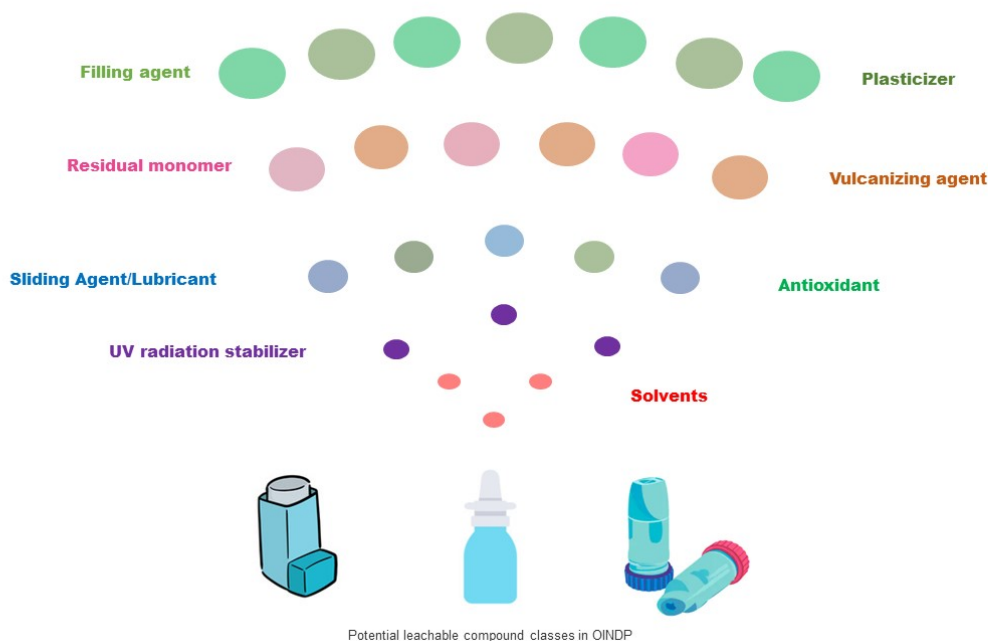


## Graphical Abstract



Leachable compounds from the packing material of orally inhaled and nasal drug products that can be hazardous to the human health.

## EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS EM MEDICAMENTOS INALADOS POR VIA ORAL E NASAL

Ângela O. Francisco<sup>1,2\*</sup>, Denise F. S. Petri<sup>2</sup>, Paulo R. H. Moreno<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> – Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., São Paulo - SP

<sup>2</sup> – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

[angela.francisco@ache.com.br](mailto:angela.francisco@ache.com.br)/[angela.francisco@usp.br](mailto:angela.francisco@usp.br)

**Resumo:** Lixiviáveis em produtos para uso inalatório nasal e oral têm sido amplamente avaliados devido à preocupação toxicológica associada à rápida absorção desta via de administração. A principal fonte de lixiviáveis nos medicamentos está relacionada aos aditivos empregados na manufatura das embalagens farmacêuticas. Para os dispositivos inalatórios de uso nasal ou oral, os principais componentes dos materiais de embalagem são polímeros, elastômeros e metais. Alguns compostos conhecidamente associados ao processo de manufatura destes dispositivos são previstos como casos especiais, sendo investigados como extraíveis e lixiviáveis nestes medicamentos. Entre estes compostos estão os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), as *N*-nitrosaminas e o 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT). Os possíveis contaminantes esperados devido ao contato prolongado entre a formulação e o material de embalagem foram classificados de acordo com a categoria do polímero ou elastômero empregado. Uma visão geral sobre as legislações e guias internacionais que tratam dos medicamentos inalados por via oral e nasal e as legislações nacionais adotadas para os aditivos serão discutidos.

**Palavras-chave:** embalagens, extraíveis, lixiviáveis, produtos uso nasal, aditivos.

### *Extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products*

**Abstract:** Leachables in orally inhaled and nasal drug products have been widely evaluated due to the toxicological concern associated with the rapid absorption of this route of administration. The main source of leachables in medicines is related to additives used in the manufacture of pharmaceutical packaging. For inhalation nasal or oral devices, the main components applied in packaging materials are polymers, elastomers, and metals. Some compounds associated with the manufacturing process of these devices are considered as “special cases” by United State Pharmacopeia, once represent high toxicological concern and have being investigated as extractable and leachable in these drugs. Such compounds are polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), *N*-nitrosamines and 2-mercaptobenzothiazole (2-MBT). The possible contaminants expected due to the prolonged contact between the formulation and the packaging material were classified according to the category of the polymer or elastomer used. An overview of regulations and international guidelines dealing with orally inhaled and nasal drug products and the national regulations applied for additives will be discussed.

