

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS
CURSO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

APARECIDA DIAS CARARINE

ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS:
FATORES INTERFERENTES COM DESTAQUE EM
MATERIAL DE EMBALAGEM

RIO DE JANEIRO

2016

APARECIDA DIAS CARARINE

**ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS:
FATORES INTERFERENTES COM DESTAQUE EM
MATERIAL DE EMBALAGEM**

Monografia apresentada ao Curso de Pós Graduação *Latu Sensu* como requisito para a obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas de Farmanguinhos

Orientador: Mary Gomes de Barros, MSc

Rio de Janeiro

2016

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

C257e Cararine, Aparecida Dias

Estabilidade de medicamentos: fatores interferentes com destaque
em material de embalagem. / Aparecida Dias Cararine. – Rio de
Janeiro, 2016.

ix, 29 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: MSc. Mary Gomes de Barros.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais
Farmacêuticas, 2016.

Bibliografia: f. 26-29

1. Estabilidade. 2. Indústria Farmacêutica. 3. Embalagem. I. Título.

CDD 615.1

APARECIDA DIAS CARARINE

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^a. Mary Gomes de Barros, Msc

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Mary Gomes de Barros, MSc. em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Farmanguinhos / FIOCRUZ, Brasil

Prof^a. Maria das Dores Dutra Behrens, Dsc. em Química, Hanover, Alemanha

Prof. Igor Cunha Cardoso, MSc. em Química, IQ / UFRJ, Brasil

AGRADECIMENTOS

À Deus por me proporcionar a realização de um sonho, a ele devo toda honra e glória.

Aos meus superiores diretos que me disponibilizaram tempo, incentivo e paciência para que eu finalizasse este curso.

Ao meu marido, grande incentivador, que me deu forças para chegar até o final do curso.

À minha pequenina filha Olívia, que, ainda no ventre, me deu ainda mais garra para finalizar este trabalho.

À minha orientadora, professora Mary Barros, que de uma forma carinhosa conduziu-me até aqui, fazendo com que eu superasse todos os obstáculos, fazendo-me enxergar uma capacidade a qual não percebia que tinha, vencendo assim, meus limites. À senhora, o meu muito obrigada por incentivar, encorajar e me cativar sempre.

À professora Carmem Pagotto, coordenadora do Curso de Tecnologia Industrial Farmacêutica, que nos orientou, direcionou, exigiu, para que o curso tivesse um nível de qualidade excelente, selecionando, da melhor maneira, professores e orientadores.

Aos amigos e companheiros de trabalho, pela compreensão da minha ausência, suprindo todas as necessidades.

RESUMO

O presente trabalho foi elaborado através da revisão bibliográfica por consulta à Farmacopeia Brasileira 5º Edição, como compêndio oficial da Legislação Sanitária Brasileira; à Organização Mundial da Saúde, além de artigos referentes ao tema, disponíveis em publicações técnicas. O objetivo deste estudo é a apresentação do estudo de estabilidade de medicamentos que é a ferramenta utilizada pela indústria farmacêutica para determinar o prazo de validade de um medicamento. A informação do prazo de validade é essencial para o público consumidor porque orienta quanto ao prazo máximo do consumo do medicamento, garantindo que a formulação apresente os efeitos terapêuticos esperados. A estabilidade de um medicamento é alterada por múltiplos fatores, de origem externa e de origem interna, sendo que vários destes fatores estão citados e comentados neste trabalho. Em especial, este trabalho destaca a influência do material de embalagem (primária, secundária e terciária) na validade do medicamento, demonstrando a relevância da escolha destes itens para preservar a qualidade, desde a etapa de produção até o consumo pelo paciente.

