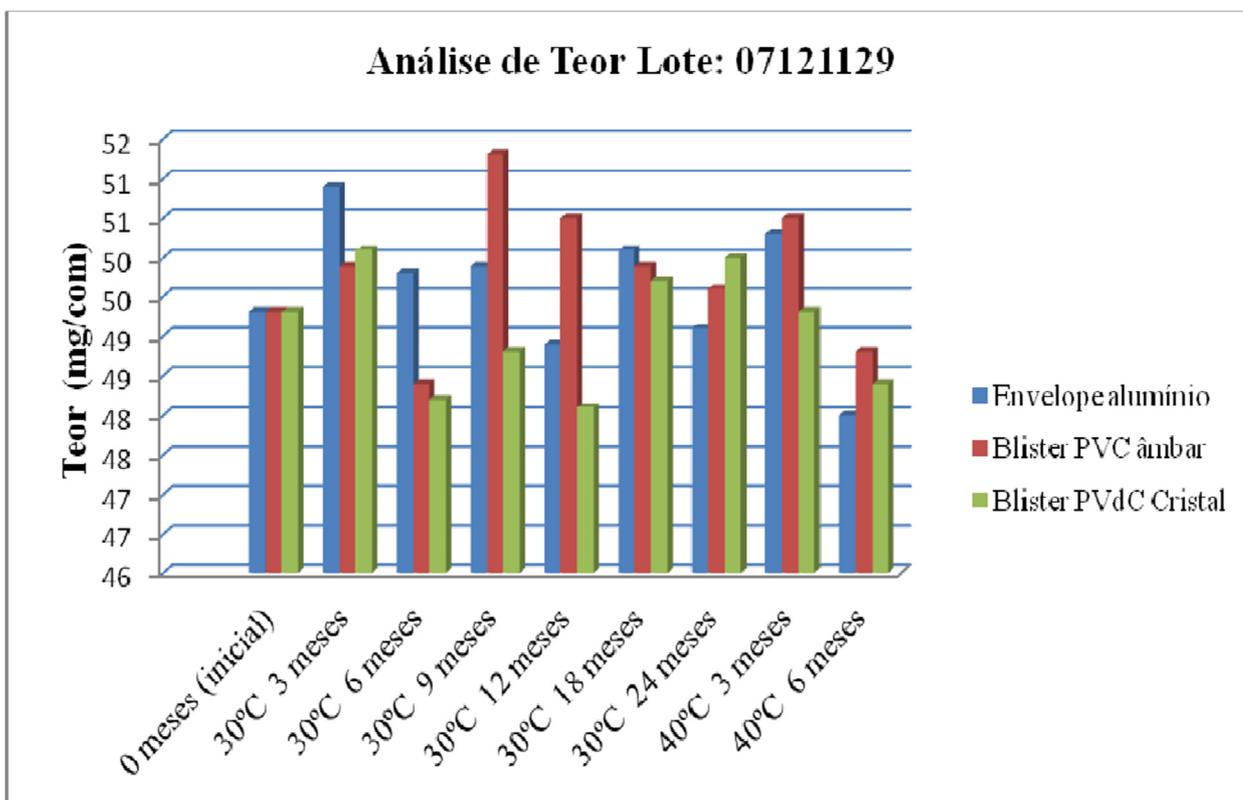
Gráfico 10- Comparativo dos resultados de Teor do lote 07121129.

Tabela 16- Resultados de Teor do lote 07121163 em mg/com.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	50,3	50,3	50,3
30°C 3 meses	51,5	49,5	50,7
30°C 6 meses	49,0	49,3	48,5
30°C 9 meses	49,8	50,6	50,2
30°C 12 meses	48,7	48,6	48,2
30°C 18 meses	51,2	50,2	50,2
30°C 24 meses	49,7	50,4	50,8
40°C 3 meses	50,4	51,2	50,9
40°C 6 meses	49,9	49,4	48,5

