

Comparação da Estabilidade do Paracetamol Solução Oral Armazenada em Frasco Vidro e Polietileno

Comparison of the Stability Acetaminophen Oral Solution Stored in Glass Bottle and Polyethylene

Joel Rocha Silva^a; Rafael Choze^a; Dalva Maria Peixoto^a; Alayane Rodrigues Basilio^a; Amanda Jailes Silva de Moraes^a; Ana Carla Silva Jailes^a

^aFaculdade Anhanguera de Anápolis, GO, Brasil

Resumo

Os estudos de estabilidade são de grande relevância na área farmacêutica, pois fornecem as condições mais adequadas para o armazenamento de um medicamento. Eles fornecem, ainda, as bases para a escolha do material de embalagem que garanta a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento. Interações entre o medicamento e os materiais de embalagem podem acontecer. Elas são mais frequentes em formas farmacêuticas líquidas. O medicamento paracetamol 200 mg/mL solução oral produzido em uma grande empresa do DAIA foi armazenado em dois diferentes materiais de embalagem: frasco de vidro âmbar e frasco polietileno. Estes foram submetidos à condição estressante de 50 °C ± 2 °C durante 90 dias. A cada 30 dias retiravam-se amostras para análise. Adotou-se metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição volume 2 (2010) para análise físico-química. Com os resultados obtidos foi possível verificar que o medicamento pode ser registrado na ANVISA nos materiais polietileno e vidro âmbar.

Palavras-chave: Paracetamol. Estabilidade de Medicamentos. Materiais de Embalagem.

Abstract

Stability studies are of great importance in the pharmaceutical field, as they provide the best conditions for the storage of a drug. They provide also the basis for the choice of packaging materials to ensure quality, safety and efficacy of the product. Interactions between the product and the packaging materials can happen. They are more frequent in liquid dosage forms. The drug acetaminophen 200 mg / mL oral solution produced in a large company DAIA was stored in two different packaging materials: amber glass bottle and jar polyethylene. These were subjected to stressful conditions of 50 °C ± 2 °C for 90 days. Every 30 days retreated samples. We adopted the methodology described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition volume 2 (2010) for physical-chemical analysis. With the results we found that the drug can be registered with ANVISA in amber glass and polyethylene materials.

Keywords: Paracetamol. Acetaminophen Drugs Stability. Packing Materials.

1 Introdução

Os estudos de estabilidade são de grande relevância na área farmacêutica, pois fornecem as condições mais adequadas para o armazenamento de um medicamento, auxiliam na determinação do material de embalagem mais apropriado (vidro, alumínio, plástico, âmbar, opaco ou translúcido), são úteis para prever possíveis interações entre fármacos, excipientes e forma farmacêutica e para estabelecer o prazo de validade. Tanto a eficácia quanto a segurança dos medicamentos está diretamente relacionada com sua capacidade em manter a dosagem terapêutica, sem que ocorra um aumento da toxicidade e consequente formação de produtos de degradação (PRISTA, 2008).

A estabilidade de produtos farmacêuticos é definida como a medida da sua capacidade de manter dentro dos limites especificados, durante o prazo de validade, a respectiva integridade física, química e, quando apropriado, microbiológica, podendo ser influenciada não só pelas condições ambientais de armazenamento - temperatura, umidade, luz e ar atmosférico - mas também pela composição da formulação (princípio ativo e excipientes farmacêuticos), processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de

embalagem. A estabilidade pode ser definida ainda como o período de tempo compreendido entre a fabricação do produto e o momento em que o mesmo perde 10% de sua potência, desde que os produtos de degradação estejam seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007; BRASIL, 2005; DIAVÃO, 2009; SILVA *et al.*, 2009).

Um dos fatores que mais impacta na estabilidade dos medicamentos são os materiais de embalagem onde os mesmos são acondicionados, pois o material de embalagem é um dos principais responsáveis pela integridade do produto. Ele fornece a barreira entre os meios internos e externos ao medicamento. Por esta razão, os estudos de estabilidade incluídos numa solicitação de registro de um novo fármaco ou medicamento devem ser efetuados na embalagem definitiva. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ratifica a importância da condução dos estudos de estabilidade ser realizados na embalagem primária (embalagem em contato direto com o medicamento) na resolução RE N° 1 de 29 de julho de 2005. Logo, ficou patente nesta norma que a embalagem primária é quem realmente interfere na estabilidade do produto farmacêutico (LACHMAN; LEBERMAN; KANING

2001; BRASIL, 2005).

Os materiais de acondicionamento e embalagem (MAE) constituem prolongamento das formas farmacêuticas, sendo responsáveis pela manutenção e eficácia terapêutica dos medicamentos garantindo a integridade do fármaco. A escolha do MAE específico para cada produto constitui em argumentos constantes de estudos e avaliações das várias propostas de materiais disponíveis no mercado. Estes materiais devem assegurar a conservação do medicamento e do seu princípio ativo durante o período de estocagem até o momento da utilização assegurando a estabilidade e não formação de produtos de degradação (CAVALCANTE; CICERI, 2002).

