



**Universidade Federal de Ouro Preto**  
**Escola de Farmácia**



**Utilização dos blísteres como embalagem primária em medicamentos  
industrializados**

Paula Rodrigues Martins

Ouro Preto  
2023

Paula Rodrigues Martins

**Utilização dos blísteres como embalagem primária em medicamentos industrializados**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

Ouro Preto  
2023

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

M386u Martins, Paula Rodrigues.

Utilização dos blísteres como embalagem primária em medicamentos industrializados. [manuscrito] / Paula Rodrigues Martins. - 2023. 47 f.: il.: color., tab.. + Quadro.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Indústria farmacêutica. 2. Embalagem de Medicamentos. 3. Estabilidade de Medicamentos. I. Luís Morais Ruela, André. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.014.4



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Paula Rodrigues Martins**

### **Utilização dos blísteres como embalagem primária em medicamentos industrializados**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 12 de abril de 2023

#### Membros da banca

Doutor - André Luís Morais Ruela  
Mestranda PPG CiPharma - Lorena Kelly Santiago Ramos - Universidade Federal de Ouro Preto  
Mestranda PPG CiPharma - Tereza Gabriela Ferreira Gomides - Universidade Federal de Ouro Preto

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 18/04/2023



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/04/2023, às 14:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0511536** e o código CRC **74F9E316**.

## RESUMO

O blíster é um tipo de embalagem primária utilizada para acondicionar medicamentos, principalmente comprimidos, sendo amplamente utilizado em todo o mundo. No Brasil, atualmente é a embalagem primária mais empregada na indústria farmacêutica. Este trabalho visa realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a utilização dos blísteres como material de acondicionamento primário de medicamentos produzidos industrialmente como formas farmacêuticas sólidas. Foram incluídos nesta revisão tópicos como história do desenvolvimento, diferentes materiais usados nas composições dos blísteres, desvios de qualidade, descarte e reutilização dos blísteres. Uma análise comparativa das embalagens primárias utilizadas nos comprimidos de captopril e metformina com registro ativo no Brasil foi realizada como um exemplo prático da aplicação destes materiais de embalagem. Para isso, elaborou-se esta revisão narrativa, a partir de pesquisas em bancos de dados, buscando trabalhos científicos nas seguintes plataformas: *Science Direct* e Google Acadêmico. Os descritores de busca usados no *Science Direct* foram “blíster + package”, limitando a pesquisa somente aos artigos de revisão “Review articles”, em língua inglesa. No Google Acadêmico, buscou-se a combinação das palavras “blíster + embalagem + primária”, selecionando trabalhos em língua inglesa e portuguesa. Foram utilizados onze artigos científicos, um livro, sete páginas eletrônicas e onze trabalhos de conclusão de curso de pós-graduação. A partir das pesquisas realizadas, constatou-se que os blísteres constituídos de PVC ou PVDC em alumínio são amplamente utilizados como embalagem primária de comprimidos. O PVDC é um material que proporciona maior resistência e estabilidade para o medicamento acondicionado e reduz a permeabilidade ao oxigênio e a umidade comparado ao PVC, entretanto, o blíster de PVDC apresenta maior custo que o PVC. A seleção da embalagem contribui para assegurar a estabilidade do medicamento a longo prazo, auxiliando por exemplo na redução da formação de produtos de degradação.

Palavras-chave: Blíster. Embalagem primária. Estabilidade. PVC. PVDC. Indústria Farmacêutica.

## ABSTRACT

Blister packaging is a type of primary packaging used to store drug products, mainly tablets, and it has been widely used globally. In Brazil, it is currently the most used primary packaging in the pharmaceutical industry. A narrative review was elaborated in this work, discussing the use of blisters as primary packaging materials for solid dosage forms industrially manufactured, on large scale. Topics such as development history, different materials used in blister packaging composition, quality deviations, discard and reuse of blister packs were included in this review. A comparative analysis of the primary packaging used in captopril and metformin tablets registered in Brazil was carried out as a practical example of the application of these packaging materials. For this, this narrative review was elaborated, based on searches in databases, searching for scientific works on the following platforms: Science Direct and Google Scholar. The search descriptors used in Science Direct were “blister + package”, limiting the search only to review scientific works as “Review articles”, in the English language. In Google Scholar, we searched for the combination of the words “blister + packaging + primary”, selecting works in English and Portuguese. Eleven scientific articles, one book, seven electronic pages, and eleven postgraduate course completion papers were used. After reviewing the selected scientific works, it was found that blisters made of PVC or PVDC in aluminum are widely used as primary packaging for tablets. PVDC is a material that provides larger resistance and stability to packaged medicine than PVC, also reducing permeability to oxygen and moisture compared to PVC. However, PVDC has a higher cost than PVC. The selection of packaging contributes to ensuring the long-term stability of the medicine, aiding, for example, to reduce the formation of the degradation products.

Keywords: Blister pack. Primary packaging. Stability. PVC. PVDC. Pharmaceutical Industry.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do cloreto de polivinila.....	17
Figura 2 - Estrutura química do policloreto de vinila cristal .....	17
Figura 3 - Partes do blíster .....	28
Figura 4 - Estrutura química do captopril .....	36
Figura 5 - Estrutura química da metformina .....	40

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tipos de desvios de qualidade de medicamento mais comuns encontrados em blíster, cápsulas e comprimidos .....	29
Quadro 2 - Classificação de risco sanitário .....	30
Quadro 3 - Lotes experimentais de embalagem.....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros do estudo acelerado e longa duração para comprimidos de captopril.....	37
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPFs	Boas Práticas de Fabricação
DQM	Desvios de Qualidade de Medicamento
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
IFAs	Insumos Farmacêuticos Ativos
NDMA	N-nitrosodimetilamina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Policarbonato
PE	Polietileno
PEAD	PE de Alta Densidade
PEBD	PE de Baixa Densidade
PELBD	PE Linear de Baixa Densidade
PEMD	PE de Densidade Média
PP	Polipropileno
PTP	<i>Push-through pack</i>
PVC	Policloreto de Vinila
PVDC	Policloreto de Vinila Cristal
RE	Resolução Específica
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
VIGIPÓS	Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
1.1 OBJETIVO .....	10
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
2.1 COLETA DE DADOS .....	12
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
3.1 HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO DOS BLÍSTERES.....	14
3.2 BLÍSTERES: MATERIAL E ESTABILIDADE.....	15
3.2.1 Composição dos blísteres atualmente empregados .....	16
3.2.2 Estabilidade dos medicamentos e fatores que a influenciam.....	19
3.3 PRINCIPAIS DESVIOS DE QUALIDADE NOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS ACONDICIONADOS EM BLÍSTERES .....	27
3.4 DESCARTE CORRETO DE BLÍSTER E POSSÍVEL REUTILIZAÇÃO .....	31
3.5 EFEITO DAS EMBALAGENS PRIMÁRIAS NA ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL E METFORMINA .....	34
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As indústrias farmacêuticas no mercado global e no Brasil estão em constante crescimento. Em 2013, o Brasil ocupava a 8ª posição no ranking mundial das indústrias farmacêuticas e a perspectiva é que até o final de 2023, o Brasil se torne o quinto país no ranking mundial das indústrias farmacêuticas. Uma recente projeção anual prevê um crescimento de 10,5% na indústria brasileira. (PEREIRA; FERREIRA, 2016; MONTESINO, 2022)

Dentre as embalagens utilizadas para armazenar os medicamentos, se destaca a embalagem primária do tipo blíster, que é a mais usada no Brasil. Este tipo de embalagem apresenta vantagens como boa vedação, controle diário da dose, facilidade de transporte e possibilidade de impressão de informações na própria embalagem, como número de lote e prazo de validade. Os blísteres foram introduzidos no mercado na década de 1960, como resultado de uma busca de novas alternativas de embalagem mais funcionais e atrativas, como alternativa aos frascos de vidros. No ano de 2013, o Brasil possuía 13 dos 20 medicamentos mais vendidos na forma de comprimidos e todos usando embalagem primária do tipo blíster (OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021; MONTESINO, 2022).

A crescente utilização deste tipo de embalagem primária também chama atenção para o aspecto da sustentabilidade, uma vez que se trata de uma enorme quantidade de material não biodegradável e não renovável no meio ambiente, que precisa ser descartado e que deve ser reaproveitado de forma correta para que danos ambientais sejam minimizados. Existem formas de reciclar o material para formação de novos produtos, como exemplo a produção de telhas, porém no Brasil isto ainda está em desenvolvimento, pois a maioria dos resíduos gerados é destinada à incineração (OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021; OLIVEIRA, 2021).

Os blísteres são constituídos por uma camada de plástico termomoldável e uma camada de filme selante superior que pode ser plástico, papel e/ou alumínio, que são unidas geralmente por meio do processo de vedação térmica. Nos últimos anos, o plástico tem se tornado o material de maior uso no acondicionamento e podem ser constituídos de polímeros como policloreto de vinila ou cloreto de polivinila (PVC), policloreto de vinila cristal (PVDC), polietileno (PE). Os blísteres ainda podem ser formados por duas camadas de alumínio, em que as bolsas que acomodam os medicamentos são feitas por alongamento a frio (AMARAL; RODRIGUES; GOULART,

2012; CARARINE, 2016; PEREIRA; FERREIRA, 2016).