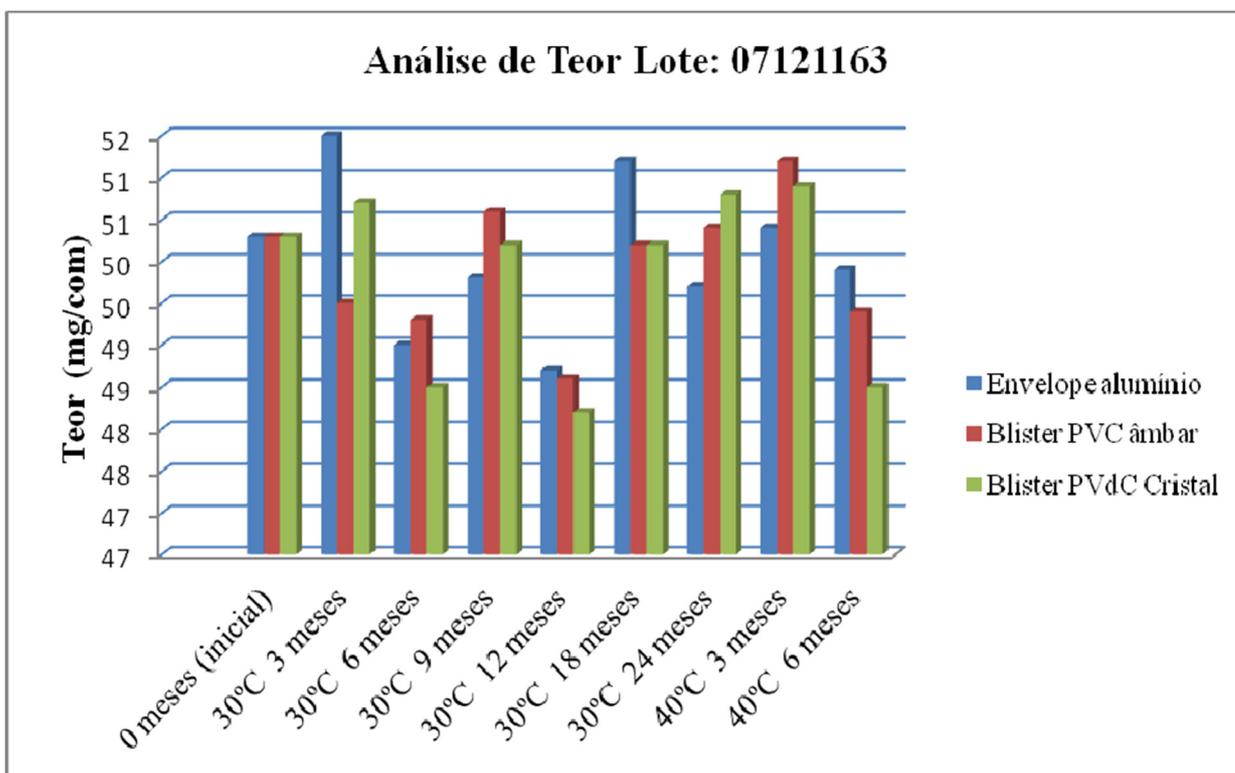
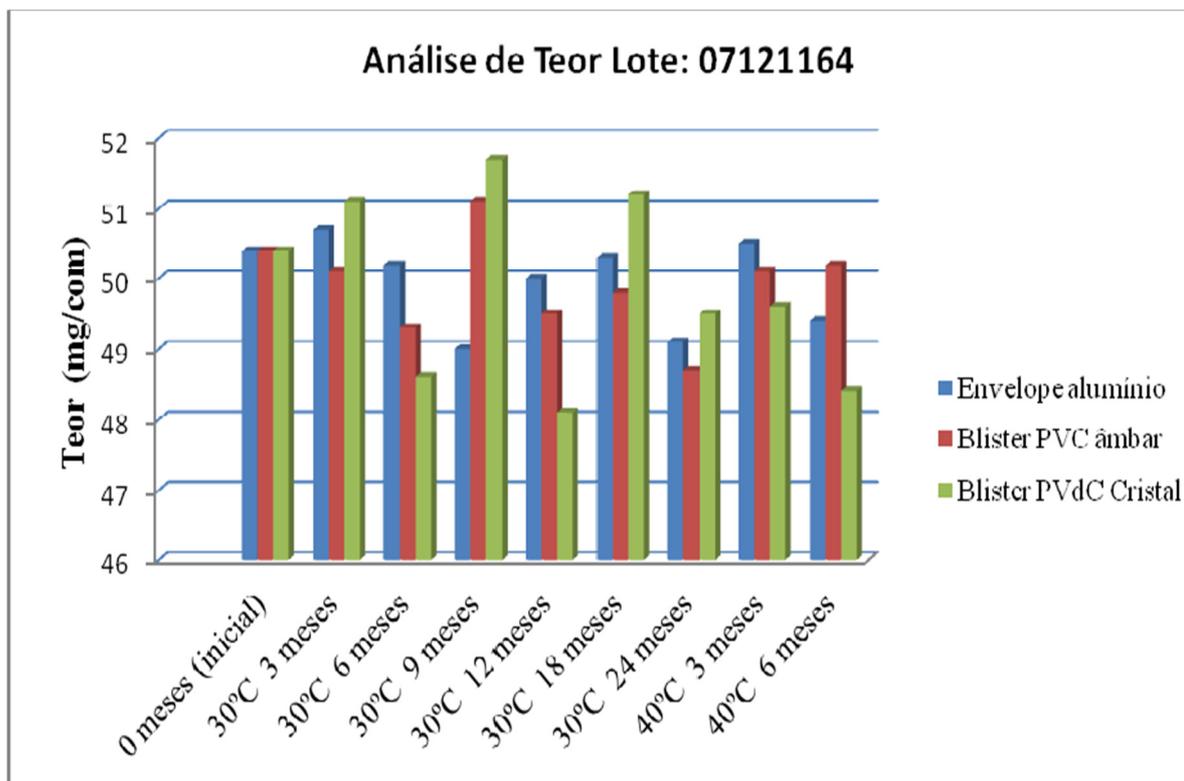
Gráfico 11- Comparativo dos resultados Teor do lote 07121163.