Os materiais de embalagem dos medicamentos devem possuir algumas características clássicas: resistência física; ser leve e o menos volumoso possível; ser impermeável aos constituintes do medicamento; isolar o medicamento dos fatores externos que podem prejudicar a sua conservação (ar, luz, umidade); ser inerte em relação ao seu conteúdo; as trocas (dissolução ou reações químicas) entre o recipiente e conteúdo devem ser quase inexistente e absolutamente inócuas. (CAVALCANTE; CICERI, 2002).

Os materiais usados mais frequentemente como componentes de recipientes para preparações farmacêuticas líquidas são o vidro e o plástico. O vidro tem sido o material ideal para embalar medicamentos devido a sua resistência à decomposição pelas condições atmosféricas ou pelos conteúdos com composições químicas diferentes. Além disso, o vidro é amplamente utilizado devido à variação de sua composição química, na qual é possível ajustar comportamento químico e a resistência desse vidro a radiação (LACHMAN; LEBERMAN; KANING 2001).

Embora o vidro tenha muitas propriedades adequadas, tem-se verificado o uso cada vez maior de recipientes que tem toda, ou parte de sua estrutura, composta por plástico para a armazenagem de preparações farmacêuticas. Nesse grupo inclui-se o polietileno, polipropileno, poliestireno, polivinilcloreto, e vários outros. Como principais vantagens do plástico podem ser citadas:

- Facilidade de moldagem o que permite diversos formatos;
- Possibilidade de trabalhar com diversas cores e texturas;
- São mais leves se comparados a outros materiais;
- Alta resistência mecânica e química;
- Custo de produção relativamente baixo, o que reduz o preço do produto final.

Uma desvantagem importante a ser considerada nos recipientes plásticos, em relação aos de vidro, é o problema da permeabilidade nas duas direções. Isto é, o fluxo de matéria da solução para o meio ambiente e do meio ambiente para a preparação. A permeabilidade do vapor da água ou do oxigênio através da parede do plástico para os fármacos pode constituir problemas se a forma farmacêutica for sensível à hidrólise ou oxidação (LACHMAN; LEBERMAN; KANING 2001).

A permeabilidade real é considerada um fenômeno físico químico. Abrange a absorção da molécula do vapor (por afinidade química ou solubilidade) e depois a difusão pela parede e a dissorção na outra face. A absorção acontece através dos espaços vazios na rede macromolecular. A difusão se explica pelo deslocamento dos espaços vazios sob o efeito da agitação térmica da rede (CAVALCANTE; CICERI, 2002).

A aprovação do plástico de um produtor não significa que o mesmo tipo de plástico por outro fabricante seja igualmente satisfatório. Cada fabricante de frasco combina os seus aditivos com o polímero básico e cada método de fabricação pode ser suficientemente diferente para afetar seriamente a estabilidade do produto. Assim, depois de assegurar que um plástico obtido a partir de um fabricante é adequado para o produto, o fabricante do medicamento deve convencer o fabricante dos frascos para que não altere os componentes da formulação do frasco de plástico ou de qualquer forma que altere o processo de moldagem para a fabricação do recipiente (LACHMAN; LEBERMAN; KANING, 2001).

As alterações que podem acontecer entre os materiais de embalagem e o medicamento podem ser rápidas ou lentas e pode refletir-se nos caracteres organolépticos ou não. As alterações mais temíveis são, evidentemente, aquelas que não se refletem nos caracteres organolépticos, pois não são facilmente detectáveis e podem alterar profundamente a constituição da formulação. Diante disso, metodologias analíticas que sejam capazes de quantificar um fármaco em presença de degradantes, componentes da matriz e impurezas é um passo fundamental para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos (PRISTA, 2008).

Os métodos indicativos de estabilidade devem ser validados para fornecer informações seguras. A validação de uma metodologia analítica é realizada por meio de estudos experimentais para garantir confiabilidade nos resultados. Para tanto devem ser avaliados os parâmetros de especificidade/seletividade, linearidade, intervalo, precisão, limite de detecção (sensibilidade), limite de quantificação, exatidão e robustez (BRASIL, 2003a; CIONE; SILVA, 2007; RAO, RADHAKRISHNANAND; HIMABINDU, 2008).