**Keywords:** *packaging, extractables, leachables, OINDP, additives.*

### **Introdução**

Medicamentos utilizam um sistema de embalagem para preservar e proteger o produto após sua fabricação, durante sua distribuição, armazenamento e uso. Alguns componentes provenientes do processo de manufatura do material de embalagem podem migrar para o produto farmacêutico, formando uma classe de impurezas conhecidas como lixiviáveis.<sup>1</sup> Quando os medicamentos são administrados a um paciente durante a terapia clínica, o paciente é exposto a estas substâncias lixiviáveis, que podem afetar adversamente a adequação do medicamento ao uso pretendido, incluindo a saúde do usuário, a qualidade do medicamento, sua estabilidade e eficácia.<sup>2</sup>

Estas substâncias tornam-se mais críticas, dependendo da via de administração, forma farmacêutica e probabilidade de interação com o material de embalagem. Em medicamentos inaláveis orais e nasais a presença destas impurezas apresentam um grau de preocupação elevado, tendo em vista que o fármaco é liberado diretamente para inalação, podendo apresentar ação local ou sistêmica de rápida absorção. Muitos dos medicamentos prescritos por esta via estão associados ao uso crônico, o que expõe o paciente às impurezas por muitos anos. Portanto, a identificação e quantificação destas substâncias são importantes, bem como a especificação dos limites seguros de exposição e estabelecimento de métodos para seu controle em rotinas de qualidade, quando aplicáveis.<sup>3</sup>

Medicamentos inalados por via nasal e oral, são desenvolvidos para liberar o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) diretamente no trato respiratório ou trato nasal, para tratar uma condição destes locais ou uma doença sistêmica. Exemplos destes medicamentos incluem inaladores de dose calibrada, inaladores de pó seco, soluções/suspensões para nebulização e sprays nasais.<sup>4</sup> As embalagens utilizadas como dispositivos para esses medicamentos começaram de maneira relativamente simples, como exemplos frascos de vidros com conta-gotas de borracha para os olhos e uso nasal, que foram introduzidas nos anos 1950. Nesse período, houve um crescimento nos sistemas de administração das embalagens com o surgimento dos termoplásticos. Os primeiros termoplásticos em cena envolveram polietileno (e em menor grau poliestireno), dando início à natureza macia e flexível, em substituição aos antigos plásticos termorrígidos.<sup>5</sup> Dessa maneira, dispositivos de liberação destes medicamentos podem ser compostos de polímeros, elastômeros, metais e outros materiais. Embalagens de poliestireno, polietileno ou polipropileno ainda são

amplamente utilizadas.<sup>6</sup> Etiquetas, tintas e colas aplicadas em embalagens plásticas, que nestes casos são semipermeáveis também podem ser fontes de extraíveis orgânicos e lixiviáveis.<sup>4</sup>

A identificação dos lixiviáveis presentes numa formulação envolve um estudo de extração forçada, empregando solventes distintos, no material de embalagem. Essas substâncias que migram do material da embalagem para os solventes escolhidos, em condições previamente definidas, são os extraíveis. Os solventes apropriados devem apresentar características semelhantes à formulação do produto em estudo, podendo ser neste caso o medicamento ou o placebo, ou abranger uma ampla faixa de polaridade, pH e força iônica, considerando que esse estudo atenderá mais de uma formulação, onde a mesma embalagem é empregada. Desta forma, considera-se que os extraíveis obtidos serão os lixiviáveis em potencial. Esses compostos são as impurezas do material de embalagem, liberadas durante o prazo de validade dos medicamentos, para a formulação. Alguns desses compostos químicos são adicionados aos recipientes para fornecer propriedades específicas.<sup>7</sup>

Na literatura, encontra-se relatos de reclamações de consumidores sobre alterações na qualidade dos medicamentos devido à presença de contaminantes oriundos de lixiviação. Um desses exemplos de contaminação ocorreu em 2008 numa formulação de paracetamol, a qual foi associada à presença de 2,4,6-tribromoanisol (TBA), que causava um cheiro de mofo no produto e, em alguns casos, náusea no consumidor. O TBA é um produto de decomposição conhecido do 2,4,6-tribromofenol (TBP), um fumigante usado em paletes de transporte e armazenagem de materiais de embalagem.<sup>8</sup> Outro caso ocorreu em 1998 com o medicamento Eprex®, onde houve aumento da incidência de aplasia pura de glóbulos vermelhos em pacientes com doença renal crônica tratados com epoetinas. Após uma investigação técnica, identificou-se compostos orgânicos lixiviados de rolhas de borracha não revestidas em seringas pré-preenchidas, contendo polissorbato 80, como a causa mais provável do aumento da incidência da doença associada ao Eprex.<sup>9</sup>

Alguns desses trabalhos abordam investigações sobre lixiviação de componentes do material de embalagem farmacêuticas, como por exemplo, a interação entre o medicamento e a embalagem, com ênfase no fenômeno da migração do plastificante ftalato de di-(2-etil-hexila) (DEHP), presente em bolsas plásticas de PVC de uso parenteral contendo ciclosporina, um fármaco imunossupressor, e os aspectos toxicológicos inerentes.<sup>10</sup> Outra abordagem foi o estudo de migração e quantificação de vários aditivos em embalagens de polipropileno, co-poliéster e poli-ciclo-olefinas,<sup>11</sup> ou a análise da lixiviação do aditivo Irganox 1010, proveniente do polietileno, em medicamento oftálmico.<sup>12</sup>

Em dispositivos para uso nasal, relatos como o da migração de vanilina para o medicamento, derivada do papelão da embalagem secundária, através do recipiente semipermeável de polietileno de baixa densidade para a solução de inalação do medicamento foi abordada. A vanilina está associada com a lignina, que é o principal componente da madeira de onde o papelão é derivado. Ainda considerando estes dispositivos, há relatos de lixiviação de substâncias aromáticas polinucleares (PNA's), provenientes de componentes elastoméricos das válvulas de inaladores de dose calibrada, que contribuiu para o aprofundamento das pesquisas envolvendo materiais e processos de fabricação dessas embalagens.<sup>4</sup>