Palavras Chave: Estabilidade, Indústria Farmacêutica, Embalagem

ABSTRACT

The present work was elaborated through the bibliographical revision by consultation to the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition, as official compendium of the Brazilian Sanitary Legislation; To the World Health Organization, as well as articles on the subject, available in technical publications. The purpose of this study is to present the drug stability study that is the tool used by the pharmaceutical industry to determine the shelf life of a drug. The expiration date information is essential for the consumer public because it guides the maximum period of consumption of the medicine, ensuring that the formulation has the expected therapeutic effects. The stability of a drug is altered by multiple factors, of external origin and internal origin, and several of these factors are cited and commented on in this study. In particular, this work highlights the influence of packaging material (primary, secondary and tertiary) on the validity of the drug, demonstrating the relevance of choosing these items to preserve quality, from the production stage to the consumption by the patient.

Keywords: Stability, Pharmaceutical Industry, Packaging

Lista de Ilustrações

Quadro 01: Tipos de estabilidade	16
Quadro 02: Zonas climáticas segundo a WHO para realização de estudos de estabilidade de medicamentos	19

Lista de Abreviaturas

ALU/ALU – alumínio/alumínio

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

ICH- International Conference Harmonization

OMS – Organização Mundial da Saúde

PVC – policloreto de vinila

PVdC – policloreto de vinila cristal

RDC- Resolução Diretoria Colegiada

RE- Resolução Específica

UR – Umidade relativa

UV – Ultravioleta

USP – *United State Pharmacopeia*

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.....	11
2.2 FATORES INFLUENCIADORES DA ESTABILIDADE.....	12
2.2.1 Fatores externos.....	13
2.2.1.1 Temperatura.....	13
2.2.1.2 Umidade relativa.....	13
2.2.1.3 Luz.....	14
2.2.1.4 Ar atmosférico.....	14
2.2.1.5 Influência de agentes biológicos.....	14
2.2.1.6 Material de Embalagem.....	15
2.3 FATORES INTERNOS.....	15
2.3.1 Componentes da Fórmula.....	15
2.3.2 pH.....	15
2.4 TIPOS DE ESTABILIDADE.....	16
2.5 ESTABILIDADE – TIPOS DE ESTUDOS.....	16
2.5.1 Estudo de estabilidade acelerada.....	17
2.5.2 Estudo de estabilidade de longa duração.....	17
2.5.3 Estudo de estabilidade de acompanhamento	18
2.5.4 Estabilidade programada.....	18
2.6 ZONAS CLIMÁTICAS.....	18
2.7 EMBALAGEM.....	19
2.7.1 Escolha do material de embalagem para a correta estabilidade.....	20
2.7.2 Material de embalagem e a estabilidade do medicamento.....	21
2.8 Embalagens: tipos e funções.....	22
2.8.1 Embalagem primária.....	22
2.8.1.1 <i>Blister</i>	22
2.8.2 Embalagem secundária.....	24
2.8.3 Embalagem terciária.....	24
3. CONCLUSÃO	25

4. REFERÊNCIAS.....26

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como sendo a capacidade de o produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (OMS, 1996).

A estabilidade farmacêutica é avaliada por estudos físicos, químicos e microbiológicos, como a finalidade de fornecer dados e evidências da variação da qualidade de um produto farmacêutico com o tempo.

Estes estudos são nomeados como testes de estabilidade, sendo um dos passos essenciais na produção de um medicamento antes mesmo da sua inserção no mercado. Estes estudos seguem o Guia para Realização de Estudo de Estabilidade, publicado na Resolução Específica (RE) nº 01, de 29 de julho de 2005 (LEITE, 2005).

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

Este estudo apresenta as conexões entre materiais de embalagem e a estabilidade de medicamentos.

A estabilidade de um medicamento é um fator de maior relevância e, entre outros fatores, também depende do material de embalagem, tecnicamente selecionado para acomodar este produto, desde a indústria farmacêutica produtora até o consumidor final, percorrendo toda a cadeia de distribuição e armazenagens intermediárias.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Leite (2005) declara que a estabilidade é um parâmetro essencial para avaliar a qualidade, a eficácia e a 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.