Um método analítico de qualidade para produtos farmacêuticos tem que possuir a capacidade de distinguir o composto de interesse (fármaco) dos seus produtos de degradação. No desenvolvimento de uma metodologia indicativa de estabilidade, o analista deve possuir um conhecimento profundo das propriedades físico-químicas do fármaco, dos seus produtos de degradação, do mecanismo de degradação e da velocidade das reações de degradação. Os métodos indicativos de estabilidade são referidos como métodos eletrométricos, de extração com solventes, espectrofotométricos e cromatográficos. Os métodos eletrométricos não apresentam a especificidade desejada, logo possuem uma aplicação limitada. O método de extração com solvente baseia-se no coeficiente de partição para extrair seletivamente o fármaco. A validade deste método

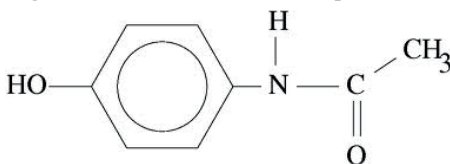
deve ser demonstrada antes de sua utilização. Os métodos espectrofotométricos são geralmente poucos seletivos e por isso tem pouca aplicação na avaliação quantitativa de estabilidade (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A maioria dos métodos indicativos de estabilidade usa de alguma maneira algum tipo de cromatografia: seja ela de papel, em camada delgada (CCD), coluna, gasosa (CG) ou líquida (HPLC - High Performance Liquid Chromatography). A cromatografia gasosa e a líquida oferecem uma boa separação e uma grande precisão na quantificação. Dessas duas, a cromatografia líquida é a técnica de separação mais utilizada atualmente (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A cromatografia é uma técnica analítica de separação físico-química utilizada para fins qualitativos e quantitativos. Esta fundamentada na migração diferencial dos componentes de uma mistura entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária, que ocorre devido a diferentes interações. Esta técnica apresenta grande versatilidade e aplicação em determinações ambientais, na medicina e principalmente na indústria farmacêutica, devido à ampla variedade de combinações entre fases móveis e estacionárias. A cromatografia é utilizada para a identificação de compostos com padrões previamente existentes, para purificação de compostos, separando-se as substâncias indesejáveis, para isolamento de produtos naturais, purificação de produtos de reações químicas e para separação dos componentes de uma mistura. (DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998; TONHI *et al.*, 2002).

A estrutura química do paracetamol (acetaminofen, 4' hidroxiacetanilida, n-acetil-p-aminofenol, p-acetamidofenol) é apresentada na Figura 1 e está entre os fármacos mais consumidos no mundo. O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, possui efeitos analgésico e antipirético similares aos da aspirina e apresentando a vantagem de não irritar a mucosa gastrointestinal (SENA *et al.*, 2007).

Figura 1: Estrutura molecular do paracetamol



As metodologias recomendadas pelas farmacopéias (compêndios oficiais) para o controle da qualidade do paracetamol e de seus produtos de degradação são a espectrofotometria no UV/VIS, para a avaliação da matéria-prima, e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção espectrofotométrica ou eletroquímica para análise de preparações medicamentosas (SANTOS, 2004).

Este trabalho tem como objetivo realizar a análise comparativa do medicamento paracetamol 200 mg/mL solução oral acondicionado em dois diferentes recipientes:

frasco de polietileno e frasco de vidro âmbar. Além disso, avaliou-se a influência do material de embalagem primária sobre a estabilidade do produto. A estabilidade do produto foi avaliada submetendo o medicamento nos dois diferentes materiais de embalagem a condições de estocagem forçadas em câmara seca devidamente calibrada a uma temperatura de estresse de 50°C com uma variação de ± 2 °C durante 03 meses. Para avaliação físico-química utilizou-se metodologia descrita na farmacopeia Brasileira 5ª edição. As amostras foram avaliadas antes de serem colocadas na câmara (análise inicial), após 30 dias, após 60 dias e após 90 dias.

2 Material e Métodos

Retirou-se uma alíquota da solução do medicamento em cada período de análise e avaliou-se visualmente se o produto cumpria a seguinte especificação: “solução límpida e de cor amarela”

2.1 Método para avaliação do pH:

Retirou-se uma alíquota da solução do medicamento em cada período de análise e mediu-se o pH num pHmetro (marca Micronal) devidamente calibrado.

2.2 Método para avaliação do teor de paracetamol:

Verificou-se se o produto em cada período de análise cumpria a seguinte especificação para o teor de paracetamol: de 90,0 a 110,0% (180,0 - 220,0 mg/mL). A metodologia e as condições analíticas foram:

2.3 Condições cromatográficas:

Foi utilizado um Cromatógrafo (HPLC), marca Waters, cujas especificações são: Coluna Nova Pak C18 10 μ m, 3,9 x 300 mm; Detector: UV/Vis; Comprimento de onda: 243 nm; Fase Móvel: água: metanol Grau HPLC (3:1); Diluente: fase móvel; Volume de injeção: 10 μ L; Fluxo: 1,5 mL/minuto; Temperatura da coluna: Ambiente; Temperatura do compartimento de amostras: Ambiente; Tempo aproximado de corrida: 12 minutos; Tempo aproximado de retenção do pico: 3,6 minutos;

2.4 Preparo do padrão:

Pesou-se o equivalente a 20,0 mg de Paracetamol em balança analítica, marca Mettler Toledo padrão. Transferiu-se para balão volumétrico de 200,0 mL e completou-se o volume com fase móvel. Agitou-se e levou-se ao ultra-som, marca Unique; por 15 minutos. Homogeneizou-se a solução e pipetou-se 10,0 mL desta solução e a transferiu para balão volumétrico de 100,0 mL. Completou-se o volume com fase móvel e homogeneizou-se a solução e a filtrou em membrana 0,45 μ m diretamente no vial.