A escolha da embalagem primária influencia diretamente na estabilidade e prazo de validade do medicamento. Fatores extrínsecos, como temperatura e umidade, e fatores intrínsecos, como oxidação e hidrólise do fármaco, também são responsáveis por alterar a estabilidade dos medicamentos acondicionados na embalagem primária. Porém, mudanças na estabilidade podem alterar as características organolépticas do produto e levar à perda parcial ou total da atividade farmacológica e ainda gerar formação de produtos de degradação, que podem ser potencialmente tóxicos aos pacientes (SANT'ANNA, 2013; PAIVA, 2016; BARROS, 2019).

Sendo assim, considerando a larga utilização dos blísteres como embalagem primária e sua relevância para as indústrias e para o consumidor, o presente estudo consiste em uma revisão de literatura narrativa, reunindo informações acerca da utilização dos blísteres para medicamentos industrializados em formas sólidas de uso oral. Este trabalho inclui aspectos relacionados à segurança e estabilidade dos medicamentos relacionados à embalagem primária, e aspectos sobre a composição e reciclagem dos materiais de embalagem do tipo blíster. Finalmente, aborda uma discussão sobre os blísteres usados em comprimidos de metformina e captopril como um exemplo prático da importância da embalagem primária para garantir a estabilidade durante o prazo de validade destes medicamentos industrializados.

## 1.1 OBJETIVO

Elaborar uma revisão narrativa de literatura acerca da utilização dos blísteres como material de acondicionamento primário de medicamentos, produzidos industrialmente como formas farmacêuticas sólidas.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar o histórico do uso dos blísteres como material de acondicionamento primário de formas farmacêuticas sólidas;
- Comparar as diferentes composições de blísteres atualmente usados, incluindo as vantagens e desvantagens em termos de estabilidade dos medicamentos;
- Abordar os principais desvios de qualidade detectados nas formas

farmacêuticas sólidas acondicionadas em blíster;

- Analisar o meio de descarte do blíster e sua possível reutilização;
- Analisar comparativamente as embalagens primárias do tipo blíster de comprimidos de cloridrato de metformina e captopril fabricados por indústrias nacionais.

## 2 METODOLOGIA

O trabalho foi elaborado a partir de uma revisão narrativa de literatura, buscando estudos sobre o emprego dos blísteres no acondicionamento primário dos medicamentos, especificamente as formas farmacêuticas sólidas do tipo comprimidos, produzidas em escala industrial.

Para tal propósito, realizaram-se pesquisas bibliográficas a partir de trabalhos publicados, incluindo onze artigos científicos, um livro, sete páginas eletrônicas e onze trabalhos de conclusão de curso de pós-graduação. Para realizar o levantamento de dados foram usados as bases de dados *Science Direct* e Google Acadêmico. As palavras-chave, em língua inglesa, pesquisadas nos mecanismos de busca no *Science Direct* foram “*blister + package*”, limitando a pesquisa somente aos artigos de revisão *Review articles*. No Google Acadêmico, buscou-se a combinação das palavras “blíster + embalagem + primária”, selecionando trabalhos em língua inglesa e portuguesa.

Após a pesquisa inicial, selecionaram-se os fármacos captopril e cloridrato de metformina para uma pesquisa avançada sobre as embalagens dos medicamentos comercializados no Brasil na forma farmacêutica comprimidos. Para isso, realizaram-se pesquisas na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), analisando as embalagens primárias dos medicamentos registrados no Brasil, na forma farmacêutica comprimidos, contendo estes dois ativos. Esta pesquisa permitiu comparar as embalagens primárias usadas por diferentes empresas farmacêuticas, discutindo possíveis impactos da embalagem primária na estabilidade e prazo de validade destes medicamentos.

### 2.1 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada em 26 de outubro de 2022, a partir da seleção dos materiais bibliográficos no *Science Direct* e Google Acadêmico. Para fazer esta seleção, o conteúdo foi analisado seletivamente, após leitura e análise crítica dos dados, verificou-se a pertinência quanto aos objetivos delineados. Sucedeu-se com a extração dos dados para redação da revisão narrativa.

A análise comparativa das embalagens dos medicamentos do tipo comprimido

de cloridrato de metformina e comprimido de captopril foi realizada após a coleta de dados na página eletrônica da Anvisa, na seção Medicamentos - Consultas – ANVISA, em 26 de outubro de 2022. Os dados foram extraídos em planilhas no formato Microsoft Excel, delimitando somente medicamentos monodroga e com registro ativo no Brasil. Os dados do tipo de medicamento (genérico, similar ou referência) e tipo de embalagem primária foram analisados.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão dos dados coletados para elaboração desta revisão de literatura narrativa estão descritos a seguir.

#### 3.1 HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO DOS *BLISTERES*

A palavra blíster é proveniente do inglês “*blister*” e significa bolha, sendo constituída basicamente por uma bandeja moldada, constituída de papel cartão, alumínio ou plástico, com cavidades (bolhas) onde se armazena a forma farmacêutica. Este tipo de embalagem é coberto por material laminado que é selado sobre a base, feito para ser rompido no momento de retirada da dose individual do medicamento. Assim como as outras embalagens primárias, o blíster está em contato direto com o produto acabado, fornecendo uma barreira de proteção inicial. Possui grande importância, pois eventuais problemas na sua produção podem influenciar diretamente na qualidade do produto farmacêutico que está ali acondicionado, afetando principalmente a estabilidade e prazo de validade do produto (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; SILVA, 2021).

No início da década de 1960, as empresas farmacêuticas estavam iniciando um período de crescimento considerável e desenvolvendo *marketing*, força comercial e lançando novos produtos. Os medicamentos orais sólidos geralmente eram armazenados em certos padrões de embalagem como caixa deslizante, tubos de alumínio ou vidro, pequenos frascos de vidro e embalagens de tiras, sendo bem menos atrativos que as embalagens de alimentos ou mercados consumidores na época (MONTESINO, 2022).

Nos Estados Unidos, no ano de 1960, foi divulgado o primeiro contraceptivo oral conhecido como Enovid-10, na forma farmacêutica comprimidos, embalado em frascos de vidros e chegou a ser consumido por 6,5 milhões de americanas em cinco anos após o seu lançamento. A partir disso, as empresas farmacêuticas iniciaram uma busca intensa por uma nova embalagem para comprimidos, além dos frascos de vidro, de modo que atendessem à conformidade do medicamento. Deste interesse, viabilizou-se o desenvolvimento das embalagens do tipo blísteres (MONTESINO, 2022).

As primeiras máquinas de blísteres para uso farmacêutico foram desenvolvidas

na Alemanha. As indicações são de que a máquina VA1 da empresa alemã HASSIA foi a primeira, embora o fundador Karl Klein não tenha obtido uma patente para sua máquina, que inicialmente produzia um *blíster* destacável para MELABON, uma cápsula oblata. A máquina usava placas para gerar o pré-aquecimento do filme formador e para a seção de vedação. As teias de conformação e cobertura se intervalavam na máquina e eram finalizadas pela seção de vedação. Inicialmente utilizavam um sistema de laque conhecido como *peel-off*, diferente de hoje, que a preferência é a folha de alumínio *push-through pack* (PTP). A VA1 usava pressão de ar positiva para formar o bolso ou cavidade nos blísteres (MONTESINO, 2022).

Além da capacidade de vedação do blíster ser superior à dos frascos produzidos em vidro e plástico, o objetivo da introdução da tecnologia do blíster foi principalmente oferecer aos pacientes um maior controle diário do medicamento a ser tomado. Logo, permitiu fornecer a dose unitária, ao mesmo tempo que as outras doses permaneciam protegidas do ambiente externo e de possíveis adversidades. A indústria farmacêutica reconheceu ainda outras vantagens no emprego dos blísteres, como a boa aparência, facilidade de identificação de violação, elevada hermeticidade, facilidade de transporte, baixos volumes de estoque, redução de acidentes com embalagens de vidro, facilidade de manuseio e possibilidade de impressão das informações (validade, lote e posologia etc.) diretamente na face metálica do blíster (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021).

Todas essas características atribuídas ao blíster contribuíram para sua larga utilização, sendo que no mercado europeu, 85% dos medicamentos sólidos são comercializados em blíster. No Brasil, o blíster ocupa o primeiro lugar na escolha das embalagens primárias, seguido pelos frascos de plástico soprado, ampolas e frascos de vidro. Já nos Estados Unidos, a utilização do blíster como forma de embalagem farmacêutica acompanhou o avanço da indústria e apresenta um crescimento constante desde o início da sua utilização. Mundialmente, as embalagens farmacêuticas do tipo blíster tiveram um valor de mercado de US\$ 5,48 bilhões, em 2016, e devem chegar a US\$ 7,6 bilhões até 2026. (PEREIRA; FERREIRA, 2016).