Diante destes casos históricos de migração de substâncias, alguns compostos conhecidamente associados ao processo de manufatura dos dispositivos inalatórios de uso nasal e oral, são previstos como casos especiais, sendo investigados como extraíveis e lixiviáveis nestes medicamentos. Entre estes compostos temos os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) ou aromáticos polinucleares (PNAs), as *N*-nitrosaminas e o 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT).<sup>13</sup>

Tento em vista o papel que a presença de compostos extraíveis ou lixiviáveis tem na qualidade e segurança de um medicamento, o principal objetivo desse artigo é fazer uma revisão sobre as embalagens empregadas em medicamentos inalados por via oral e nasal, compostas geralmente por polímeros e elastômeros, e os possíveis contaminantes que podem ser encontrados pelo contato prolongado com a formulação medicamentosa. Adicionalmente, será feita uma análise comparativa das legislações e guias já existentes sobre este tópico.

### **Composição das embalagens utilizadas em medicamentos inalados por via oral e nasal (OINPD) e seus aditivos**

Até o início dos anos 1970, os produtos farmacêuticos do tipo OINPD, como soluções e pós, eram embalados em vidro. O uso de elastômeros e materiais poliméricos na indústria médica reportam aos primeiros anos das próprias indústrias de borracha e plásticos. A utilidade potencial de elastômeros como componentes de embalagens foi reconhecida logo após a descoberta do processo de vulcanização. As propriedades únicas de borracha processada, incluindo elasticidade, penetrabilidade, resiliência, capacidade de agir como barreira de gás/vapor e compatibilidade química geral foram a força motriz para sua pronta adoção nas aplicações farmacêuticas do início do século 20, principalmente como tampas para frascos de vidro.<sup>4</sup>

As embalagens dos OINPD são planejadas para promover sua liberação diretamente no trato respiratório ou trato nasal, como exemplos temos inaladores de dose calibrada, inaladores de pó seco, soluções/suspensões para nebulização e sprays nasais. Os componentes dos dispositivos de liberação deste tipo de medicamento podem ser polímeros, elastômeros, metais e outros materiais.<sup>4</sup> Embalagens de poliestireno, polietileno ou polipropileno são amplamente utilizadas.<sup>6</sup> Etiquetas, tintas e colas aplicadas em embalagens plásticas, que nestes casos são semipermeáveis também podem ser fontes de extraíveis orgânicos e lixiviáveis.<sup>4</sup>

Os principais tipos de plásticos empregados na indústria farmacêutica como material de embalagem são: polietileno (PE) e polipropileno (PP), poli (tereftalato de etileno) (PET), policarbonato, poli (tetrafluoretileno) (PTFE), silicones e borracha (estireno-butadieno) (SBR), monômero de etileno propileno dieno (EPDM), butílica (isobutileno-isopreno).<sup>4</sup> Alguns aditivos são introduzidos nos polímeros para melhorar as propriedades físicas (mecânicas, térmicas etc.) e químicas da embalagem, sendo eles os antioxidantes, estabilizadores da radiação ultravioleta (UV), plastificantes, estabilizadores térmicos, lubrificantes, foto iniciadores, entre outros. Podem também estar presentes nos materiais como subproduto da síntese, por exemplo oligômeros, contaminantes aditivos, como hidrocarbonetos poliaromáticos ou aromáticos polinucleares e produtos de reação como *N*-nitrosaminas. Todas essas entidades químicas podem migrar dos componentes da embalagem para a formulação do produto.<sup>4-14,15</sup>

Na tabela 1 encontram-se listados os principais tipos de polímeros empregados nesse tipo de embalagem farmacêutica e a classificação dos aditivos, monômeros e solventes, de acordo com a Farmacopeia Americana (USP) e outras referências.

**Tabela 1.** Principais polímeros empregados em embalagens farmacêuticas para medicamentos inalados por via oral e nasal e os componentes adicionados na manufatura.<sup>4-16,17-18, 19</sup>

Polímero	Componentes	USP <sup>(1)</sup>	CAS	Função
Poliamida	Melamina	-	108-78-1	Retardante de chama
Poliamida 6	Caprolactam	SR <sup>(2)</sup>	105-60-2	Monômero
Policarbonato	Bisfenol A	SR <sup>(2)</sup>	80-05-07	Monômero residual
	Cloreto de Metileno		75-09-2	Solventes
	Tolueno		108-88-3	
	Etilbenzeno		100-41-4	
	Cloro benzeno		108-90-7	
PE/PP/ Elastômero	Chimassorb <sup>®</sup> 944	-	71878-19-8	Estabilizadores de radiação UV
	Hostanox <sup>®</sup> SE	Aditivo Plástico 8	2500-88-1	Antioxidante não fenólico
	Irganox <sup>®</sup> PS 800	Aditivo Plástico 9	123-28-4	
	Irganox <sup>®</sup> OS 802	Aditivo Plástico 10	693-36-7	
PE/PP/EVA	Hostanox <sup>®</sup> 03	Aditivo Plástico 1	32509-66-3	Antioxidantes fenólicos
	Irganox <sup>®</sup> 1330	Aditivo Plástico 3	1709-70-2	
	Irganox <sup>®</sup> 3114	Aditivo Plástico 6	27676-62-6	
	Oleamida	Aditivo Plástico 12	301-02-0	Agente deslizante
	Erucamida	Aditivo Plástico 13	112-84-5	
	BHT	SR <sup>(2)</sup>	128-37-0	Antioxidante
Ácido esteárico	SR <sup>(2)</sup>	57-11-4	Lubrificante	
PE/PP/ EVA/ Elastômero	Irgafos <sup>®</sup> 168	Aditivo Plástico 5	31570-04-4	Antioxidantes fenólicos
Elastômero	Estearato de zinco	-	557-05-01	Auxiliar de processamento
	Carbonato de cálcio	-	471-34-1	Agente de preenchimento
	Óxido de magnésio	-	1309-48-4	Neutralizadores de halogênios
	Enxofre	-	7704-34-9	Agente de vulcanização