2.5 Preparo da Amostra:

Estabeleceu-se a densidade do produto. Pesou-se o equivalente a 500,0 mg de paracetamol (equivalente a 2,5 mL).

Transferiu-se para balão volumétrico de 250,0 mL e completou-se o volume com fase móvel. Agitou-se a solução e a levou ao ultrassom (marca Memmert) por 15 minutos. Homogeneizou-se a solução e pipetou-se 5,0 mL desta solução transferindo-a para balão volumétrico de 250,0 mL. Completou-se o volume com fase móvel e homogeneizou-se a solução. Pipetou-se 25,0 mL desta solução e a transferiu para balão volumétrico de 100,0 mL. Completou-se o volume com fase móvel e filtrou-se em membrana 0,45 µm diretamente no vial. Os cromatogramas obtidos foram tratados estatisticamente no software Empower 2. Este software calculou a área relativa ao pico de paracetamol tanto na solução padrão quanto na solução amostra. O teor foi calculado com a equação descrita no item 2.2.3.4.

Cálculos

$$TEOR (\%) = \frac{AA}{AP} \times 100$$

Onde: AA = Área do Pico da amostra;

AP = Área do Pico do padrão;

2.6 Método para avaliação da impureza 4-aminofenol:

Verificou-se se o produto em cada período de análise cumpria a seguinte especificação para o limite de impureza 4-aminofenol: “A área sob o pico correspondente ao 4-aminofenol obtido no cromatograma com a solução (1) não é maior que o pico principal obtido no cromatograma com a solução (2) (0,5%). No cromatograma obtido com a solução (1), picos com um longo tempo de retenção podem ocorrer devido à presença de conservantes na solução. A metodologia e as condições analíticas foram:

2.7 Condições cromatográficas:

Foi utilizado um Cromatógrafo (HPLC), marca Waters. Coluna: ACE C18 4,6x250mm 10µm; Detector: UV/VIS; Comprimento de onda: 272nm; Fase Móvel: Butanossulfonato de Sódio 0,1M em uma mistura de Água: metanol: Ácido Fórmico*(85:15:0,4); Diluente: Fase móvel; Fluxo: 2,0 mL/min; Temperatura da Coluna: 25°C; Temperatura do compartimento de amostras: 25°C; Volume de Injeção: 20 µL; - Tempo de corrida: aproximadamente 8 minutos. Tempo de

retenção: aproximadamente 2,0 minutos.

*Foi preparada uma mistura de 850,0mL de água, 150,0 de metanol e 4,0mL de ácido fórmico. Foi adicionado 16,0g de butanossulfonato de sódio e agitou até completar solubilização.

2.8 Preparo da amostra:

Determinou-se a densidade e pesou-se o equivalente a 200mg de paracetamol (aproximadamente 1,0mL de solução). Transferiu-se para balão volumétrico de 25,0 mL e completou-se o volume com fase móvel. Transferiu-se para 6,0mL para balão volumétrico de 10,0mL e completou-se o volume com fase móvel. Homogeneizou-se e filtrou-se em membrana de 0,45µm diretamente no vial.

2.9 Preparo do padrão:

Pesou-se 24,0 mg de 4-aminofenol. Transferiu-se para balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com fase móvel. Transferiu-se 1,0 mL da solução para balão volumétrico de 10,0 mL, completou-se com fase móvel e filtrou-se em membrana de 0,45µm diretamente no vial.

2.10 Determinação da densidade

Retirou-se uma alíquota da solução do medicamento armazenada em frasco de vidro âmbar e em frasco polietileno em cada período de análise e determinou-se a densidade em um picnômetro num laboratório a 25 °C ± 5 °C. Para tanto, o picnômetro foi pesado vazio (Pic_{vaz}), foi pesado contendo água deionizada (Pic_{água}) e contendo a solução do medicamento (Pic_{med}). Estabeleceu-se a densidade com a seguinte equação:

$$Densidade (g/mL) = \frac{Pic_{med} - Pic_{vaz}}{Pic_{água} - Pic_{vaz}}$$

3 Resultados e Discussão

Os resultados analíticos encontrados durante a condução deste estudo para a avaliação da influência do material de embalagem (Polietileno e vidro) na estabilidade do produto paracetamol solução oral 200 mg/mL, e obtiveram-se os seguintes resultados descritos conforme a Quadro 1 abaixo:

Quadro 1: Resultados analíticos encontrados na avaliação da estabilidade do medicamento paracetamol 200 mg/mL em frasco de vidro âmbar e em frasco polietileno.