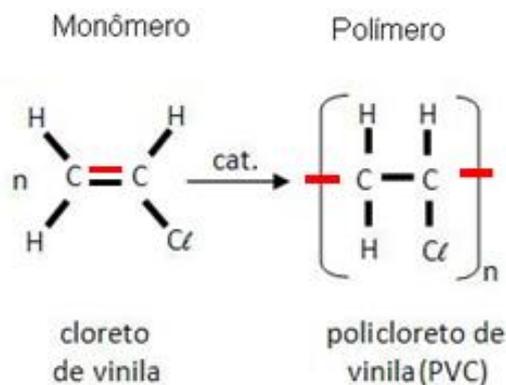
### **3.2 BLÍSTERES: MATERIAL E ESTABILIDADE**

### 3.2.1 Composição dos blísteres atualmente empregados

Os blísteres podem ser diferenciados em dois tipos básicos, de acordo com a tecnologia empregada na produção. A primeira tecnologia de produção dos blísteres é conhecido como termomoldagem, em que uma camada de plástico termomoldável é aquecida para se tornar maleável e passa por um molde, a fim de adquirir o formato desejado. O verso (parte posterior do blíster) é composto por um filme selante superior, que pode ser de plástico ou uma combinação de diferentes materiais (plástico, papel e/ou alumínio), com objetivo de fornecer uma dureza e flexão ideais para o material. O filme superior ou verso ainda recebe uma cobertura de tinta de impressão contendo informações da embalagem e conferindo aspecto gráfico e estético ao produto. A camada moldável representa de 80 a 85% do peso total da embalagem e o filme superior corresponde de 15 a 20%. Além destas duas partes, o blíster passa pelo revestimento de vedação térmica, que fornece a junção entre as duas camadas. A vedação térmica é realizada após o envase com os produtos, por exemplo, comprimidos e cápsulas. O outro tipo de blíster é composto por alumínio em ambas as camadas, em que os bolsos que acomodam a forma farmacêutica são formados por alongamento a frio, por meio da compressão com um plugue de máquinas, definido como moldagem a frio (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; PEREIRA; FERREIRA, 2016; OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021).

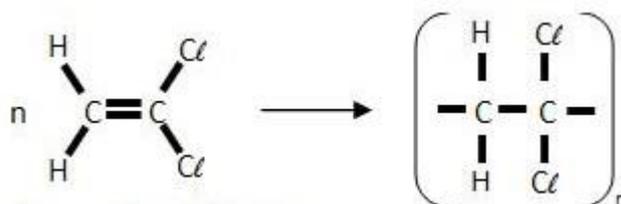
A composição dos materiais termomoldáveis usadas hoje é diversa e deve ser escolhida de acordo com a formulação trabalhada, assim como os princípios ativos presentes e a apresentação do produto, levando em conta também os critérios econômicos. Existem materiais que proporcionam barreiras média e alta contra umidade e gases (principalmente oxigênio), e ainda com proteção contra luz, variando de acordo com a combinação de composições. Nos últimos anos, o plástico (resinas termoplásticas) tem se tornado o material de maior uso no acondicionamento de comprimidos. Os materiais plásticos são constituídos de polímeros como policloreto de vinila ou cloreto de polivinila (PVC) (Figura 1), policloreto de vinila cristal (PVDC) e polietileno (PE) (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; CARARINE, 2016).

Figura 1 - Estrutura química do cloreto de polivinila



Fonte: FOGAÇA, 2023.

Figura 2 - Estrutura química do policloreto de vinila cristal



Fonte: PALHA; TURCATTI; SANTOS, 2014.

O PVC é o material mais usado na embalagem farmacêutica do tipo blíster, representando 80% dos casos, e com menor custo no mercado. Diferente dos outros materiais plásticos, sua principal matéria-prima deriva de um recurso natural, o sal marinho, e não o petróleo. Em sua estrutura química, o cloro provém do sal comum. O etileno possui origem do petróleo e reage com o cloreto de sódio (NaCl) para obtenção do PVC. Ele apresenta moldabilidade que depende dos aditivos em sua formulação, obtendo um material mais rígido ou mais flexível (PEREIRA; FERREIRA, 2016).

O PVC é considerado um polímero amorfo ou de baixa cristalinidade, apresentando-se transparente e com facilidade na coloração ou tingimento. Apresenta baixa permeabilidade à óleos, gorduras e substâncias aromáticas e baixo índice de permeabilidade à umidade do ar. Porém, dentre todos os materiais, o PVC é o que proporciona menor barreira de proteção à temperatura e ao impacto. Esta característica está relacionada à integridade da selagem, à formulação do produto e à escolha da espessura do filme, que geralmente as indústrias utilizam na faixa de 0,2mm à 0,8mm. Ele pode ser combinado com outros materiais, como PVDC ou

policlorotrifluoroetileno (conhecido como Aclar<sup>®</sup>), para proporcionar uma barreira mais efetiva para proteção de formulações de medicamentos mais instáveis. Entretanto, o PVC tem sido criticado por questões ambientais e toxicológicas após seu descarte, uma vez que libera toxinas durante a sua combustão (emissão de hidrocloreto e dioxinas altamente tóxicas) (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; BARROS, 2019; OLIVEIRA, 2021).

O PVDC é um polímero sintético produzido pela polimerização do cloreto de vinilideno, sendo este um monômero que apresenta um átomo a mais de cloro na sua composição em relação ao cloreto de vinila. Possui natureza cristalina e pode ser quebradiço e exigir mais cuidados no armazenamento quando exposto a certos níveis de raios UV. Devido à sua baixa permeabilidade ao vapor de água e gases, é ideal para ser utilizado tanto em embalagens de alimentos quanto de medicamentos, como no caso dos blísteres. Possui alta resistência mecânica, resistência a óleos e gorduras, estabilidade dimensional, boas propriedades ópticas, de encolhimento e de termoformação. Entretanto, não é recomendado apenas o uso do PVDC devido ao seu alto custo e propriedades mecânicas pobres. Sua vantagem está na associação com outros materiais plásticos, como por exemplo, quando está associado com o PVC, reduzindo de cinco a dez vezes a permeabilidade ao oxigênio e a umidade do PVC e ainda mantendo certo nível de flexibilidade (PAIVA, 2016; BARROS, 2019; OLIVEIRA, 2021).

O polietileno (PE) é um polímero termoplástico atóxico, parcialmente cristalino e de baixo custo. É um material facilmente processado, produzido sob altas pressões e temperaturas. Basicamente, sua cadeia é formada por um par de carbonos ligada covalentemente a átomos de hidrogênio, se diferenciando do PVC que apresenta um átomo de cloro na ligação do quarto hidrogênio. Suas propriedades físicas variam em função da presença de uma fase amorfa no material polimérico, que influencia aumentando a sua flexibilidade e elasticidade, e de uma fase cristalina, que torna o material mecanicamente mais resistente. De acordo com a densidade do material (grau de ramificação) pode ser classificado em quatro grupos principais: PE de alta densidade (PEAD), PE de densidade média (PEMD), PE de baixa densidade (PEBD) e PE linear de baixa densidade (PELBD) (BARROS, 2019; OLIVEIRA, 2021).

A embalagem do tipo blíster baseada em PEBD é caracterizada por ser uma mistura de longas cadeias principais de tamanhos diversos. Também há ramificações primárias e secundárias presentes, de comprimentos variados. O tamanho das

ramificações é diretamente proporcional à resistência a impactos e boa processabilidade. O PEBD tem baixa permeabilidade à água e auxilia no aumento da espessura do filme plástico nos blísteres, melhorando a barreira contra o vapor de água ou oxigênio, uma vez que aplicado sozinho não apresenta bons resultados nestes aspectos (OLIVEIRA, 2021).

O alumínio é o elemento metálico encontrado em maior quantidade no mundo. Este metal não pode ser encontrado em sua forma metálica na natureza, existindo em combinação com outros elementos. Algumas características contribuem para que o alumínio seja o material mais utilizado na base do blíster de formação, como leveza, facilidade na moldagem, impermeabilidade a vapor de água e gases, excelente barreira a luz, alta condutibilidade elétrica, resistência à corrosão e não formar produtos tóxicos. Além disso, ele atua em diferentes temperaturas de vedação na operação de selagem a quente e a frio. O sistema de fechamento pode ser feito com laminados grossos ou finos de acordo com a embalagem a ser trabalhada. Para utilização em blíster, o alumínio deve ser recozido e ser isento de microrganismos e de óleo, de modo que a selagem não seja prejudicada durante a adesão do termo selante (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; OLIVEIRA, 2021).

O material alumínio/alumínio (Alu/Alu) é a embalagem blíster composta por duas camadas do mesmo material, o alumínio. Sua composição oferece a melhor barreira contra a umidade, gases de oxigênio e luz em comparação a todas outras embalagens. Este tipo de embalagem é preferencialmente utilizado para produtos mais sensíveis à umidade, luz e oxigênio. Porém, como desvantagem apresenta um custo mais elevado que os polímeros plásticos (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; PAIVA, 2016).

A moldagem do Alu/Alu é realizada a frio, por meio de um molde que simula a cavidade da bolha, onde se acondiciona a forma farmacêutica. A produção destes blísteres proporciona um aumento significativo no seu tamanho e diminui seu rendimento em máquina comparado aos outros materiais de natureza polimérica. Como a distribuição do alumínio pelo blíster não é feita de forma homogênea, ao aumentar a profundidade da bolha, a espessura do material diminui, viabilizando a penetração de umidade no blíster (CARARINE, 2016; BARROS, 2019).