(1) Classificação do aditivo segundo a Farmacopeia Americana (USP)

(2) Substância relacionada

**Tabela 1.** Principais polímeros empregados em embalagens farmacêuticas para medicamentos inalados por via oral e nasal e os componentes adicionados na manufatura (continuação)

Polímero	Componentes	USP <sup>(1)</sup>	CAS	Função
PE/PP/ EVA/PVC/ Elastômero	Irganox <sup>®</sup> 1076	Aditivo Plástico 4	2082-79-3	Antioxidantes fenólicos
	Irganox <sup>®</sup> 1010	Aditivo Plástico 2	6683-19-8	
Olefinas cíclicas	Tinuvin <sup>®</sup> 622	Aditivo Plástico 11	65447-77-0	Estabilizadores de radiação UV
PVC Plastificado	DEHP	Aditivo Plástico 14	117-81-7	Plastificante
	DBP		84-74-2	
	Óleo de soja epoxidado	Aditivo Plástico 15	8013-07-8	Plastificante e estabilizador
	N,N'-Etileno-bis-estearamida	-	-	
PVC	Óleo de linhaça epoxidado	Aditivo Plástico 16	8016-11-3	Estabilizado
	Mistura de Bis(iso-octil tioglicolato) de di- <i>n</i> -octilestanho e Tris(iso-octil tioglicolato) de mono- <i>n</i> -octilestanho	Aditivo Plástico 18-	26401-97-8 26401-86-5	
	Benzoil estearoilmetano	1-Phenyleicosane-1,3-dione (benzoylstearoylmethane)	58446-52-9	

(1) Classificação do aditivo segundo a Farmacopeia Americana (USP)

(2) Substância relacionada

A interação entre o medicamento e o material plástico pode também promover a perda de ingredientes da formulação devido a sua absorção pela embalagem. Um outro tipo de interação possível, refere-se à situação em que uma substância lixiviada específica e um ingrediente do produto farmacêutico interagem quimicamente, resultando na decomposição do ingrediente e/ou inativação. Tais efeitos secundários incluem lixiviados ácidos ou básicos, cujo acúmulo promove uma alteração de especificação de pH, ou lixiviável que causa a formação de material particulado, e lixiviável cujo acúmulo tem um efeito espectral adverso (por exemplo, descoloração, alta absorvância no UV).<sup>20</sup>

A maioria dos plásticos também contém impurezas, que podem ser o resultado de monômeros não polimerizados ou resíduos de materiais usados na sua fabricação.<sup>21-23</sup> Dessa maneira, os constituintes que podem ser encontrados em um material plástico podem ser classificados em 4 categorias: polímero, resíduos associados ao processo de polimerização, aditivos e qualquer substância auxiliar ao processamento (as quais são utilizadas para facilitar qualquer passo do processo).<sup>22</sup> Todas essas categorias têm a capacidade de passar dos componentes da embalagem para a formulação do produto e assim, serem consumidas pelo paciente. Desta forma, a identificação das substâncias que possam lixiviar para uma formulação de OINDP ao longo da vida útil do medicamento, a fim de determinar suas identidades e toxicidades, é muito importante para estabelecer

os limites de especificação aceitáveis e criar propostas de monitoramento através de um protocolo para o controle de qualidade.

### Casos especiais

Segundo a Farmacopeia Americana, algumas substâncias são obrigatórias de investigação como extraíveis e lixiviáveis nas embalagens de medicamentos inalados por via nasal e oral, devido à alta preocupação toxicológica associada. Estes componentes são conhecidamente empregados no processo de manufatura dos elastômeros, destacando-se os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) ou aromáticos polinucleares (PNAs), associados ao enchimento de negro de fumo. As *N*-nitrosaminas, formadas a partir de certos agentes de cura de enxofre, como tiurans, ditiocarbamatos, e o 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT), um acelerador de vulcanização, usado em certos elastômeros curados com enxofre.<sup>13</sup>

**Tabela 2.** Compostos alvos obrigatórios investigados como extraíveis e lixiviáveis em OINDP<sup>13</sup>

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs)/Aromáticos polinucleares (PNA's)	<i>N</i> -Nitrosaminas
Naftaleno	<i>N</i> -Nitrosodimetilamina (NDMA)
Acenaftileno	<i>N</i> -Nitrosodietilamina (NDEA)
Acenafteno	<i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butilamina (NDBA)
Fluoreno	<i>N</i> -Nitrosomorfolina
Fenantreno	<i>N</i> -Nitrosopiperidina (NPIP)
Antraceno	<i>N</i> -Nitrosopirrolidina (NPyR)
Fluoranteno	
Pireno	
Benzoantraceno	
Criseno	
Benzo (b) fluoranteno	
Benzo (k) fluoranteno	
Benzo (e) pireno	
Benzo (a) pireno	
Indeno (123-cd) pireno	
Dibenzo (ah) antraceno	
Benzo (ghi) perileno	