As mais comuns e possíveis alterações na estabilidade dos medicamentos podem ser provocadas por temperatura, umidade, luz, ar atmosférico, interação entre fármaco e excipientes ou materiais de embalagem.

Essas alterações podem ocorrer em velocidades variadas, interferir nas propriedades organolépticas do fármaco e alterar, profundamente, a constituição do medicamento, levando à perda parcial ou total de sua atividade e, ainda, à formação de produtos tóxicos (LACHMAN, 2001).

A determinação da estabilidade e do prazo de validade de fármacos e medicamentos é baseada na cinética de reação (Cinética Química), isto é, no estudo da velocidade de degradação e do modo como essa velocidade é influenciada pela concentração dos reagentes, excipientes e outras substâncias químicas que possam estar presentes e por fatores como pressão, luz, umidade e temperatura (NUDELMAN, 1975; PRISTA *et al.*, 1990).

De acordo com Ansel (2007) as reações de degradação em produtos farmacêuticos ocorrem com velocidade definida e são de natureza química, portanto, ao considerar a estabilidade química de um produto farmacêutico, é preciso conhecer a ordem e a velocidade de reação.

A expressão da velocidade da reação é uma descrição da concentração do fármaco com relação ao tempo. Em geral, as reações de degradação de produtos farmacêuticos são de ordem zero e de primeira ordem e, mais raramente, de segunda ordem.

As reações de ordem zero ocorrem quando a degradação do fármaco, independe da concentração de reagentes, é constante em relação ao tempo. Neste caso, diz-se que a velocidade é de ordem zero.

As reações de primeira ordem ocorrem quando a degradação do fármaco é diretamente proporcional à concentração remanescente em relação ao tempo.

As reações de segunda ordem ocorrem quando a velocidade de reação é proporcional a dois reagentes. Algumas reações de degradação obedecem a uma cinética de pseudo primeira ordem ou de ordem zero aparente. Uma reação de pseudo primeira ordem ocorre quando dois ou mais reagentes estão envolvidos na reação, entretanto, a concentração de um dos reagentes é muito mais elevada. Uma reação pode ser considerada como de ordem zero aparente quando, se de primeira ordem, transcorrer em solução saturada, como pode ser observado em suspensões. Neste caso, à medida que o fármaco se decompõe na solução, mais fármaco é liberado das partículas suspensas, de modo que a concentração permanece constante.

Reações de degradação de produtos farmacêuticos que seguem uma cinética superior a de segunda ordem são raras e complexas. Quando a degradação ocorre com passos intermediários, com reações paralelas ou reversíveis, tem-se uma cinética complexa. Neste caso, a degradação de uma substância pode ter vários passos intermediários ou seguir mais de um caminho, como exemplo temos a degradação da vitamina A, que sofre hidrólise e isomerização (NUDELMAN, 1975).

2.2 FATORES INFLUENCIADORES DA ESTABILIDADE

A estabilidade dos produtos farmacêuticos pode ser afetada, diretamente, por fatores externos e por fatores internos, conforme apresentado a seguir.

Como fatores externos podem ser citadas as condições ambientais, ou seja, a temperatura, a umidade relativa, a luz, o ar atmosférico, os agentes biológicos e o material de embalagem.

Como fatores internos são consideradas as propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e de excipientes farmacêuticos presentes na formulação; a forma farmacêutica; o processo de fabricação; o pH; o tipo e as propriedades dos materiais de embalagens.

2.2.1 Fatores Externos

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), conforme o tipo de medicamento.

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 interferem significativamente na viscosidade do fármaco, ainda, podem contribuir para a desestabilização de sistemas emulsionados ou suspensos, além de favorecer a evaporação de solventes voláteis, e a evaporação de solvente pode causar recristalizações (YOSHIDA e STELLA, 2000).

Segundo Yoshida e Stella (2000), embora o calor não altere mecanismos de reações de decomposição de fármacos, é determinante da velocidade de decomposição.