Tabela 17- Resultados de Teor do lote 07121164 em mg/com.

Tempo de análise	Envelope alumínio	Blister PVC âmbar	Blister PVdC Cristal
0 meses (inicial)	50,4	50,4	50,4
30°C 3 meses	50,7	50,1	51,1
30°C 6 meses	50,2	49,3	48,6
30°C 9 meses	49,0	51,1	51,7
30°C 12 meses	50,0	49,5	48,1
30°C 18 meses	50,3	49,8	51,2
30°C 24 meses	49,1	48,7	49,5
40°C 3 meses	50,5	50,1	49,6
40°C 6 meses	49,4	50,2	48,4

Gráfico 12- Comparativo dos resultados Teor do lote 07121164.

Resultados dentro do limite especificado, estando em conformidade com a especificação estabelecida.

Em nenhum resultado foi encontrada uma mudança significativa no produto a granel que neste caso, é definida como perda de 5 % de teor a partir do valor inicial. A variação máxima encontrada nos lotes foi de 3,2 % para a embalagem envelope alumínio; 4,1% para blister PVC âmbar e 4,6% para blister PVdC cristal .

Em relação aos resultados encontrados no teor, a embalagem que possui menor variação é a de envelope alumínio.

Foram observadas algumas discrepâncias, dentro do limite especificado, durante a análise de teor, porém a resposta para este caso apenas seria validada através do teste de uniformidade de doses unitárias, que permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. No caso do estudo de estabilidade, este teste não é aplicável, apenas é realizado na liberação do produto.

5.5. IMPUREZAS CROMATOGRÁFICAS

Tabela 18- Resultados de Impurezas Cromatográficas obtidas em %:

Tempo de análise	07121129	07121163	07121164
0 meses (inicial)	0,05	0,03	Não detectada
30°C 3 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
30°C 6 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
30°C 9 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
30°C 12 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
30°C 18 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
30°C 24 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
40°C 3 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada
40°C 6 meses	Não detectada	Não detectada	Não detectada

Nenhuma Impureza Cromatográfica detectada ao longo do estudo de estabilidade em todas as embalagens. Resultados dentro do limite especificado, estando em conformidade com a especificação estabelecida.

5.6. LIMITE MICROBIANO

Tabela 19- Resultados de Limite Microbiano.

Limite Microbiano	INICIAL	24 meses
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 10^3 UFC/g)	< 10	< 10
Fungos e Leveduras (máx 10^2 UFC/g)	< 10	< 10
Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g	ausente	ausente

Resultados encontrados para todas as embalagens testadas, dentro do limite especificado, estando em conformidade com a especificação estabelecida.

6. CONCLUSÕES

O teste de estabilidade é positivo quando não se observa nenhuma degradação significativa ou mudanças nas propriedades físicas e químicas e o produto se mantém dentro das especificações.

Em geral, mudança significativa no produto acabado é definida como:

- Perda de 5 % de teor a partir do valor inicial, ou fora do critério de aceitação para potência usando procedimentos biológicos ou imunológicos;
- Qualquer produto de degradação excedendo o critério de aceitação;
- Falha em atender o critério de aceitação para aspecto, atributos físicos, e testes funcionais (ex: cor, dureza).

No presente estudo procurou-se avaliar os materiais adequados ao acondicionamento primário de comprimidos. Sendo assim foi verificado que a conservação do produto farmacêutico está diretamente relacionada ao tipo de material de embalagem utilizado para sua conservação. O trabalho demonstra que a qualidade do produto pode ser considerada satisfatória nas novas embalagens estudadas conforme mostram as tabelas e os gráficos no corpo do trabalho.

De acordo com a bibliografia estudada para o produto Dietilcarbamazina 50mg, este necessita ser armazenado longe de fontes luminosas, bem como do contato com o ar e a embalagem que melhor apresenta resistência térmica, barreira à luz, a gases e a umidade é a de envelope alumínio e também foi a que apresentou melhores resultados de acordo com as especificações do produto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, V.; POPOVICH, N. G.; ALLEN H, C. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 775.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Artmed, Porto Alegre, Vol.1,2006.