### Fontes de compostos potencialmente lixiviáveis em embalagens de medicamentos OINDP

Lixiviáveis são impurezas do material de embalagem, que irão migrar durante o prazo de validade dos medicamentos para a formulação. A velocidade e extensão dessa migração é determinada pelas propriedades do migrante do polímero, da formulação e pela temperatura. Migrantes passam através de lacunas entre moléculas de polímeros. Assim, a taxa e a extensão da migração dependem do tamanho e forma do migrante e do número de lacunas, que está relacionado com as propriedades do polímero como densidade, cristalinidade e grau de reticulação e ramificação. Importante também é a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) do polímero, que determina a flexibilidade da molécula. Acima desta temperatura as cadeias poliméricas da fase amorfa adquirem mobilidade e podem sofrer mudanças conformacionais. Abaixo da  $T_g$ , o polímero está rígido e a chance de o

migrante encontrar um espaço suficientemente grande para passar é limitada. Acima da  $T_g$  o polímero assume um estado líquido-viscoso, o que aumenta a chance de migração. Em geral, quanto menor for a  $T_g$  do polímero, maior é a taxa de migração. Independentemente da  $T_g$ , quanto maior a temperatura, maior a flexibilidade do polímero e maior a taxa de migração.<sup>23-24</sup>

O contato desses polímeros com a formulação vai depender do tipo de embalagem utilizado. Para medicamentos OINDP, existem dois tipos de sistemas de embalagens mais elaborados, com vários pontos de contato. O primeiro é denominado MDI (*Metered Dose Inhaler*), medidor de dose calibrada, os recipientes são normalmente de alumínio para conter a formulação pressurizada, o que pode causar perda do medicamento através da adsorção no recipiente e catalisar degradação química. Recipientes revestidos na parte interna podem ser usados para substituir os recipientes de alumínio. Revestimentos comuns são polímero epóxi-fenólico, politetrafluoroetileno (PTFE), copolímero de etileno propileno perfluorado (FEP), polímero de perfluoroalcoxialcano (PFA) e polietersulfona (PES). O *headspace* do contêiner é preenchido pelo vapor de propulsor, uma válvula é utilizada para medir a dose entregue ao paciente, geralmente composta de material polimérico e componentes elastoméricos para vedar a válvula junto ao recipiente atuador e bocal.<sup>4-25</sup>

O segundo é chamado de DPI (*Dry Powder Inhaler*), inalador de pó seco, que pode ter algumas variações para dose única, multidose em reservatório, multidose baseado em blister ou cartucho de uso único, geralmente de um inalador descartável. Para os inaladores de dose única, a dosagem da formulação é pré-estabelecida e embalada em uma cápsula dura. No inalador multidose, um dispositivo de unidades múltiplas contendo uma tira de blister de folha metálica é preenchida com a formulação dosada.<sup>25</sup>

Embora o DPI possa ser um sistema de embalagem mais complexo do que o MDI, o potencial para problemas de lixiviação é significativamente reduzido. Isso ocorre porque a formulação do medicamento no DPI é, por definição, um pó seco e, portanto, não contém sistemas de solvente, como os propelentes orgânicos e cossolventes na formulação MDI, que podem facilitar a lixiviação.<sup>4</sup>

Os sprays nasais e medicamentos para spray de inalação, são compostos por recipientes e tubos de plástico, com vedações elastoméricas. As formulações destes produtos são tipicamente de base aquosa e, portanto, apresentam um potencial de lixiviação reduzido em comparação com o medicamento MDI à base de solvente orgânico. As soluções e suspensões de inalação também são tipicamente de base aquosa e tipicamente embaladas em recipientes de plástico de dose unitária (por exemplo, polietileno de baixa densidade).<sup>4</sup>

Na tabela 3 estão descritas as fontes potenciais de extraíveis e lixiviáveis para os OINDP's por tipo de embalagem.



**Tabela 3.** Fontes potenciais de extraíveis e lixiviáveis de OINDP<sup>4</sup>

Fontes potenciais	MDI <sup>(1)</sup>	DPI <sup>(2)</sup>	Solução inalatória, suspensão, e sprays	Spray nasal
Componentes metálicos (MDI componentes da válvula, recipiente etc.) <ul style="list-style-type: none"> <li>Resíduos de agentes de limpeza e orgânicos de superfície</li> <li>Revestimento interno do recipiente</li> </ul>	X			
Componentes elastoméricos (anéis de vedação, selos etc.) <ul style="list-style-type: none"> <li>Antioxidantes, estabilizadores, plastificantes</li> <li>Monômeros e oligômeros</li> <li>Produtos de reação secundária do processo de cura</li> </ul>	X	X	X	X
Componentes plásticos (componentes da válvula de MDI, bocais, recipientes de plástico) <ul style="list-style-type: none"> <li>Antioxidantes, estabilizadores, plastificantes;</li> <li>Monômeros e oligômeros do material polimérico</li> </ul>	X	X	X	X
<b>Pigmentos</b> Auxiliares de processamento, como produtos químicos aplicados a superfícies de máquinas de processamento/fabricação ou diretamente para os componentes <ul style="list-style-type: none"> <li>Agentes desmoldantes</li> </ul>	X	X	X	X
<b>Lubrificantes</b> Blisters ou cápsulas contendo doses individuais de medicamento <ul style="list-style-type: none"> <li>Aditivos químicos</li> </ul>		X		
<b>Adesivos e colas</b> Rótulos, por exemplo etiquetas de papel em recipientes plásticos em solução para inalação			X	X