Estes mesmos pesquisadores citam que, a diminuição da temperatura (frio) pode ser excelente agente protetor, principalmente para os casos de soros e vacinas. Contudo, 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.

2.2.1.2 Umidade relativa

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

Portanto, a umidade pode promover reações químicas 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).

2.2.1.3 Luz

A luz é outro fator ambiental importante porque que pode desencadear reações de degradação e promover a instabilidade farmacêutica. A utilização de embalagens âmbar e resistentes à luz podem minimizar os efeitos da luz sobre o produto farmacêutico (LACHMAN *et al.*, 2001).

A absorção da luz pela molécula orgânica tem, como resultado, o aumento do nível de energia desta molécula.

Este fator pode ocasionar o rompimento de ligações químicas e a formação de radicais livres. Tal aumento do nível de energia irá depender do comprimento de onda da luz, sendo que a radiação ultravioleta (UV) possui maior nível de energia que a luz visível e, portanto, é mais prejudicial para a qualidade do produto (OLIVEIRA, 1997; LIMA, 2010).

2.2.1.4 Ar atmosférico

O gás atmosférico é um dos importantes fatores de alteração de medicamentos. Alguns dos componentes do gás atmosférico são quimicamente inertes, outros componentes interferem isoladamente ou associados.

Dentre os gases atmosféricos, o oxigênio é o que tem maior participação nos processos de degradação química dos fármacos. Esta degradação química pode ser reduzida pela remoção do ar contido 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 nitrogênio e outros gases inertes não interferem na estabilidade de medicamentos (FIGUEIREDO E LAPORTA, 2003).

2.2.1.5 Influência de agentes biológicos

Organismos e microrganismos vivos, do reino vegetal e animal, podem contaminar os medicamentos e, em muitos casos, levar à desestabilização da forma farmacêutica. Os fungos constituem os mais sérios problemas de contaminação de medicamentos. Estes microrganismos atacam com facilidade preparações líquidas, principalmente soluções, xaropes e semissólidos, incluindo cremes e géis. Podem produzir enzimas, capazes de

provocar modificações nas características físicas, químicas e farmacológicas em medicamentos (YOSHIDA e STELLA, 2000).

2.2.1.6 Material de Embalagem

As embalagens utilizadas para o acondicionamento de produtos farmacêuticos possuem importante papel na manutenção da estabilidade farmacêutica.

Devido a esta importância, este estudo selecionou os materiais de embalagem como seu ponto central. Desta forma, maiores considerações sobre tais materiais de embalagem são apresentadas com destaque neste texto.

2.3 FATORES INTERNOS

2.3.1 Componentes da fórmula

Os principais fatores internos são aqueles relacionados aos componentes do próprio fármaco, como as 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 que, por interagirem com alguns componentes da fórmula, podem degradar produtos.

A incompatibilidade entre as substâncias de uma formulação pode ser denominada como um fator interno e este aspecto é muito importante em farmacotecnia. Em geral a substância ativa é associada a vários excipientes na formulação. Esta associação pode ocasionar a reação do fármaco com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto (YOSHIDA e STELLA, 2000).

2.3.2 pH

O pH é um fator capaz de acelerar ou diminuir a velocidade de reações, pois as principais reações envolvidas na degradação dependem do pH. 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).

2.4 TIPOS DE ESTABILIDADE

Segundo a Farmacopeia Americana 35, 2012, existem cinco tipos importantes de estabilidade. A indústria farmacêutica, produtora do medicamento, deve determinar todos estes cinco tipos de estudo, tal como apresentado no Quadro 1 – Tipos de Estabilidade

Quadro 1 - Tipos de estabilidade

Tipo de Estabilidade	Descrição da Estabilidade
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 são mantidas de acordo com os requisitos especificados
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: adaptação pela autora a partir da Farmacopeia Americana 35, 2012X

Quando um estudo de estabilidade comprova que todos os cinco tipos de estabilidade são cumpridos, o medicamento pode ser considerado como seguro para o consumo humano.