### **3.2.2 Estabilidade dos medicamentos e fatores que a influenciam**

A estabilidade farmacêutica é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a capacidade de um produto manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo seu prazo de validade. O prazo de validade é definido como o período de tempo entre a fabricação do produto farmacêutico até um tempo que a sua potência não seja inferior aos limites especificados. A estabilidade é avaliada por meio de testes que incluem estudos físicos, químicos e microbiológicos, visando fornecer evidências que atestem a qualidade do produto farmacêutico ao longo do tempo. Estes estudos seguem o Guia para Realização de Estudo de Estabilidade, publicado na Resolução Específica (RE) nº 318, de 06 de novembro de 2019 (STINGHEL, 2014; PAIVA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A estabilidade de um medicamento é um fator de grande relevância e, dentre diversos fatores, depende também do material de embalagem, tecnicamente selecionado para a partir de critérios científicos de modo a acomodar cada produto, garantindo o prazo de validade desde a sua saída da indústria farmacêutica produtora até a chegada ao consumidor final. Logo, a estabilidade também é influenciada por toda a cadeia de distribuição e armazenagens intermediárias. Outros fatores relacionados ao produto interferem na estabilidade dos produtos farmacêuticos como propriedades físicas e químicas dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e dos excipientes farmacêuticos. Ou seja, o tipo de forma farmacêutica e sua composição, bem como processo de fabricação afetam criticamente a estabilidade do medicamento. Também existem os fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, com efeitos variáveis a depender de cada medicamento (SANT'ANNA, 2013; PAIVA, 2016).

As alterações que impactam na estabilidade dos medicamentos dependem de vários fatores, conforme discutido anteriormente, podendo ocorrer em velocidades variadas. Estas alterações podem interferir nas propriedades organolépticas do medicamento e alterar a sua composição química, levando à perda parcial ou total de sua atividade e, ainda, levar à formação de produtos de degradação, alguns deles oferecendo risco relativo à toxicidade (SANT'ANNA, 2013).

A determinação dos produtos de degradação é realizada usando metodologias analíticas padronizadas, incluindo a determinação do teor, impurezas e produtos de degradação. São identificados produtos de degradação conhecidos e desconhecidos em picos cromatográficos. A natureza do produto de degradação é um fator limitante

para o prazo de validade do produto, uma vez alguns podem ser tóxicos e causar danos aos pacientes. Por exemplo, as nitrosaminas são compostos comumente encontrados na água, em alimentos defumados e grelhados, laticínios e vegetais. A exposição a esses compostos não deve passar dos níveis aceitáveis e nem deve ocorrer por longos períodos, pois são potencialmente cancerígenos. Em 2018, a Agência Regulatória da Alemanha e a Agência de Medicamentos Europeia suspenderam as vendas de genéricos do medicamento valsartana, indicados para o tratamento de hipertensão arterial. Uma verificação de mudanças no processo de produção do IFA da valsartana confirmou a formação da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) em lotes que haviam sido produzidos por uma empresa chinesa. A NDMA é altamente tóxica, principalmente para o fígado, reconhecida como carcinogênica e classificada pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer como provável agente carcinogênico para humano. Observa-se desde então o aparecimento de relatos de que outros insumos farmacêuticos ativos de outras classes terapêuticas também são precursores conhecidos ou suspeitos de conterem NDMA e outras nitrosaminas potencialmente carcinogênicas. No Brasil, a Anvisa recolheu mais de 200 lotes de medicamentos da classe das “sartanas” (antagonistas do receptor da angiotensina II), além de suspender a fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso dos IFAs com suspeita de contaminação (BARROS, 2019; ANVISA, 2022).

Os fatores extrínsecos que afetam a estabilidade dos medicamentos são aqueles que não fazem parte da composição do produto e causam degradações físicas e químicas. Estão relacionados às condições externas ou ambientais, como luz, ar e umidade (SANT’ANNA, 2013). São eles:

- Temperatura: é o fator ambiental mais importante, envolvido na velocidade das reações de degradação de produtos farmacêuticos. Muitas reações químicas dependem de energia e, por isso, o aumento de temperatura pode catalisar reações de oxidação, hidrólise, descarboxilação, entre outras. A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento. Por exemplo, definir o acondicionamento do produto acabado à temperatura ambiente, sob refrigeração ou congelamento. O aumento da temperatura tem influência direta na estabilidade física de muitas formas farmacêuticas, causando modificações reológicas em semissólidos e

suspensões, alterações geométricas geralmente em sólidos e favorecendo evaporação em formulações contendo água. Por isso, os estudos de estabilidade acelerada são importantes, sendo conduzidos sob elevada temperatura, acelerando a velocidade da degradação ou alterações físicas. É importante destacar que o calor não altera mecanismos de reações de degradação de fármacos (SANT'ANNA, 2013; STINGHEL, 2014);

- Umidade: é um dos mais importantes fatores que promovem alterações em medicamentos. Afeta tanto o produto acabado contendo IFAs higroscópicos, sensíveis às alterações relacionadas ao aumento da umidade relativa do ar, quanto produtos contendo IFAs não higroscópicos, especialmente quando associada à temperatura. A umidade pode promover reações de hidrólise e afetar a cinética das reações de degradação de fármacos, sendo estas catalisadas pelas moléculas de água por duas vias: na primeira, a água pode participar do processo de degradação química como um reagente, induzindo a hidrólise, isomerização ou outras reações químicas entre as moléculas. A velocidade de degradação torna-se diretamente proporcional à concentração da água. Na segunda, a água pode ser adsorvida na superfície do produto e formar uma camada de hidratação na qual a substância é dissolvida e/ou degradada, afetando a reatividade do produto por alterar seu estado físico, influenciando indiretamente na degradação do produto. O fator umidade pode ter sua ação reduzida com a utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachês com dessecante, geralmente contendo sílicas, ao material de acondicionamento (SANT'ANNA, 2013; STINGHEL, 2014);
- Luz: as moléculas capazes de absorverem comprimentos de onda da luz relacionadas à luz solar ou artificial podem sofrer degradação induzida pela luz (fotólise). Geralmente, comprimentos de onda na faixa espectral de 300-400 nm tendem a ser os mais prejudiciais. Quanto menor o comprimento de onda da radiação, mais energia é absorvida por mole de reagente. As reações de degradação podem promover a instabilidade farmacêutica, promovendo oxirredução, rearranjo dos anéis, polimerização, ruptura de ligações, isomerização e racemização. A

forma mais comum de uma decomposição oxidativa nas preparações farmacêuticas é a auto oxidação, que envolve radicais livres em uma reação em cadeia. A utilização de embalagens resistentes à luz (âmbar) pode minimizar os efeitos da luz sobre o medicamento, pois reduz a penetração da radiação na forma farmacêutica (SANT'ANNA, 2013);

- Gases atmosféricos: o ar tem em sua composição gases que são quimicamente inertes, enquanto outros interferem na degradação dos fármacos. De todos os gases atmosféricos presentes na composição do ar, o oxigênio é capaz de gerar maiores danos aos fármacos, enquanto o nitrogênio e outros gases inertes não interferem na estabilidade dos medicamentos. Além da reação de oxidação, o oxigênio participa de reações de fotodegradação que envolvem mecanismos foto-oxidativos. Uma forma de reduzir a oxidação é a substituição do oxigênio contido na embalagem de acondicionamento pelo nitrogênio, criando uma atmosfera inerte no interior da embalagem. Uma alternativa, é o uso de embalagens preparadas com materiais com menor permeabilidade ao oxigênio (SANT'ANNA, 2013; STINGHEL, 2014).

Os fatores intrínsecos estão relacionados ao próprio fármaco e à formulação do medicamento, incluindo seus componentes e processo produtivo. A composição do medicamento pode gerar degradação química do tipo hidrólise, oxidação, isomerização, polimerização e reações fotoquímicas. Devido à grande variedade de substâncias utilizadas como IFAs, várias reações químicas podem ocorrer, resultando na diminuição da estabilidade do produto (SANT'ANNA, 2013; BARROS, 2019):

- Hidrólise: trata-se da quebra de uma ligação molecular do fármaco por meio da sua reação com a água. Vários fármacos apresentam grupos funcionais facilmente atacados pela água em sua composição (ésteres, amidas e lactonas), sendo a hidrólise uma das reações de degradação mais observadas nos produtos farmacêuticos. Além disso, uma porcentagem de água está geralmente presente nos produtos da indústria farmacêutica, tanto como um componente da formulação, quanto como um contaminante. Nestes casos, existe uma especificação do teor de água tolerável no IFA ou produto acabado. O ataque pela molécula de água pode levar à hidrólise e, assim, a formação de produtos de degradação. Por exemplo, fármacos que apresentam um

grupo funcional amida em suas estruturas sofrem hidrólise e são decompostos em aminas e ácidos. A hidrólise de moléculas contendo grupo éster produz produtos de degradação contendo um ácido carboxílico e um álcool (SANT'ANNA, 2013; STINGHEL, 2014);

- Oxidação: envolvem um aumento do número de ligações carbono-oxigênio numa molécula ou uma redução no número de ligações carbono-hidrogênio. Nas preparações farmacêuticas, grande parte das reações de oxidação estão relacionadas ao aumento espontâneo do grau de oxidação por influência do oxigênio atmosférico, porém nem todas moléculas estão sujeitas a taxas consideráveis de oxidação espontânea, sendo necessário uma certa energia de ativação para ocorrência destas reações. Além disso, a oxidação depende do efeito da luz e calor, do pH da fórmula e da presença de catalisadores. As reações de oxidação tendem a ser complexas, originando diferentes produtos de degradação (SANT'ANNA, 2013; STINGHEL, 2014; AULTON; TAYLOR, 2013);
- Fotólise: a reação de fotólise depende da absorção da radiação pela substância ativa. Muitas substâncias terapeuticamente ativas são capazes de absorver radiações eletromagnéticas na faixa do espectro do UV e visível (UV-Vis). Os compostos com maior sensibilidade a fotólise são aqueles que possuem grupamentos cromóforos. A sensibilidade à radiação está diretamente relacionada ao tamanho dos grupos cromóforos. Quando uma molécula absorve energia, ela pode ser perdida em forma de calor ou por meio da colisão (energia cinética) com outras moléculas. Os reagentes principais da reação fotoquímica ou os reagentes fotossensibilizadores são moléculas que absorvem a radiação, e transferem esta energia absorvida da radiação para outras moléculas que participarão da reação de degradação. Fármacos que possuem átomos na sua estrutura química como oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre são considerados mais fotolábeis. Isto se deve aos seus picos máximos de absorção na região do UV-Vis, que se encontram mais próximos da luz visível do ambiente, que é mais facilmente absorvida pela forma farmacêutica dentro da embalagem do que a luz UV (SANT'ANNA, 2013; STINGHEL, 2014);