(1) Inalador de dose calibrada

(2) Inalador de pó seco

## Contexto regulatório

No final dos anos 1980 a indústria e os órgãos reguladores dos OINDP perceberam que os componentes do sistema de suas embalagens poderiam produzir lixiviáveis no medicamento. Ao longo da maior parte da década de 1990, os fabricantes desses medicamentos desenvolveram de forma independente protocolos para detectar, identificar e relatar lixiviáveis e extraíveis, mas não havia uma orientação regulamentar definitiva.<sup>26</sup>

Somente em 1998 o *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um guia de controle de qualidade para a indústria farmacêutica sobre medicamentos com embalagens MDI e DPI. Este guia fornece recomendações à indústria sobre o desenvolvimento e fabricação de aerossóis de inalação (MDI) e pós para inalação (DPI), de efeito local ou sistêmico. O mesmo está sendo revisado e possui nova versão, a qual ainda não está finalizada.<sup>27</sup>

Na sequência, o FDA publicou um outro guia sobre os sistemas de embalagens para medicamentos de uso humano.<sup>28</sup> Esse documento faz considerações quanto ao tipo de proteção que a embalagem precisa oferecer com base na via de administração, compatibilidade, segurança e performance. Aborda medicamentos de uso inalatório nasal e oral, mas também injetáveis, oftálmicos, tópicos e orais. Para medicamentos com menor probabilidade de interação com o material de embalagem, como por exemplo orais sólidos e líquidos, pode-se considerar como uma referência apropriada, os aditivos indiretos alimentares empregados (Tabela 4), que neste caso são aceitáveis para a avaliação dos componentes do material de embalagem.

**Tabela 4.** Código de regulamentos federais (CFR) para substâncias permitidas em contato com alimentos<sup>28</sup>

21 CFR	Descrição
Parte 174	Aditivos alimentares indiretos: Geral
Parte 175	Aditivos alimentares indiretos: adesivos e componentes de revestimentos
Parte 176	Aditivos alimentares indiretos: Componentes de Papel e papelão
Parte 177	Aditivos alimentares indiretos: polímeros
Parte 178	Aditivos alimentares indiretos: adjuvantes, auxiliares de produção e desinfetantes
Parte 180	Aditivos alimentares permitidos em alimentos ou em contato com alimentos em base provisória com estudos adicionais pendentes
Parte 182	Substâncias geralmente reconhecidas como seguras
Parte 186	Substâncias alimentares indiretas afirmadas como geralmente reconhecidas como seguras

No início dos anos 2000 a agência regulatória americana editou a normativa para documentação, fabricação e controle para os sprays nasais e solução/suspensão para inalação de efeito local ou sistêmico. Esta publicação estabelece informações para garantia da qualidade e características de desempenho destes medicamentos. A subseção III.G da normativa é o tópico que descreve as partes que compõem o sistema de embalagem: recipiente, vedação, bomba de atuação e a embalagem protetora, se aplicável, e a descrição dos aspectos importantes da formulação para obtenção de performance satisfatória do dispositivo. Menciona ainda os cuidados na seleção destas embalagens, visando minimizar ou eliminar os lixiviáveis e, quando necessário, controle no medicamento para identidade e concentração de lixiviáveis. Estes precisam ser correlacionados com o perfil de extraíveis obtidos para fins comparativos quanto ao aspecto qualitativo dos compostos e concentração. Os lixiviáveis devem ser monitorados até o prazo final de validade do medicamento. Cuidados de empacotamento como aplicação de uma embalagem protetora, para produtos em recipientes semipermeáveis, visando atenuar condições como entrada de contaminantes, perda de solvente, exposição ao oxigênio, ou lixiviação a partir de rótulos, tintas e componentes adesivos são previstos pela normativa.<sup>29</sup>

Recentemente, o IPAC-RS (*International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation and Science*), revisou os requisitos para materiais utilizados para fabricação de OINDP.<sup>30</sup> Este documento descreve quais certificados de conformidade devem ser apresentados como requisitos para que o material atenda aos padrões reconhecidos como adequados para o uso em aplicação farmacêutica, faz menção sobre a condução do estudo de extração controlada, onde é necessário prever solventes de polaridade variável como isopropanol, hexano ou heptano e água, em pH diferentes, e cita os principais protocolos adotados neste tópico como, PQRI, ELSIE, BPSA e ISO 10993-18. Este documento descreve ainda as principais técnicas analíticas a serem empregadas nos estudos, cromatografia em fase líquida e a gás acoplada à espectrometria de massas. Na cromatografia a gás a investigação de compostos voláteis é realizada por *headspace* e compostos semivoláteis pela técnica de injeção direta, os compostos não-voláteis são avaliados por cromatografia em fase líquida. Para a análise elementar, aplica-se a técnica de Plasma por Acoplamento Indutivo (ICP), quando informações da composição não forem citadas pelo fabricante das embalagens ou forem insuficientes. Inclui também as listas positivas do FDA e uma lista de substâncias de grande preocupação, as quais não devem ser usadas, a menos que justificado.<sup>30-31</sup>