BRASIL. **Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005**. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Diário Oficial da União, 01 agosto 2005.

BRASIL. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5º Edição.Vol 2. Agencia Nacional de vigilância Sanitária, ANVISA. Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm>Acesso em 05 junho 2012.

FERREIRA, A. O.; SOUZO, G. F. **Preparações orais líquidas**. 2a ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

FIGUEIREDO, M. A. J. e LAPORTA L. **Requisitos Específicos para Formas Farmacêuticas Sólidas**. Monografia – Curso de Formação Especializada em Análise de Registro de Medicamentos, Centro Universitário Franciscano. Santa Maria. 2003. 30p.

FIorentino, Flávia A. M. **Análise microbiológica de embalagens para acondicionamento de medicamentos e cosméticos**. Latin American Journal of Pharmacy. nº 27, 2008.

FLORENSE, A.T.; ATWOOD, D.; **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo. EdUSP. 2003.

ICH Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III e IV Q1F, 2003.

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

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

LEHIR, A. **Noções de farmácia galênica.** 6ed. São Paulo. Organização Andrei Editora LTDA, 1997. p.107-127.

LEITE, G. E. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos.** Monografia. Curso de Pós-graduação em ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

LIMA, Bruna Rubia de, **A importância do desenvolvimento da embalagem na indústria farmacêutica.**, Faculdade de Tecnologia da Zona Leste, São Paulo, 2010, pág. 82.

MERCOSUL. Resolução GMC 53, 1996. **Aprova o regulamento técnico denominado “Estabilidade de Produtos Farmacêuticos” para aplicação da resolução GMC 23/95.**

NUNES LCC, SOARES SOBRINHO JL, LIMA AAN, SILVA JL, ROLIM NETO PJ. **Câmara climática: estudo de caso.** Rev Bras Farm. 2007; 88(3):137-40.

OLIVEIRA, L. M. **Embalagem para produtos farmacêuticos.** Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Embalagens (CETEA). São Paulo, v.9, n.3, p.1-4.1997

OTTESEN, E. A. *et al.* The Global programme to eliminate lymphatic filariasis: health impact after 8 years. **Plos Neglected Tropical Diseases** [S.L.], v.2, n.10, p.12, Oct. 2008.

PADDOCK **Laboratories Inc. Compounding, Stability and Beyond-Use Dates.** Secundum Artem: current & practical compounding information for the pharmacist. Minneapolis, v.7, n.3, 2005.

RECHIA, L. M., **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de gel a base de extrato de Melissa Officinalis L.**, Florianópolis, 2010.

ROBERTSON, T. R., GAWITH, J. A. **Wrapping up packaging technology.** HEIA Journal , v.7, n.2, 2000.

RODRIGUES, L. N. C.; FERRAZ, H. G.; **Embalagem farmacêutica tipo blister: Escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis a umidade. Setor de Ciências da Saúde.** Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Revista Analytica, Abril/Maio 2007, Nº28.

ROSSI, E. G. **Metodologia Projetual.** Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Embalagens. (CETEA), São Paulo, v.16, n.1, p. 1-9, 2004.

RUSSEL, J. B. **Química Geral.** 2ed. São Paulo: Makron Books, 1994. v.II. 1268p.

SALAY, Maria Cristina., **Tecnologia de Embalagem de Sólidos.**, Fármacos e Medicamentos, São Paulo, RCN Comercial e Editora LTDA, v.7, n.41, p. 36-41, 2006.

SARAIVA, K L A. **Caracterização do efeito da dietilcarbamazina sobre a espermatogênese de camundongos.** Recife: K. L. A. Saraiva, 2007. 83 p.: il.

SILVA, P.; **Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

STULZER HK, SILVA MA. **Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril**. Acta Farm Bonaer. 2006; 25(4):497-504.

TRIPATHI, R. P. *et al.* **Recent developments in search of antifilarial agents**. Current Medicinal Chemistry [S.l.], v.13, n.27, p. 3319-3334, 2006.

TABORIANSKI AM. **Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas** [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.

VEHABOVIC M, HADZOVIC S, STAMBOLIC F, HADZIC A, VRANJES E, HARACIC E. **Stability of ranitidine in injectable solutions**. Int J Pharm. 2003; 256:109–15.

YAMAMOTO, C.H. *et al.* **Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fototerápicos produzidos na zona da mata, MG**. 2004, Trabalho apresentado ao 2º congresso Brasileiro de Extensão universitária, Belo Horizonte, 2004.

YOSHIDA, S.; STELLA, V.J. **Stability of Drugs and Dosage Forms**. ed. Kluwer Academic, New York, 2001.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 35 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2012.

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

WHO. Aspects of Quality Assurance. **WHO Drug Information**. V.18, n.2, 113-116, 2004.