- Agentes biológicos: microrganismos e organismos vivos pertencentes ao reino animal e vegetal apresentam risco de contaminação aos medicamentos, podendo gerar instabilidade da forma farmacêutica. Os fungos são considerados o grupo que representa maior risco e são capazes de produzir enzimas que catalisam reações de oxidação e hidrólise. Estas reações alteram características físicas, químicas e farmacológicas nos medicamentos. A utilização de conservantes microbiológicos adequados pode minimizar o problema. A escolha dos conservantes e sua concentração depende do tipo da forma farmacêutica tratada, da natureza química dos componentes e do pH da formulação, da embalagem, da legislação vigente e da toxicidade das substâncias conservantes (SANT'ANNA, 2013);
- Polimorfismo: representa a presença de diferentes formas cristalinas de um sólido farmacêutico de uma mesma substância química, que se diferem pela sua organização no estado sólido. O ponto de fusão, a solubilidade e a compressibilidade também são exemplos de propriedades que diferem entre diferentes formas sólidas de uma substância. IFAs no estado cristalino, se encontram em um nível mais baixo de energia livre, portanto são menos reativos que os IFAs no estado amorfo, que possuem nível de energia livre mais elevado. Porém, cada estado cristalino possui diferentes níveis de energia livre e de reatividade química, o que influencia diversamente a estabilidade química de fármacos em diferentes formas no estado sólido. Pode-se reduzir o polimorfismo minimizando fatores críticos que afetam sua cristalização, como o aquecimento seguido de resfriamento brusco nas operações unitárias de produção industrial do medicamento (SANT'ANNA, 2013);
- Incompatibilidade química: a degradação de um fármaco pode decorrer da associação de outra substância ativa na mesma formulação. Também se relaciona com inclusão de excipientes incompatíveis com o fármaco na formulação do medicamento, comprometendo, dessa forma, a estabilidade do produto farmacêutico (KOVALESKI *et al.*, 2007; SANT'ANNA, 2013; CARARINE, 2016);

- Tamanho de partícula: tanto a morfologia quanto o tamanho da partícula dos componentes da formulação são fatores interferentes da estabilidade do fármaco, uma vez que a área da superfície da partícula é inversamente proporcional a reatividade do produto. Fatores que afetam a cristalização podem modificar o tamanho das partículas (SANT'ANNA, 2013);
- Potencial hidrogeniônico (pH): o pH pode modificar a velocidade das reações químicas, aumentando ou reduzindo a velocidade da reação de degradação. Sendo assim, as principais reações que degradam os fármacos (hidrólise e oxidação) podem ser catalisadas por ácidos e/ou bases. Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável, é importante conhecer a faixa de pH de máxima estabilidade do fármaco incorporado (SANT'ANNA, 2013; CARARINE, 2016);
- Vaporização: consiste na perda do solvente ou líquido presente na formulação. A vaporização se relaciona com o aumento da temperatura, conseqüentemente, aumenta a concentração do fármaco e modifica o peso do produto acabado. Além disso, pode levar à precipitação em formulações líquidas, se a solubilidade do fármaco no veículo for excedida (SANT'ANNA, 2013);
- Material de embalagem: alguns componentes das embalagens que acondicionam os produtos farmacêuticos são capazes de interagir com o produto acabado, alterando a estabilidade. Por isto, é relevante que o material escolhido seja capaz de proteger o produto, ser adequado para a forma farmacêutica trabalhada e ser compatível com a substância ativa e os excipientes (AMARAL; RODRIGUES; GOULART, 2012; SANT'ANNA, 2013; CARARINE, 2016).

A Anvisa estabelece a garantia da qualidade do material de embalagem dos medicamentos por meio da RDC N° 17, de 16 de abril de 2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Os procedimentos de controle de qualidade devem ser adaptados à estrutura do laboratório onde serão realizados. Os ensaios devem ser validados caso não estejam descritos nas farmacopeias aceitas no país. As especificações devem ser regularmente revisadas em caso de novas atualizações nas metodologias destes ensaios ou caso se utilizem outros materiais de referência. As metodologias para avaliação da qualidade da embalagem devem apresentar, no mínimo, um código

interno de referência, requisitos quantitativos e qualitativos descrevendo os seus limites de aceitação e, se for o caso, referência bibliográfica de uma monografia farmacopeica (BITENCOURT, 2017; BARROS, 2019).

De acordo com o Guia para Indústria, criado em 1999 pela agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, a FDA, as embalagens que apresentam menor número de critérios a serem avaliados são aquelas utilizadas para o acondicionamento de sólidos orais (BARROS, 2019).

### 3.3 PRINCIPAIS DESVIOS DE QUALIDADE NOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS ACONDICIONADOS EM BLÍSTERES

Os medicamentos são formulados com vistas a proporcionar bem-estar ao usuário por meio da cura, alívio dos sintomas e profilaxia de enfermidades. Porém, quando as condições físicas ou químicas do medicamento são alteradas, seu uso pode trazer efeitos indesejados e afetar a segurança do paciente. A Anvisa define produtos com desvios de qualidade como produtos que se afastam dos parâmetros de qualidade já estabelecidos, quando estes sofrem alguma alteração durante a sua fabricação, transporte ou armazenamento, de forma que possa representar riscos à saúde do paciente. Dessa forma, todos desvios de qualidade são considerados relevantes (ROSA, 2013; BITENCOURT *et al.*, 2018).

Os problemas gerados no processo de fabricação do medicamento ocorrem no ambiente industrial e podem estar relacionados com diversos aspectos durante as operações unitárias de fabricação. Espera-se que os comprimidos saiam da indústria sempre com mesma cor, peso e dimensões, sem falhas ou fissuras, aparência uniforme entre os lotes produzidos e resistentes mecanicamente à erosão ou fraturas durante seu manuseio (ROSA, 2013; BITENCOURT *et al.*, 2018).

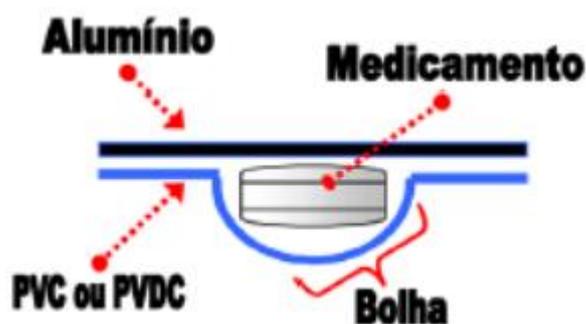
No caso dos medicamentos sólidos, a avaliação da cor é feita pelos testes de avaliação visual, que envolve avaliação da cor do produto final por tecnólogos treinados; por uso de espectrofotômetros, que são equipamentos que medem a refletância ou transmitância espectral de uma amostra, através de comprimentos de onda eletromagnéticos visíveis entre 400nm a 700nm; e através da medição da aparência que consiste em avaliar os níveis de luminosidade e de vermelho, verde, amarelo e azul de uma cor, baseados nos espaços de cor definidos pela Comissão Internacional de Iluminantes. A avaliação da dureza é feita pelo teste de dureza

principalmente em comprimidos não revestidos, que consiste em submeter o comprimido à ação de diferentes tipos de aparelho que meçam a força (em Newtons), aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. Já o teste de friabilidade avalia a perda de pó pelo comprimido, sendo feito unicamente a comprimidos não revestidos, que são pesados com exatidão e submetidos à ação do aparelho específico. Depois de efetuadas 100 rotações, os comprimidos são retirados. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (KONIKA MINOLTA, 2023).

Desvios podem ser gerados durante o transporte, armazenamento e manuseio dos medicamentos, assim como pelas más condições de estocagem durante a produção. A qualidade do produto farmacêutico pode ser alterada nestes casos, por meio de fatores como vibração, choque mecânico, luz, umidade, temperatura, pressão etc. A combinação da produção inadequada com o acondicionamento irregular é a grande causadora dos desvios de qualidade em medicamentos, afetando a segurança do usuário (ROSA, 2013; BITENCOURT *et al.*, 2018).

Neste contexto, enfatiza-se a importância das embalagens, que funcionam como uma barreira protetora contra riscos mecânicos, climáticos, biológicos e químicos (ROSA, 2013; BITENCOURT *et al.*, 2018).

Figura 3 - Partes do blíster



Fonte: OLIVEIRA, 2021.

Os desvios de qualidade de medicamento (DQM) mais comuns são: alterações nas características organolépticas (cor, odor, sabor), embalagem com unidades manchadas, falhas no número e na composição de cápsulas/comprimidos nos blísteres (ex.: alvéolo vazio ou dois comprimidos no mesmo alvéolo) e comprimidos

quebrados e lascados. O quadro a seguir exemplifica os desvios mais recorrentes de blíster contendo cápsulas e comprimidos (Quadro 1).