Teste	Especificação:	Inicial	Vidro âmbar		Polietileno		Vidro âmbar		Polietileno	
			30 dias		60 dias		90 dias			
Descrição:	Solução límpida e de cor amarela	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH:	3,8 - 6,5	5,35	5,42	5,22	5,28	5,29	5,21	5,02		
Teor:	90,0 - 110,0%	99,60%	98,70%	98,20%	100,20%	96,30%	98,60%	95,30%		
Impureza: 4-aminofenol	**	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Densidade:	Informativo	1,1289 g/mL	1,1254 g/mL	1,1362 g/mL	1,1267 g/mL	1,159 g/mL	1,1461 g/mL	1,1367 g/mL		

**A área sob o pico correspondente ao 4-aminofenol obtido no cromatograma com a solução (1) não é maior que o pico principal obtido no cromatograma com a solução (2) (0,5%). No cromatograma obtido com a solução (1), picos com um longo tempo de retenção podem ocorrer devido à presença de conservantes na solução.

Os cromatogramas referentes às análises de teor do produto paracetamol 200 mg/mL solução oral na condição inicial (amostra não submetida a condições estressantes) e na

condição das amostras armazenadas em frasco de vidro âmbar e frasco polietileno com 90 dias a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, conforme as figuras abaixo:

Figura 2: Cromatograma referente à análise de teor no produto paracetamol 200 mg/mL na condição inicial.

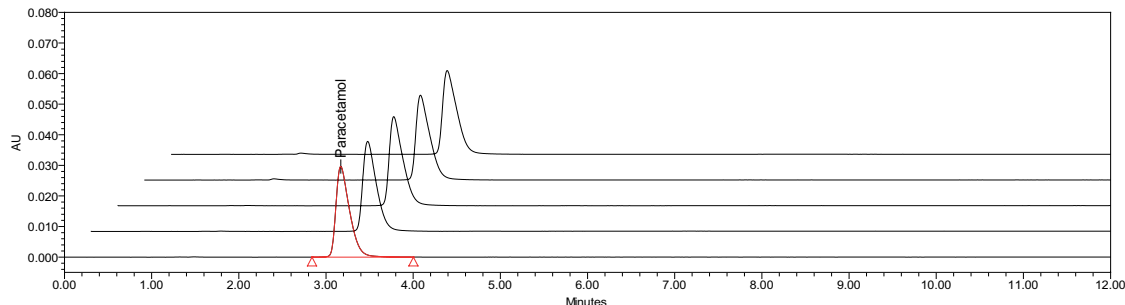


Figura 3: Cromatograma referente à análise de teor no produto paracetamol 200 mg/mL armazenado em frasco de vidro âmbar com 90 dias a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

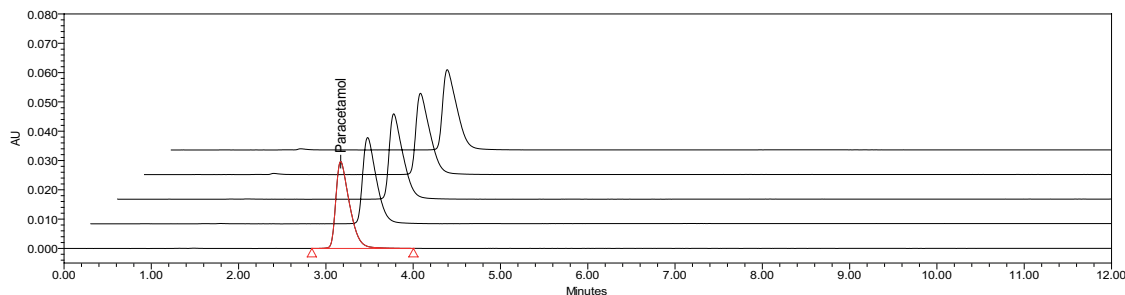
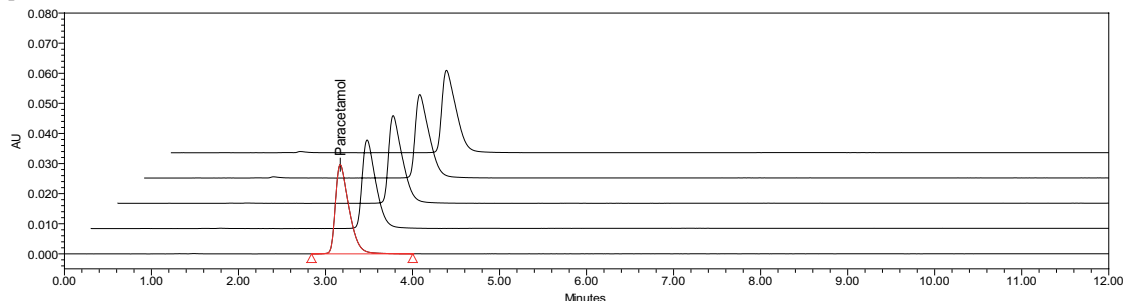