2.5 ESTABILIDADE – TIPOS DE ESTUDOS

Os estudos de estabilidade são classificados em estudo de estabilidade acelerado, em estudo de estabilidade longa duração, em estudo de estabilidade de acompanhamento e em estabilidade programada. Cada tipo de estudo de estabilidade possui características distintas e os resultados obtidos são, igualmente, importantes e complementares.

No Brasil, a RE nº 01/2005 determina os parâmetros para organizar os estudos de estabilidade, dentro dos conceitos químicos, físicos e microbiológicos.

2.5.1 Estudo de estabilidade acelerada

O estudo de estabilidade acelerada tem como conceito acelerar o índice de degradação química e física da substância ativa do medicamento, utilizando condições extremas de armazenagem (FLORENCE & ATTWOOD, 2003).

Este estudo é realizado no período da fabricação (tempo 0, 3 e 6 meses após a fabricação), com as amostras armazenadas a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\%\text{UR} \pm 5\%\text{UR}$, para medicamentos com validade declarada de 24 meses.

São realizados os testes de doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável), pH (quando aplicável).

O estudo de estabilidade acelerado é realizado para antecipar os dados a serem obtidos no estudo de estabilidade de longa duração e avaliar as condições durante a validade declarada para o medicamento.

2.5.2 Estudo de estabilidade de longa duração

O estudo de estabilidade de longa duração considera a estabilidade química, física e microbiológica do produto, e, como resultado, apresenta os dados consistes da degradação ocorrida no medicamento, durante o prazo de validade declarado.

Este estudo é realizado no período da fabricação (tempo 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses) a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\%\text{UR} \pm 5\%\text{UR}$, para medicamentos com o prazo de validade declarada de 24 meses.

São realizados os testes de doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável) e, também, são realizados os estudos microbiológicos.

Em uma indústria farmacêutica são realizados os testes de estabilidade acelerado e o estudo de estabilidade de longa duração em amostras do lote do medicamento, produzido, especificadamente, para o registro do medicamento junto à ANVISA. Todos os resultados são apresentados à ANVISA para avaliação e acompanhamento

Após a concessão do registro do medicamento pela ANVISA, a indústria farmacêutica deverá realizar novos estudos de estabilidade, tanto acelerado quanto de longa duração, em lotes de fabricação para fins de comercialização.

2.5.3 Estudo de estabilidade de acompanhamento

O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado para verificar se o medicamento mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de acordo com os dados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

O estudo de acompanhamento só deverá ser realizado após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração, não havendo nenhum tipo de alteração do produto, como por exemplo, alteração de processo de produção, de material de embalagem primária, etc.

Este estudo atende aos seguintes critérios para a amostragem do produto, conforme descrito na RE nº 01, de 29 de Julho de 2005:

Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano.

Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano.

Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.

2.5.4 Estabilidade programada

No primeiro ano de fabricação é obrigatório que amostras de 3 lotes sejam incluídas no estudo de estabilidade. Após o primeiro ano de fabricação, no mínimo, 1 lote a cada ano, deverá ser inserido no plano de estabilidade.

2.6 ZONAS CLIMÁTICAS

Conforme a *World Health Organization* (WHO, 2004), os testes de estabilidade devem considerar as zonas climáticas onde o medicamento pode ser comercializado.

Estas zonas são os espaços geograficamente delimitados, conforme os critérios de temperatura e umidade relativa aplicáveis, quando da realização dos estudos de estabilidade (RECHIA, 2010).