Quadro 1 - Tipos de desvios de qualidade de medicamento mais comuns encontrados em blíster, cápsulas e comprimidos

<b>Principais tipos de Desvio</b>		
<b>Blíster</b>	Blíster violado	Blíster com falhas, ranhuras ou cortes que exponham o medicamento
	Alvéolo vazio	Blíster lacrado faltando cápsulas/comprimidos
	Deformado por ação mecânica	Blíster com alvéolos ou embalagens deformados
	Defeito na selagem	Blíster com falha na selagem, em que os comprimidos fiquem expostos
	Fundido com embalagem	Blíster com casulos deformados
	Sem identificação	Blíster sem as informações necessárias (lote, validade, fabricação, DCB, fabricante)
<b>Cápsulas</b>	Conteúdo extravasado	Cápsula aberta expondo o conteúdo interno da mesma
	Corpo estranho	Cápsula com material estranho junto as mesmas
	Amassada	Cápsula amassada
	Manchada/Pontos escuros	Cápsulas com manchas ou pontos escurecidos
	Cápsula dupla	Cápsulas com tampa dupla
<b>Comprimidos</b>	Quebrados	Comprimidos quebrados em pedaços e comprimidos partidos ou rachados
	Lascados	Comprimidos que contém somente lasca ou lasca e comprimido inteiro no alvéolo
	Esfarelados	Comprimidos partidos em diversas partes, tornando-se esfarelados
	Conteúdo extravasado	Comprimidos com pó sobre os mesmos
	Corpo estranho	Comprimidos com material estranho junto às mesmas
	Manchado/Ponto escuros	Comprimidos com manchas ou pontos escurecidos
	Falha de revestimento	Comprimidos em que o revestimento não é completo, havendo falhas no mesmo

Fonte: ROSA, 2013.

Um estudo realizado em 2016, investigou os desvios de qualidade dos medicamentos nas unidades de assistência primária e secundária dos nove distritos sanitários da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (BITENCOURT *et al.*, 2018). Este estudo avaliou o risco sanitário de cada desvio de qualidade e elaborou

uma classificação de acordo com possíveis comprometimentos para o medicamento, para o paciente e para a assistência farmacêutica (Quadro 2).

A classificação dos desvios de qualidade conforme o estudo citado está apresentada a seguir (BITENCOURT *et al.*, 2018):

- Classe I: Maior risco. Alta probabilidade que o uso ou exposição a um medicamento acarrete morte, ameaça à vida ou danos permanentes.
- Classe II: Risco médio. O agravo potencial é temporário ou reversível por meio de tratamento medicamentoso.
- Classe III: Menor risco. Situações com baixa probabilidade de gerar consequências adversas à saúde do consumidor.

Quadro 2 - Classificação de risco sanitário

Risco sanitário	Desvios de Qualidade	
	Grupos	Tipos
I (Alto)	Alteração no medicamento	Alteração de cor e outras alterações organolépticas
	Conteúdo da embalagem	Embalagem primária, secundária ou terciária contendo outro medicamento.
	Integridade da Embalagem	Medicamentos sólidos com selagem do blíster violada.
	Rotulagem	Embalagem primária com rotulagem suja, danificada ou ilegível, rotulagem ausente ou ausência de dados variáveis (lote, fabricação e validade).
II (Médio)	Conteúdo da embalagem	Conteúdo da embalagem secundária incompleto. Conteúdo da embalagem primária de medicamentos líquidos, semissólidos e sólidos. Medicamentos sólidos com comprimido prensado fora da bolha ou mais de um comprimido por bolha. Presença de corpo estranho na embalagem primária.
	Alteração no medicamento	Medicamentos sólidos apresentando comprimido partido ou esfarelado, cápsula aberta ou se desintegrando.
III (Baixo)	Rotulagem	Embalagem secundária ou terciária com rotulagem suja, danificada ou ilegível, rotulagem ausente ou ausência de dados variáveis (lote, fabricação e validade).
	Conteúdo da embalagem	Conteúdo superior ao indicado no rótulo de embalagens primárias, secundárias ou

		terciárias. Medicamentos sólidos com embalagem primária incompleta (blíster com bolha vazia).
--	--	--

Fonte: BITENCOURT *et al.*, 2018.

Os desvios de qualidade de medicamentos podem comprometer a eficácia terapêutica e adesão à terapia medicamentosa. As alterações estão diretamente relacionadas ao potencial do medicamento gerar efeitos adversos e toxicidade, enquanto os problemas relacionados à integridade da embalagem primária afetam a qualidade e segurança do medicamento, uma vez que podem ocasionar contaminação do produto e prejudicar sua estabilidade (ROSA, 2013; BITENCOURT *et al.*, 2018).

A diversidade de desvios existentes relacionados às embalagens primárias reforça a ideia de que são um problema difundido em toda cadeia produtiva. Portanto, são problemas que envolvem as boas práticas de fabricação (BPFs). Dado a importância de se manter um padrão de qualidade nos medicamentos, a farmacovigilância tem a função de acompanhar o desempenho dos produtos farmacêuticos já disponíveis no mercado e lida com as questões relevantes dos desvios de qualidade detectados nos produtos farmacêuticos. No ano de 2009, o Ministério da Saúde instituiu o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPÓS), com o intuito de identificar precocemente os problemas relacionados aos serviços e produtos farmacêuticos fiscalizados pela Vigilância Sanitária. O VIGIPÓS tem como um de seus objetivos reduzir ou eliminar os riscos decorrentes do uso destes produtos. As notificações de problemas são passadas para a farmacovigilância e podem ser efetuadas por todos os profissionais da saúde por meio de um portal eletrônico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

### 3.4 DESCARTE CORRETO DE BLÍSTER E POSSÍVEL REUTILIZAÇÃO

A indústria farmacêutica vem apresentando um crescimento exponencial nos últimos anos, afetando diretamente a economia global. Uma estimativa do Instituto IQVIA, prevê um consumo de 4,4 bilhões de medicamentos em 2023, sendo o Brasil o segundo maior país emergente com consumo estimado de 238 milhões de doses, atrás apenas da China (485 milhões de doses). Além disso, no ano de 2014 o Brasil tinha 13 dos 20 medicamentos mais vendidos na forma farmacêutica comprimido,

todos acondicionados em blísteres. Todo esse volume de medicamento traz um alerta também para a questão da sustentabilidade, uma vez que representa uma grande quantidade de material não biodegradável e não renovável descartado no meio ambiente. O reaproveitamento correto dos materiais dos blísteres deve ser realizado para diminuir danos ambientais e toxicológicos (OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021).

Existem estratégias disponíveis para promover uma cadeia produtiva de embalagem de comprimidos mais sustentáveis, de acordo com Oliveira, Costa e Oliveira-Nascimento (2021), são elas:

- Redução da comercialização devido ao menor consumo, através de campanhas de uso racional de medicamentos e emissão de prescrições por períodos curtos e renováveis.
- Redução da comercialização devido à redução do desperdício, por meio da unitarização das receitas, evitando a venda de blísteres completos com comprimidos que não seriam utilizados pelo paciente e pelo prolongamento do prazo de validade dos medicamentos.
- Redução direta do material de embalagem, tirando as embalagens secundárias ou desnecessárias, digitalizando a bula ou diminuindo o uso de matéria-prima por unidade.
- Mudança de matérias-primas e designs de embalagens em favor de opções sustentáveis.

O descarte praticado das embalagens primárias de medicamentos é a incineração, uma vez que elas têm contato direto com o medicamento e devem ser descartadas de acordo com a indicação do produto. Para realizar a reciclagem deste material, os blísteres necessitam de um processo químico e/ou físico para separar as camadas que o compõe. As empresas comuns de reciclagem não realizam o processo de separação, e mesmo a reciclagem do material não é indicativa de sustentabilidade, pois o processo de separação do alumínio do plástico PVC ou PVDC requer alto consumo de energia, uso de reagentes corrosivos ou solventes orgânicos. Isto indica que até mesmo o processo de reciclagem precisa de aperfeiçoamentos (OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021).

No Brasil, a Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004, da Anvisa dispõe sobre regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, e estabelece que “Resíduos químicos que apresentam risco à saúde ou ao

meio ambiente, quando não forem submetidos a processo de reutilização, recuperação ou reciclagem, devem ser submetidos a tratamento ou disposição final específicos”. É indicado que os resíduos químicos sólidos não tratados devem ser dispostos em aterros de resíduos perigosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Entretanto, cita-se o exemplo de uma fábrica (Novartis) que recicla cerca de 200kg de blíster, sem contato com medicamento, todos os dias por meio de uma parceria com empresa especializada. A reciclagem transforma até 80% do conteúdo dos blísteres não utilizados em material para molduras de portas e outros materiais de construção. No entanto, este é um caso raro e ainda há falta de estrutura e serviços para que isto seja uma realidade praticada pela maioria das grandes indústrias. Uma solução mais prática que eliminaria a necessidade de contratação de empresas especializadas é utilização de blísteres monocamadas acessíveis e eficientes (OLIVEIRA; COSTA; OLIVEIRA-NASCIMENTO, 2021).

A mistura de diferentes materiais poliméricos incompatíveis entre si em uma embalagem única possibilita boas propriedades para proteção do medicamento a um baixo custo, porém dificulta desproporcionalmente a reciclagem destas embalagens multicamadas. A reciclagem de blísteres multicamadas é muito onerosa e os materiais que compõe estes blísteres possuem baixo valor de mercado (OLIVEIRA, 2021).