Figura 4: Cromatograma referente à análise de teor no produto paracetamol 200 mg/mL armazenado em frasco polietileno com 90 dias a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Os cromatogramas referentes às análises da impureza 4-aminofenol do produto paracetamol 200 mg/mL solução oral na condição inicial (amostra não submetida a condições

estressantes) e na condição das amostras armazenadas em frasco de vidro âmbar e frasco polietileno com 90 dias a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, conforme as figuras abaixo:

Figura 5: Cromatograma referente à análise de impureza 4-aminofenol no produto paracetamol 200 mg/mL na condição inicial.

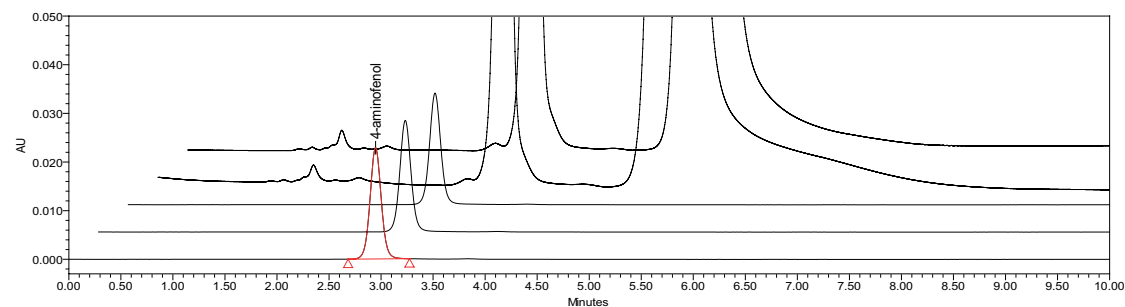


Figura 6: Cromatograma referente   análise de impureza 4-aminofenol no produto paracetamol 200 mg/mL armazenado em frasco de vidro âmbar com 90 dias a 50  C   2  C.

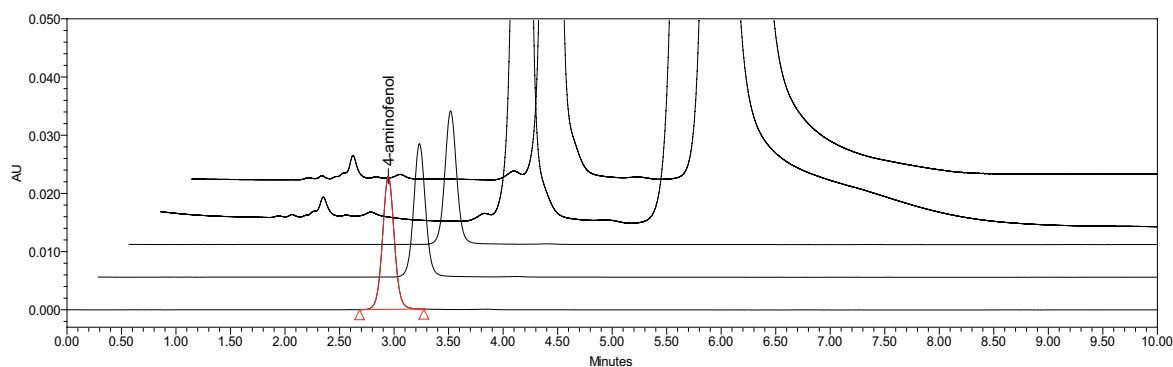
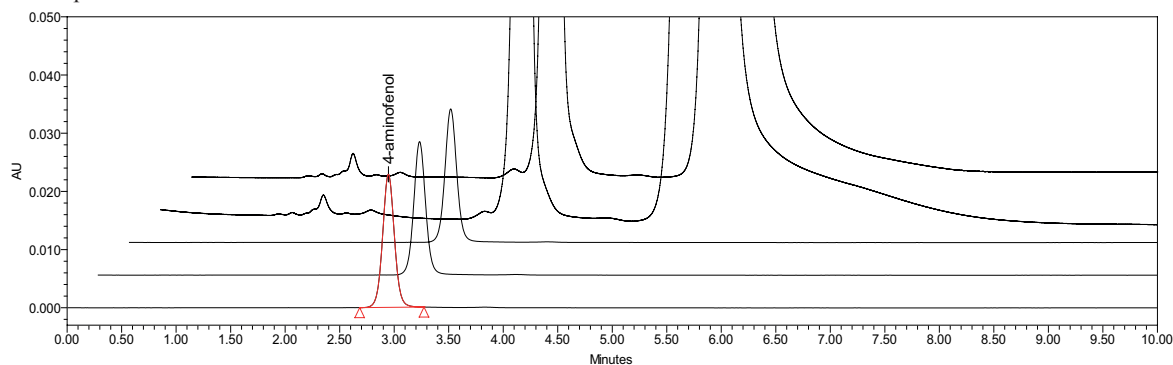


Figura 7: Cromatograma referente   análise de impureza 4-aminofenol no produto paracetamol 200 mg/mL armazenado em frasco polietileno com 90 dias a 50  C   2  C.