Assim como nos Estados Unidos e Europa, o Brasil não possui legislações sobre aditivos permitidos específicos para embalagens farmacêuticas. As resoluções ANVISA que contêm as listas positivas de componentes, e as especificações permitidas destas substâncias que podem entrar em contato direto com alimentos são adotadas, conforme recomendação do FDA. Na sua primeira normativa consta uma lista positiva de aditivos para materiais plásticos destinados à elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos. Adicionalmente, foram inclusos os aditivos adicionados aos materiais plásticos para alcançar um efeito técnico no produto final, como por exemplo: antioxidantes, antiestáticos, espumantes, antiespumantes, agentes de cargas, modificadores de impacto, plastificantes, lubrificantes, estabilizantes, protetores UV, conservantes, endurecedores etc. Incluem-se nesta lista as substâncias utilizadas para proporcionar um meio adequado para a polimerização, por exemplo emolientes, agentes tensoativos, reguladores de pH e solventes.<sup>32</sup>

Numa segunda legislação, foi considerada uma lista positiva de monômeros, outras substâncias iniciadoras e polímeros autorizados para a elaboração destas embalagens e equipamentos plásticos, que prevê substâncias destinadas a serem submetidas a reações de polimerização, polímeros naturais ou sintéticos utilizados na fabricação de macromoléculas, substâncias utilizadas para modificar os compostos macromoleculares naturais ou sintéticos já existentes e a especificação da quantidade permitida para cada uma delas.<sup>33</sup> Recentemente foi publicada uma nova normativa que estabelece a lista positiva de aditivos destinados à elaboração de materiais plásticos e revestimentos poliméricos em contato com alimentos.<sup>34</sup> Esta legislação revoga a primeira normativa citada.<sup>32</sup>

O ICH (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano), possui o guia ICH Q3E, que irá tratar sobre a avaliação, condução dos estudos e controle de extraíveis e lixiviáveis para produtos farmacêuticos e biológicos. Este guia está em processo de desenvolvimento e ainda não foi publicado, a previsão é estar disponível para consulta pública em Janeiro de 2023.<sup>35</sup>

Em novembro de 2019, a ANVISA tornou-se membro do ICH. Desta forma, a perspectiva para condução dos estudos de Extraíveis e Lixiviáveis no Brasil é a publicação oficial do guia Q3E do ICH. Até o momento, segue-se o preconizado por grupos de trabalho como PQRI<sup>36</sup> e a farmacopeia Americana<sup>13-37,38</sup>.

## Conclusões

A interação entre os materiais que compõe a embalagem e a formulação, durante a vida útil do medicamento, pode levar ao aparecimento de impurezas denominadas lixiviáveis. Em medicamentos inaláveis orais e nasais (OINDP) a presença destas impurezas pode levar a grandes riscos para a saúde, uma vez que o medicamento, em conjunto com os lixiviáveis, é liberado diretamente no pulmão, podendo ser absorvido rapidamente tendo uma ação local ou distribuído de forma sistêmica. O tipo de formulação é o principal fator que define a migração de lixiviáveis.

Embora as embalagens do tipo DPI sejam mais complexas do que as para MDI, o potencial para problemas de lixiviação é significativamente reduzido, pois as formulações para DPI são compostas por um pó seco, as quais não empregam solventes, como os propelentes orgânicos e cossolventes utilizados nas formulações do tipo MDI. Os sprays nasais e medicamentos para spray de inalação são tipicamente de base aquosa, como as soluções e suspensões de inalação e, portanto, apresentam um potencial de lixiviação reduzido.

Os principais componentes utilizados na fabricação de embalagens em OINDP são polímeros, elastômeros e metais. Além dos resíduos de materiais da composição polimérica ou elastomérica, podem ser fonte de compostos lixiviáveis os aditivos utilizados para conferir propriedades específicas ou de proteção para o material. Para os elastômeros, e a maioria dos polímeros empregados na fabricação de embalagens para medicamentos OINDP, os principais compostos alvo foram listados com base em compêndios oficiais. Devido sua alta preocupação toxicológica, algumas substâncias, conhecidas empregadas na manufatura dessas embalagens, são tratadas como “casos especiais” na Farmacopeia Americana e devem ser investigadas obrigatoriamente como extraíveis e lixiviáveis, tais como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), as *N*-nitrosaminas e o 2-mercaptobenzotiazol.

Apenas no final dos anos 1980 que a indústria e os órgãos reguladores perceberam que os componentes do sistema de embalagens para os OINDP poderiam dar origem a lixiviáveis no medicamento. A partir de 1998 o *Food and Drug Administration* (FDA) deu início às publicações para recomendações à indústria sobre o desenvolvimento, fabricação e controle de qualidade de MDI e DPI. Em 1999 o guia sobre os sistemas de embalagens para medicamentos de uso humano foi publicado, e no início dos anos 2000 a mesma agência regulatória americana editou a normativa para documentação, fabricação e controle submetidas aos sprays nasais e solução/suspensão para inalação de efeito local ou sistêmico.

Assim como nos Estados Unidos e Europa, o Brasil não possui legislações específicas sobre aditivos permitidos para embalagens farmacêuticas, onde são utilizadas normas de embalagens alimentícias. As resoluções ANVISA contêm listas positivas de componentes que são permitidos nas embalagens que podem entrar em contato direto com alimentos, seguindo as mesmas recomendações internacionais.

A perspectiva para condução dos estudos de extraíveis e lixiviáveis no Brasil é a publicação oficial do guia do ICH Q3E que está em desenvolvimento, considerando que a ANVISA se tornou membro deste conselho em novembro de 2019. Até o momento, os estudos são conduzidos com base nos guias produzidos por grupos de trabalho como PQRI e a Farmacopeia Americana. Até a publicação do Guia, prevista para 2023, muitos estudos serão conduzidos no Brasil para definir as recomendações das substâncias lixiviáveis a serem pesquisadas nos medicamentos OINDP em

circulação no país, para elaborar uma proposta de inclusão de um capítulo específico na Farmacopeia Brasileira.