A reutilização de blísteres pode ser praticada no campo da construção civil. Um exemplo prático são a produção de telhas e placas por meio da trituração de material polimérico, agregando resistência mecânica e baixo custo ao produto. Os materiais utilizados como insumo geralmente são PVC, PE, PP, PC e alumínio, e a mistura destes materiais é incorporada como um compósito simples. A matriz do compósito é o polímero, como o PVC, o PE e o PVDC. Desta forma, novos produtos são gerados e menos resíduos vão para os aterros sanitários (OLIVEIRA, 2021).

Existem três tipos de reciclagem que podem ser utilizados nas embalagens dos blísteres. São elas:

1. **Reciclagem Mecânica:** É a forma mais utilizada no mundo. Consiste em um processo simples de conversão de resíduos de pós-consumo em novos produtos que podem ser reutilizados na produção de materiais para a construção civil por exemplo, no caso dos blísteres que são compostos de PVC e PVDC. Porém depende do incentivo ao programa de coleta seletiva e lixo urbano.

**2. Reciclagem Energética** Consiste no reaproveitamento da energia gerada pela incineração do material, que nos padrões adequados, não geram danos ao meio ambiente. Os blísteres possuem uma problemática nesse tipo de reciclagem que é a produção de compostos químicos poluentes (dioxinas).

**3. Reciclagem Química** Existem variantes desse processo, sendo que atualmente a que se encontra em estágio mais avançado de desenvolvimento é a pirólise, que é capaz de transformar o plástico em óleo e gases por meio do aquecimento que promove a quebra molecular. Os materiais resultantes podem ser novamente utilizados como matéria-prima na indústria petroquímica. Não é o processo mais recomendado para polímeros como PVC e PVDC por envolver altas temperaturas. (OLIVEIRA, 2021, p. 25-26).

### 3.5 EFEITO DAS EMBALAGENS PRIMÁRIAS NA ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL E METFORMINA

Nesta seção, buscou-se abordar exemplos práticos do efeito da embalagem primária na estabilidade de medicamentos na forma farmacêutica comprimidos, muito utilizados pela população brasileira. Selecionaram-se para isso, o captopril e a metformina, representando, respectivamente, um fármaco anti-hipertensivo e um fármaco hipoglicemiante para a realização desta parte da revisão.

A escolha da embalagem primária é importante desde a fase de desenvolvimento do produto e, por isso, devem ser feitos estudos de estabilidade acelerados, de longa duração e de acompanhamento, conforme preconizado pela RDC da Anvisa 318/2019 (CARARINE, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A escolha do material de embalagem primária vai influenciar diretamente na estabilidade dos medicamentos, podendo afetar a biodisponibilidade, o tempo de dissolução e a quantidade absorvida de fármaco pelo organismo (PAIVA, 2016).

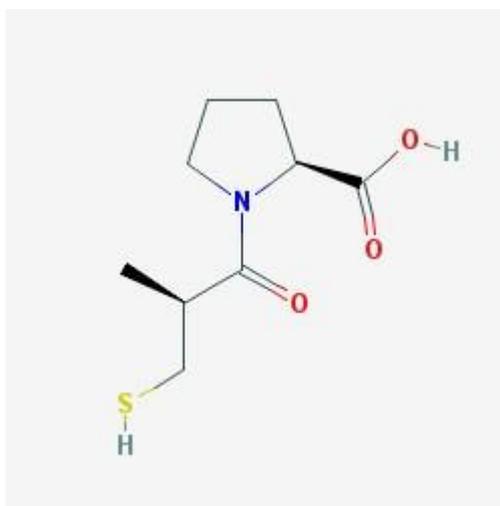
Caso ocorra uma interação entre os componentes da embalagem com o produto farmacêutico, o medicamento embalado e o material de embalagem têm suas composições química e/ou físicas alteradas e produtos de degradação podem ser formados. Alguns produtos de degradação podem ser potencialmente tóxicos, dependendo da concentração no produto e dos seus efeitos biológicos, comprometendo a qualidade, eficácia e segurança do produto farmacêutico. Por isto, a seleção da embalagem deve ser criteriosa, com atuação de farmacêuticos especialistas, afim de assegurar o prazo de validade definido para o produto. Esta

embalagem deve ser baseada na capacidade de proporcionar resistência física, capacidade de isolamento aos fatores externos conforme o local de comercialização e proporcionar a menor interação possível entre o recipiente e o seu conteúdo (WATERMAN; MACDONALD, 2010; CARARINE, 2016).

No Brasil, no ano de 2016, a hipertensão arterial prevalecia em 23,7% da população, e destes, 93,8% tinham indicação de tratamento medicamentoso. No caso do diabetes, um estudo realizado em 2013, indicou que a prevalência no Brasil era de 4,7 a 17,9% da população, e segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, 90% dos casos são de diabetes tipo 2, que inclui no tratamento o uso de medicamentos para o controle glicêmico e prevenir futuras complicações. Buscou-se correlacionar a estabilidade do produto acabados contendo estes IFAs com o material de embalagem. Além disso, a partir de dados coletados da página eletrônica da Anvisa, buscou-se analisar os vários materiais de embalagens primárias utilizadas pelas indústrias farmacêuticas para acondicionar medicamentos registrado no país contendo captopril e metformina na forma farmacêutica comprimidos. Os dados coletados e analisados visam exemplificar a diversidade de embalagens primárias empregadas no país para um medicamento intercambiável, seja este registrado como genérico, similar ou referência. É importante considerar que o efeito da embalagem primária depende também dos componentes de cada formulação e de seus respectivos processos produtivos, que podem diferir entre os vários fabricantes no país, dificultando estabelecer comparativos diretamente no que tange a estabilidades dos medicamentos (MENGUE *et al.*, 2016; SARAIVA *et al.*, 2016).

O captopril (Figura 4) é um fármaco usado para tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. No Brasil, os comprimidos de captopril estão presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, na forma de comprimidos em dosagens de 25mg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Tem função de reduzir a produção de angiotensina II e inibir a inativação de bradicinina, sendo o primeiro fármaco classificado como uma substância inibidora da enzima conversora de angiotensina (ECA). O IFA de captopril, isolado e no estado sólido, apresenta uma estabilidade maior do que quando associado aos excipientes na produção e na composição do medicamento, pois o produto acabado pode promover uma liberação de umidade, que em altas temperaturas e em condições de acondicionamento inadequadas, gera a degradação do medicamento (NÓBREGA, 2006; PAIVA, 2016).

Figura 4 - Estrutura química do captopril



Fonte: Santa Cruz Biotechnology, 2015.

A estabilidade do captopril depende da concentração de oxigênio e da presença de íons metálicos. Durante o armazenamento, uma atmosfera contendo cerca de 20% de oxigênio atmosférico já pode representar um potencial risco de instabilidade ao captopril e, assim, o fármaco pode sofrer degradação oxidativa em seu grupo sulfidril. O cobre e o ferro são comumente encontrados nos aditivos de formulação, materiais de embalagem, ou nos equipamentos utilizados na produção industrial, sendo que a liberação destes íons metálicos pode afetar o prazo de validade do medicamento contendo captopril. Assim, este fármaco é considerado altamente reativo e em condições de instabilidade pode formar o produto de degradação dissulfeto de captopril, que em concentrações acima do especificado pela Farmacopeia Brasileira volume 2 (2019), limite máximo de 3%, pode afetar o efeito terapêutico do medicamento, causando efeitos indesejáveis aos pacientes (PAIVA *et al.*, 2015; PAIVA, 2016).

A estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária foi avaliada em um estudo desenvolvido na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Para isso, comprimidos captopril fabricados no Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) foram acondicionados em diferentes materiais de embalagem, conforme o quadro 3. Os comprimidos foram caracterizados quanto à qualidade por meio de ensaios físico-químicos e testes de segurança biológica (PAIVA, 2016).

Quadro 3 - Lotes experimentais de embalagem

<b>Lotes de Embalagem</b>	<b>Material de Embalagem</b>
Lote 1	Blíster de alumínio duro e PVC/PVdC 40g/m <sup>2</sup>
Lote 2	Blíster de alumínio duro e PVC/PVdC 90g/m <sup>2</sup>
Lote 3	Blíster de alumínio duro e PVC/PE/PVdC
Lote 4	<i>Strip</i> de alumínio + polietileno
Lote 5	Frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno

Fonte: PAIVA, 2016.

O medicamento contendo captopril produzido pela Farmanguinhos em 2016 foi acondicionado em diferentes materiais de embalagem primária e o efeito protetivo das diferentes embalagens (Quadro 3) foi avaliado por Paiva (2016) por estudos de estabilidade dos tipos acelerado e de longa duração. Os estudos de estabilidade foram conduzidos em câmara climática WEISS, em condições de armazenamento, temperatura e umidade relativa definidas na RDC n.º 1, de 29 de julho de 2005, vigente naquele período, que dispunha sobre o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, conforme a Tabela 1:

Tabela 1 – Parâmetros do estudo acelerado e longa duração para comprimidos de captopril

<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Condição de armazenamento</b>	<b>Temperatura e umidade acelerado</b>	<b>Temperatura e umidade longa duração</b>
Sólido	15°C - 30°C	40°C ± 2°C/ 75% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C/ 75% UR ± 5% UR

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005.