A WHO (2004) define quatro zonas climáticas: zona I (clima temperado), zona II (mediterrâneo), zona III (quente e seco), zona IV (quente e úmido), conforme apresentado no

Quadro 02 - Zonas climáticas segundo a WHO para realização de estudos de estabilidade de medicamentos

Zona climática	Definição	Condições de armazenamento (1996)
I	Temperada	$21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 45\% \pm 5\%\text{UR}$
II	Mediterrânea	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%\text{UR}$
III	Quente e seco	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\%\text{UR}$
IV	Quente e úmido	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\%\text{UR}$

Fonte: WHO, 2004

De acordo com a WHO, o Brasil pertence à zona climática IV que compreende os países quentes e úmidos, esses dados também encontram se na RE nº 01/2005.

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

Portanto, os estudos de estabilidade para medicamentos a serem comercializados no Brasil, mesmo que produzidos em outros países e em outras zonas climáticas, devem ser realizados na faixa de temperatura $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e a faixa de umidade relativa $75\% \pm 5\%\text{UR}$.

2.7 EMBALAGEM

A 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, é possível definir 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na Resolução da Diretoria Colegiada nº 17/2010 (RDC nº 17/2010) especifica na Seção III, no Artigo 170, a importância dos materiais de embalagem quando cita “A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas”.

Devido a esta importância, as embalagens são selecionadas durante o desenvolvimento de um produto, através de estudos que determinem a correta escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e/ou excipientes e adequado à forma farmacêutica.

Segundo Lima *et al.*, (2008), esta importância é decorrente de duas possíveis situações, ou seja, interação entre os componentes da embalagem com o próprio produto farmacêutico e por baixa proteção contra fatores externos.

Quando ocorre interação entre os componentes da embalagem com o próprio produto farmacêutico, tanto o material de embalagem quanto medicamento embalado, apresentam alterações em suas composições química e/ou física. Tal alteração pode ser em vários graus de modificações, mas, todas as interações, por alterarem a formulação original, gera a instabilidade do medicamento acondicionado e não podem ser aceitas.

Lima *et al.*, (2008) também destaca que, quando os componentes da embalagem não conferem o grau de proteção necessário ao medicamento acondicionado, fatores externos, tais como temperatura, umidade, luz, gás atmosférico, todos já considerados neste estudo, podem alterar, em vários níveis de influência, a qualidade do medicamento apresentado ao consumidor.

2.7.1 Escolha do material de embalagem para a correta estabilidade

De acordo com a Farmacopeia Americana 35 (2012), recipiente é o dispositivo que contém o medicamento e está ou pode estar em contato direto com ele.

Inúmeros são os fatores que podem intervir na escolha do material mais adequado para determinada formulação e/ou produto (medicamento), especialmente quando é considerado o material de embalagem primária.

A seleção do material de embalagem não é aleatória ou baseada em custos. A seleção deve ser baseada em dois quesitos.

O primeiro quesito é a influência da zona climática de comercialização no medicamento embalado. A embalagem selecionada deve possuir características que confirmam resistência física, capacidade de isolamento aos fatores externos que podem comprometer a conservação do medicamento (ar, luz, umidade, ar atmosférico) conforme as faixas de temperatura e umidade relativa características do citado local de comercialização.

O segundo quesito considera as interações entre o recipiente e o conteúdo. Tais interações devem ser, praticamente, inexistentes, em nada alterando a formulação do material de embalagem e a formulação do medicamento.

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 tóxico de degradação.

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).

2.7.2 Material de embalagem e a estabilidade do medicamento

O estudo de estabilidade de medicamentos é um parâmetro imprescindível para avaliar o comportamento do produto em determinado espaço de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término de validade.

Este estudo é fundamentado não só no cumprimento de exigências legais, mas, igualmente, na preocupação com o bem-estar do paciente ao qual o medicamento se destina, uma vez que, a degradação do produto pode levar à formação de compostos tóxicos, perda de atividade, conduzindo à falha terapêutica, com várias consequências, incluindo morte.

Segundo a *International Conference Harmonization* (ICH), a partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem e as condições de armazenamento e transporte de 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).