A estabilidade de uma prepara o farmacêutica   diretamente afetada pelos componentes de embalagem. A escolha dos mesmos deve ser feita após uma avalia o adequada de como os materiais de embalagem influenciam na degrada o do fármaco e na capacidade do recipiente em proteger o medicamento durante o armazenamento prolongado sob condi es ambientais adversas variáveis de temperatura, umidade e luz. O vidro, o metal, o plástico e a borracha estão entre os materiais de embalagem mais frequentemente usados. Na condu o do presente estudo foi avaliada a influência dos materiais de embalagem frasco de vidro âmbar e frasco polietileno na estabilidade do produto paracetamol 200 mg/mL e conseqüentemente na qualidade do produto.

Foi observado durante a condu o do estudo (90 dias a 50  C   2  C) que tanto as amostras armazenadas em frasco de vidro âmbar quanto às amostras armazenadas em frasco polietileno cumpriram a especifica o em rela o   descri o. Todas as amostras mantiveram-se límpidas e de cor amarelada. No entanto, observou-se que a amostra armazenada em frasco polietileno apresentou ao final do estudo uma colora o amarelada mais intensa em rela o a amostra armazenada em frasco de vidro  mbar. A colora o desta última manteve-se a mesma do início ao final do estudo. A avalia o de colora o   uma caracteriza o organoléptica.

O pH encontrado na análise da amostra inicial foi de 5,35. No entanto, ao observar os dados descritos na tabela

1   possível verificar que a varia o do pH durante todo o estudo foi bastante pequena no material de embalagem vidro  mbar. A varia o foi de - 0,14 (5,21 – 5,35). Já para o material de embalagem frasco polietileno a varia o de pH foi aproximadamente o triplo da varia o ocorrida no material de embalagem vidro. A varia o de pH observada foi de - 0,33 (5,02 – 5,35). Isto demonstra que provavelmente pode ter ocorrido alguma intera o físico-química entre o polietileno e a soluço medicamentosa. Allen JR, Popovich e Ansel (2007) destacam que os processos que podem ocorrer entre o material de embalagem primário e medicamento são:

A lixivia o que   um processo no qual há um transporte dos componentes do recipiente de embalagem para o cont do da formula o. Ela influencia diretamente na qualidade e no prazo de validade de medicamentos. A lixivia o ocorre de forma predominante nas formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas que são armazenadas em frascos plásticos. Geralmente os compostos lixivados de frascos plásticos são aditivos, plastificantes, estabilizantes e antioxidantes. A lixivia o ocorre em menor grau quando comprimidos e cápsulas são armazenados em recipientes plásticos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A sor o, que inclui os processos de absor o e adsor o, e indica a liga o de moléculas (inclusive do fármaco) aos materiais poliméricos que constituem a embalagem dos medicamentos. A sor o ocorre por intera o física ou

química, depende da estrutura das moléculas do soluto e as propriedades físicas e químicas do polímero. Em geral espécies químicas não ionizadas possuem maior tendência a ligação do que as espécies ionizadas. Além disso, materiais plásticos com grupamentos polares apresentam maior tendência a sorção. Este processo envolve substâncias farmacológicas e/ou excipientes. A sorção altera a qualidade do produto, pois diminui a concentração do fármaco tornando a potência do produto não confiável (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A avaliação do teste de teor de paracetamol revelou que em ambos os materiais de embalagem o medicamento cumpre com a especificação de 90,0 – 110,0% em todos os períodos de análise. Todavia, uma análise mais pormenorizada revela que a variação de teor foi mínima, no material de embalagem vidro âmbar. A variação verificada foi de - 1,0% (98,6 – 99,6%). Já para o material de embalagem frasco polietileno a variação de teor de paracetamol observada foi de - 4,3% (95,3 – 99,6%). Esta variação foi mais que o quádruplo da variação verificada no frasco de vidro âmbar. Este fato é mais um indício que pode ter havido algum tipo de interação entre o medicamento e o material de embalagem frasco polietileno.