## Agradecimentos

A.O.F agradece a parceria do Aché Laboratórios Farmacêuticos Ltda. para realização do seu Mestrado Profissional.

## Referências

1. Jenke, D. et al.; *PDA J Pharm Sci and Tech* **2017**, *71*, 68.
2. Jenke, D. et al.; *PDA J Pharm Sci and Tech* (**2019**), doi:10.5731/pdajpst.2018.009761.
3. Sacha, G. et al.; *Pharm Develop and Tech* (**2010**), doi: 10.3109/10837450903511178.
4. Ball, D. et al.; *Leachables and Extractables Handbook*, 1<sup>th</sup> ed., Wiley & Sons: New Jersey, **2012**.
5. Dean, D. et al.; *Pharmaceutical Packaging Technologies*, 1<sup>th</sup> ed., Taylor & Francis: New York, **2000**.
6. Lockhart, H.; Paine, F.; *Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products*, 1<sup>th</sup> ed., Springer Science Business Media Dordrecht: New York, **1996**.
7. Martinez, V. et al.; *BioProc Int* **2017**, *15*, 7.
8. Robinson, D. *Organic Proc Res & Dev* **2010**, *14*, 1073.
9. Boven, K. et al.; *Kidney Int* **2005**, *67*, 2346.
10. Monteiro, M.; Gotardo, M.; *Revista de Ciências Farm Bas e Apl* **2005**, *26*, 9.
11. Pouech, C. et al.; *Anal Bio Chem* **2014**, *406*, 1493.
12. Sigh, G. et al.; *J Pharma and Bio Analys* **2018**, *152*, 197.
13. [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-D1C4D166-C281-45AA-893A-F324F3C79190\\_2\\_en-US](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-D1C4D166-C281-45AA-893A-F324F3C79190_2_en-US) © 2020 USPC, acessado em setembro/2020.
14. Lahimer, M. et al.; *Arabian J Chem* **2017**, *10*, 1938.
15. Li, B. et al.; *J Chromatog Sci* **2015**, *53*, 1026.
16. [https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-560BA7C5-176D-4976-8AB2-A051582B39C7\\_7\\_en-US?highlight=661.1](https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-560BA7C5-176D-4976-8AB2-A051582B39C7_7_en-US?highlight=661.1), acessado em novembro/2019.
17. Nouman, M. et al.; *Polymer Deg and Stab* **2017**, *143*, 239.
18. Suhrhoff, T. et al.; *Marin Poll Bull* (**2015**), doi.org/10.1016/j.marpolbul.2015.11.054.
19. Jenke, D. *J Liq Chrom & Rel Tech* **2003**, *26*, 2417.
20. Jenke, D. *J Pharm Sci* **2007**, *10*, 2566.
21. Carrot, M.; Davidson, G.; *Royal Soc of Chem* **1998**, *123*, 1827.
22. Aulton, M.; *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 2<sup>th</sup> ed., Artmed: Porto Alegre, **2005**.
23. Brydson, J.; *Plastic Materials*, 7<sup>th</sup> ed., Butterworth-Heinemann: Oxford, **1995**.
24. Canevarolo, S.; *Ciência dos Polímeros*, 2<sup>th</sup> ed., Artliber: São Paulo, **2002**.

25. Hou, S. et al.; *Asian J Pharm Sci* **2015**, *10*, 490.
26. Norwood, D. et al.; *Pharma Res* **2008**, *25*, 727.
27. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070573.pdf>, acessado em outubro 2020.
28. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070551.pdf>, acessado em outubro 2020.
29. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070575.pdf>, acessado em outubro 2020.
30. [https://ad5a4c28-0460-4e72-b7af-0f1ef44f9e41.filesusr.com/ugd/932589\\_4ddd4088c47d472c866194b64ddafa82.pdf](https://ad5a4c28-0460-4e72-b7af-0f1ef44f9e41.filesusr.com/ugd/932589_4ddd4088c47d472c866194b64ddafa82.pdf), acessado em outubro 2020.
31. <https://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table>, acessado em outubro 2020.
32. [http://file.abiplast.org.br/download/2017/Res-RDC-17\\_17marco2008.pdf](http://file.abiplast.org.br/download/2017/Res-RDC-17_17marco2008.pdf), acessado em novembro 2019.
33. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-56-de-16-de-novembro-de-2012.pdf/view>, acessado em novembro 2019.
34. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-326-de-3-de-dezembro-de-2019-231272617>, acessado em setembro 2020.
35. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q3E\\_Business\\_Plan\\_2020\\_0710.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3E_Business_Plan_2020_0710.pdf)
36. <https://pqri.org/leachables-and-extractables>, acessado em outubro 2020
37. [https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-5B829ECA-165E-46C5-A244-3FF958BBC190\\_2\\_en-US?highlight=1663](https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-5B829ECA-165E-46C5-A244-3FF958BBC190_2_en-US?highlight=1663)© 2019 USPC, acessado em outubro 2019.
38. [https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-080B9CD2-A445-44A2-A529-2CC7F86BCC64\\_1\\_en-US?highlight=1664](https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-080B9CD2-A445-44A2-A529-2CC7F86BCC64_1_en-US?highlight=1664)© 2019 USPC, acessado em outubro 2019.