Assim, os estudos de estabilidade de fármacos e medicamentos devem ser conduzidos com o produto acondicionado na embalagem primária proposta para comercialização (YOSHIDA e STELLA, 2000).

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).

Ainda segundo Salay (2006), todos os tipos de embalagens de produtos farmacêuticos devem atender às determinações das Boas Práticas de Fabricação, objetivando a segurança, a identificação, a concentração, a pureza e a qualidade. Seu objetivo é prolongar a vida útil de do produto farmacêutico, nela acondicionado.

Em outras palavras, Lima (2010) diz que os materiais de acondicionamento e embalagem constituem um prolongamento das formas farmacêuticas, sendo responsável pela manutenção e eficácia terapêutica dos medicamentos, garantido a integridade do fármaco.

2.8 EMBALAGENS: TIPOS E FUNÇÕES

2.8.1 Embalagem primária

A embalagem primária é caracterizada por conter o próprio produto. Este tipo de embalagem deve ser composta por material atóxico e inerte, além de atender a vários quesitos, conforme apresentado a seguir.

A embalagem primária é caracterizada por:

- não ceder sabor ou odor ao conteúdo para não alterar sua composição ou suas características organolépticas.

- não reagir com o conteúdo para não alterar as substâncias componentes e o aspecto.

- proteger o conteúdo contra fatores externos (oxigênio, temperatura, umidade, luz, gás atmosférico, etc.), que podem alterar as características químicas, físicas e farmacológicas.

Como exemplos de embalagem primária, podem ser citados, a ampola, a bisnaga, o envelope, o estojo, o flaconete, o frasco de vidro ou de plástico, o *blister*, o *strip*, o *sachet*, etc.

A embalagem *blister* devido ao amplo uso na indústria farmacêutica, está apresentado a seguir, com maior detalhamento.

2.8.1.1 *Blister*

O *blister* é um recipiente que consiste em uma bandeja em material plástico, moldada com cavidades, dentro das quais as formas farmacêuticas são armazenadas. Estas concavidades após receberem o medicamento, normalmente recebem uma cobertura de material metálico selando a parte moldada (LIMA, 2010).

Segundo Salay (2006), o filme plástico do *blister* pode ser constituído de policloreto de vinila (PVC), policloreto de vinila cristal (PVDC) e alumínio/alumínio (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).

O filme moldável 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 material ALU/ALU é o material que tem a maior barreira contra umidade e completa barreira contraluz. Sua moldagem, realizada a frio, aumenta significativamente o tamanho dos *blisters* e diminui um pouco o seu desempenho em máquina. Os laminados alumínio/alumínio são altamente empregados para produtos particularmente sensíveis à umidade, ao oxigênio e/ou à luz, já que esta configuração é o único material que oferece 100% de barreira à umidade, ao oxigênio e à luz. A desvantagem deste material é o seu custo muito elevado (SALAY, 2006).

Cabe ressaltar que, para um dado material, à 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 contra a umidade com selagem imperfeita (ROBERTSON, 2000).

2.8.2 Embalagem secundária

A embalagem secundária é caracterizada por conter e proteger a embalagem primária. Uma embalagem secundária pode conter várias embalagens primárias.

São citados como exemplos de embalagem secundária: cartucho, caixa, etc. Este tipo de embalagem é exposto ao público consumidor nos pontos de venda e a sua violação não altera a qualidade do produto.

A embalagem secundária é caracterizada por:

- comunicação de informações sobre o número do lote, data de fabricação e o prazo de validade do produto.

- utilidade por exibir, através de dados impressos, as características, formas de uso, manuseio e cuidados de preservação do conteúdo.

Como exemplos de embalagem secundária, podem ser citados, o cartucho, a caixa, etc.

2.8.3 Embalagem terciária

A embalagem terciária é caracterizada por conter e proteger a embalagem secundária, especialmente nas atividades de armazenagem, manuseio e transporte.