A análise da impureza 4-aminofenol (principal produto de degradação do paracetamol) mostrou que as amostras de ambos os materiais de estudo em todos os períodos analíticos encontram-se aprovadas, uma vez que a área do pico correspondente ao 4-aminofenol na solução amostra (solução 1) não é maior que a área da solução padrão (solução 2). No entanto, a área do pico de 4-aminofenol na solução amostra do material de embalagem frasco polietileno submetido a 50 °C ± 2 °C durante 90 dias (solução 1) quase se aproximou da área do pico de 4-aminofenol presente na solução padrão (solução 2). Para os demais períodos deste material de embalagem e também para o material de embalagem frasco de vidro âmbar a área do pico de 4-aminofenol presente na solução 1 foi praticamente indetectável.

A análise de densidade tem caráter apenas informativo. Os dados fornecidos pela mesma não permitem julgar se houve algum tipo de interação entre o produto e o material de embalagem.

A decisão sobre qual material de embalagem seria o mais adequado para armazenar o produto paracetamol 200 mg/mL solução oral deve ser realizada avaliando todos os testes e ensaios preconizados em compêndios oficiais como por exemplo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição volume 2 de 2010. Para a presente formulação, o material de embalagem mais adequado para o acondicionamento do medicamento paracetamol 200 mg/mL seria o frasco de vidro âmbar, pois em todos os ensaios realizados a performance deste medicamento neste material de embalagem foi superior ao frasco de polietileno. No entanto, para fins de registro deste medicamento junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) poder-se-ia solicitar o registro tanto em frasco de vidro âmbar quanto em frasco polietileno, pois ambos os estudos cumpriram

a especificações dos compêndios oficiais em todos os períodos de análise conforme pode ser visto no Quadro 1.

4 Conclusão

A condução de estudos de estabilidade para determinar o material de embalagem mais adequado para o armazenamento de um medicamento é um passo imprescindível na qualidade dos medicamentos que são ofertados à população. Estudos mal conduzidos podem ter desfechos desastrosos. Logo, o delineamento do estudo de estabilidade é um passo que exige um conhecimento técnico bastante profundo. A escolha do material de embalagem para fins de registro na ANVISA é realizada buscando conciliar questão de qualidade do medicamento e questões de custo para a empresa, pois alguns materiais como, por exemplo, os vidros são mais caro que o polietileno. Questões referentes ao transporte ainda são levadas em conta, uma vez que o vidro é mais pesado que o frasco polietileno e seu transporte também são mais caro.

Estudos adicionais e complementares, usando técnicas mais sofisticadas como DSC (Differential scanning calorimetry) e TGA (Thermogravimetric Analysis), poderão ser realizados para avaliar possíveis interações entre o medicamento e o material de embalagem. Os resultados encontrados neste estudo permitem afirmar que o material de acondicionamento mais adequado para armazenar o medicamento paracetamol 200 mg/mL solução oral é o frasco de vidro âmbar. No entanto, poder-se-ia registrar na ANVISA ambos os materiais de acondicionamento, pois o medicamento foi aprovado nos dois materiais de embalagem em todos os ensaios conduzidos.

Medicamentos seguros e eficazes são um direito dos cidadãos. Logo, os estudos de estabilidade são uma maneira de garantir a todos este direito.

Referências

- ALLEN JÚNIOR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, A.C. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ALVES, R.M.V. *et al.* Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v.29, n.2, p.167-178, 2008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RE nº1 de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do guia para realização de estudos de estabilidade. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/legislacao>. Acesso em: 18 out. 2012.
- CARVALHO, J.P. *et al.* Estabilidade de Medicamentos no âmbito da farmacovigilância. *Rev. Fârm. Med.*, 2010. Disponível em: <http://www.unirondon.br/ebook/enfermagem/Anvisa>. Acesso em: 18 out. 2012.
- CAVALCANTI, O. A.; CICERI, L. Material de acondicionamento e embalagem primária: a avaliação da permeabilidade ao vapor d'água. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, v.6, n.1, 2002.
- CIONE, A.P.P.; SILVA, P.M.D. Validação de metodologia para análise de ivermectina e indicativos da estabilidade da molécula sob diferentes condições de degradação forçada. *Rev. Analítica*, n.32, p.84, 2008.
- DIAVÃO, S.N.C.; GABRIEL, K.C. Estudo dos Parâmetros

Físico-químicos na estabilidade de emulsões cosméticas. *Rev. Infarma*, v.21, n.11/12, 2009.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. São Paulo: Atheneu, 1988.

LACHMAN, L.; LEBERMAN, A.H.L.; KANING, J. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

PRISTA, N.L.; ALVES, C.A.; MORGADO, R. *Tecnologia Farmacêutica; estabilidade dos medicamentos*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian: 2008.

SANTOS, L.O. Estudo comparativo entre as técnicas de

voltametria em pulso diferencial, espectrofotometria no ultravioleta e visível e cromatografia líquida de alta eficiência como metodologias analíticas no doseamento da substância química paracetamol. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2003.

SILVA, K.E.R. *et al.* Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v.30, n.2, 2001.

SENA, M.M. *et al.* Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. *Quim. Nova*, v.30, n1, p.75-79, 2007.