Uma embalagem terciária também pode conter várias embalagens secundárias. Pode ser citado, como exemplo de embalagem terciária, a caixa de embarque.

A embalagem terciária apresenta duas funções principais, ou seja, a proteção no manuseio e a facilitação no transporte.

A proteção é caracterizada pela resistência que seu material (por exemplo, papelão) confere às embalagens secundárias nela contida. Esta proteção é direcionada à movimentação

de produtos na própria linha de produção, no período de armazenagem, nas etapas de transporte, nos pontos de comercialização.

A facilitação no transporte é caracterizada por permitir uma ágil movimentação de volumes no carregamento e no descarregamento, por otimizar o espaço disponível nos veículos de transporte, etc.

Como exemplos de embalagem terciária pode ser citada a caixa de papelão.

Desta forma, a partir das informações apresentadas neste quesito, é possível avaliar a importância que os itens de embalagem de medicamentos são considerados pela ANVISA.

3. CONCLUSÃO

Um dos maiores impactos na estabilidade dos medicamentos são os materiais de embalagem. Desta forma, no desenvolvimento de um produto ou novo medicamento é importante a atenção ao tipo de embalagem que será empregada para o acondicionamento, o manuseio, a armazenagem, o transporte e o consumo deste produto.

Vale enfatizar a influência do tempo de armazenagem e das condições de transporte entre a produção do medicamento e o uso pelo paciente. O período de armazenagem, seja na indústria farmacêutica, seja em distribuidoras ou em unidades de atendimento ao paciente, representa uma grande fração do prazo de validade do medicamento. A etapa de distribuição também influencia a estabilidade do medicamento devido às variações de temperatura, umidade relativa e movimentação irregular nos veículos de transporte, desde a saída da indústria farmacêutica até o ponto de distribuição ao paciente. Estes tópicos não foram discutidos neste estudo devido ao âmbito de aplicação de um Trabalho de Conclusão de Curso.

Como visto neste trabalho, o estudo de estabilidade de medicamentos é um parâmetro imprescindível para avaliar o comportamento do produto em determinado espaço de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término de validade. Ainda, o estudo de estabilidade, anterior ao registro do medicamento na ANVISA, determina o melhor e mais adequado material de embalagem a ser utilizado para manter a integridade do produto.

Este estudo fundamenta-se não só apenas no cumprimento de exigências legais, mas, igualmente na preocupação com o bem-estar do paciente para o qual o medicamento se destina, uma vez que, a degradação do produto instável pode levar a formação de compostos

tóxicos, perda de atividade, o que pode conduzir a uma falha terapêutica, comprometendo a saúde do paciente ou usuário do medicamento ou até mesmo em casos mais graves ocasionando até mesmo em morte.

4. REFERÊNCIAS

ANSEL. V.; POPOVICH, N. G.; ALLEN H, C. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8^a 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, ANVISA. Brasília: Diário Oficial da União, 01 de agosto de 2005.

BRASIL. FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5^o Edição Vol. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Brasília, 2010.

Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm>

FERREIRA, A. O.; SOUZO, G. F. **Preparações orais líquidas**. 2^a 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.

FIGUEIREDO, M. A. J. e LAPORTA **Análise microbiológica de embalagens para acondicionamento de medicamentos e cosméticos.** *Latin American Journal of Pharmacy.* n° 27, 2008.

FLORENSE, A.T.; ATWOOD, D.; **Princípios Físico-Químicos em Farmácia.** São Paulo. Ed. USP. 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, p. 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.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN. 6ª ed. 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, p. 82.

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

NUDELMAN, 1975; PRISTA et al, 1990.

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, nº3, 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, nº10, p.12, Outubro 2008.

PADDOCK *Laboratories Inc. Compounding, Stability and Beyond-Use Dates. Secundum Artem: current & practical compounding information for the pharmacist*. Minneapolis, v.7, nº3, 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, nº2, 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, nº1, 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, nº41, 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**. 8ª 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^a 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.