As análises físico-químicas para os lotes em estabilidade foram realizadas seguindo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição para o tempo zero (anterior ao início do armazenamento em câmara climática). O estudo de estabilidade acelerado e estudo de estabilidade de longa duração foram conduzidos até o 18º mês, avaliando o efeito do acondicionamento em distintos materiais de embalagem primária. No estudo de estabilidade acelerado, as análises ocorreram nos meses 0, 3 e 6 e foi realizada uma análise completa ao início e ao final deste estudo. No estudo de estabilidade de longa duração, os testes foram realizados nos meses 0, 3, 6, 9, 12 e 18. Todos os estudos contemplaram testes de aspecto, dureza, umidade, desintegração, dissolução, dissulfeto de captopril, teor e limites microbianos. Também foi realizada a avaliação dos limites microbianos em até 6 meses contabilizando bactérias aeróbicas totais,

fungos e leveduras e patógeno *Escherichia coli* após período de incubação de seis meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; PAIVA, 2016).

Os resultados das análises físico-químicas efetuadas por Paiva (2016) indicaram que o medicamento captopril produzido pela Farmanguinhos apresentou perfil de dissolução semelhante ao dos medicamentos de referência (Captosen<sup>®</sup> 1 e Captosen<sup>®</sup> 2). As análises da dissolução dos comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 90 g/m<sup>2</sup> e alumínio e dos comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio indicaram resultados fora do especificado pela Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> edição na condição de 40°C a 6 meses e 30°C a 9 meses respectivamente, evidenciando prejuízo na estabilidade do medicamento relacionado à embalagem primária. A estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em frasco de vidro não se apresentou em conformidade com as especificações nas condições de armazenamento a 30°C no mês 18 e a 40°C no mês 6, devido ao aumento gradual dos níveis quantificados do produto de degradação dissulfeto de captopril, acima dos limites especificados pela Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> edição. Além disso, o teor de captopril nos produtos embalados nas embalagens anteriormente citadas obteve uma redução tanto nos estudos de estabilidade acelerada, quanto na estabilidade de longa duração. Os comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 40 g/m<sup>2</sup> e alumínio e comprimidos de captopril 25 mg em *strip* de alumínio apresentaram resultados em conformidade com as especificações, sendo que, apesar de haver redução do teor de captopril e aumento de dissulfeto de captopril, os valores mantiveram-se dentro dos limites especificados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; PAIVA, 2016). Os resultados dos testes de segurança biológica, para contagem do número total de microrganismos mesofílicos, realizados com o produto acondicionado em todas as embalagens testadas mantiveram-se em conformidade com as especificações pela Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> edição, o que demonstrou que a função protetora da embalagem cumpre seu papel no que se refere à segurança biológica. Entretanto, a função de proteção da embalagem quanto à estabilidade química é dependente do tipo de material empregado na composição do blíster (BRASIL, 2010; PAIVA, 2016).

A avaliação da embalagem primária indica que dentre os cinco lotes de embalagens avaliados, o lote de embalagem 4, usando *strip* de alumínio, apresentou maior efeito protetivo pelos estudos de estabilidade, alcançando resultados de dissolução, dureza e teor conforme as especificações utilizadas, que foram

previamente estabelecidas pelos autores com base na Farmacopeia Brasileira. A embalagem de alumínio é capaz de oferecer maior proteção ao medicamento por apresentar maior impermeabilidade a umidade, ao oxigênio e a luz, além de utilizar menor temperatura de selagem e não apresentar micro furos na sua estrutura (PAIVA, 2016).

O lote 5, frasco de vidro âmbar e tampa de polipropileno, demonstrou resultados do percentual de dissulfeto de captopril acima do especificado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, sendo então reprovado no estudo de estabilidade acelerada. Uma explicação para este resultado é que o vidro âmbar é obtido pela adição combinada dos elementos ferro e enxofre, e a presença do óxido de ferro pode catalisar a reação de degradação do captopril com formação do dissulfeto de captopril. Outro fator desencadeador dessa degradação pode ter sido o oxigênio presente no *headspace* do frasco ou pela permeabilidade de umidade através da tampa de polipropileno (JAIME; BÓCOLI; FARIA, 2018; PAIVA, 2016).

Em uma pesquisa realizada na página da Anvisa (2023) averiguou-se que para o medicamento captopril, atualmente existem 23 genéricos, 19 similares e um de referência. Avaliando as embalagens primárias destes medicamentos do tipo comprimido de captopril observou-se que 40% das embalagens são de blísteres de alumínio e plástico opaco e também 40% são de blísteres de alumínio e plástico PVC transparente. Outras embalagens ainda são utilizadas, como blíster alumínio plástico e PVDC, envelope alumínio fosco e envelope de segurança de polietileno e alumínio. A prevalência de blísteres contendo alumínio favorece a manutenção da estabilidade dos medicamentos por proteger da umidade e oxigênio, reduzindo a formação de produtos de degradação, como o dissulfeto de captopril, corroborando com o estudo de Paiva (2016) (PAIVA, 2016; ANVISA, 2023).

Os medicamentos contendo metformina (Figura 5) são usados como hipoglicemiante orais, empregados para redução da produção hepática de glicose e aumento da ação da insulina nos músculos e nos tecidos adiposos. É indicada como primeira opção terapêutica no tratamento de pacientes com diabetes do tipo II que apresentam síndrome de resistência à insulina. No Brasil, está presente na forma de comprimidos nas dosagens de 500mg e 850mg, e está presente na RENAME, publicada pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; STINGHEL, 2014).

Figura 5 - Estrutura química da metformina



Fonte: DIAS, 2023.

Um estudo prático foi desenvolvido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em 2014 com o objetivo de avaliar a influência de dois tipos distintos de materiais de embalagem primária na estabilidade do medicamento cloridrato de metformina 850mg. As embalagens selecionadas foram o blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio e blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m<sup>2</sup> cristal x alumínio (STINGHEL, 2014).

Este estudo conduzido por Stinghel (2014) utilizou como metodologia estudos de estabilidade de longa duração e estudo de estabilidade de acompanhamento para realizar uma avaliação das embalagens primárias para comprimidos de metformina. Os estudos de estabilidade foram conduzidos conforme as disposições da legislação brasileira vigente naquela época, no caso a Resolução ANVISA nº 01, de 29 de julho de 2005. A estabilidade de longa duração foi realizada pelos autores nas seguintes condições de temperatura e umidade, respectivamente, 30°C ± 2°C e 75% ± 5%, e os estudo de estabilidade de acompanhamento foram realizados nas seguintes condições de temperatura e umidade, respectivamente, 40°C ± 2°C e 75% ± 5%. Os estudos de estabilidade de longa duração foram realizados na embalagem blíster 0,35 mm/ PVC cristal x alumínio, e os estudos de acompanhamento em um lote na embalagem blíster 0,35 mm/ PVC cristal x alumínio e na embalagem blíster 0,35 mm/ PVC/PVDC 40g/m<sup>2</sup> cristal x alumínio. Os ensaios físico-químicos realizados com os comprimidos foram aspecto, identificação, dureza, dissolução, peso médio, desintegração, uniformidade, compostos relacionados e teor. Os testes de segurança biológica foram contagem de aeróbios totais, fungos e leveduras, *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Ministério da Saúde, 2005; STINGHEL, 2014).

Os resultados dos ensaios para avaliação da estabilidade dos comprimidos de metformina concluíram que a embalagem primária blíster composta somente de PVC

apresentou estabilidade por período de tempo inferior ao estudo conduzido em embalagem blíster com PVDC. Todos os lotes embalados em blíster 0,35mm/ PVC cristal x alumínio apresentaram redução significativa no teste de dureza em 18 meses. O estudo de estabilidade de acompanhamento utilizando este mesmo blíster, composto de 0,35mm/ PVC cristal x alumínio, também indicou redução da dureza dos comprimidos em 12 meses. E ainda, estes comprimidos não cumpriram as especificações no teste de aspecto em 12 meses. Já a embalagem primária do tipo blíster 0,35mm/ PVC/PVDC 40g/m<sup>2</sup> cristal x alumínio demonstrou resultados conforme as especificações para todos ensaios de qualidade utilizados na avaliação da estabilidade até 36 meses de análise. A associação do PVDC no material permitiu obter uma embalagem primária com maior efeito protetivo à umidade e oxigênio, assegurando a estabilidade física e química dos comprimidos de metformina (STINGHEL, 2014).

No caso dos comprimidos de metformina, a busca realizada no site da Anvisa (2023) demonstrou que no Brasil atualmente existem registrados 24 medicamentos genéricos, 13 similares e um de marca referência. A embalagem mais utilizada é o blíster de alumínio e plástico transparente, representando cerca de 70% das embalagens utilizadas (ANVISA, 2023). Outras embalagens como blíster alumínio plástico incolor, blíster alumínio PVC/PVDC transparente, blíster alumínio PVDC transparente, blíster alumínio/alumínio e blíster de alumínio plástico opaco também são utilizadas. Como não há detalhamento do tipo de polímero formador do plástico em algumas destas embalagens primárias, não foi possível discutir sobre o efeito protetivo em correlação com o estudo de Stinghel (2014). Mas de forma geral, observa-se tendência em associar o PVDC com alumínio. Isto indica que para garantir a estabilidade dos medicamentos contendo metformina fazem-se necessários materiais de embalagem com menor permeabilidade ao oxigênio e umidade.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de blíster como embalagem primária de medicamentos sólidos tem se mostrado uma forma prática e eficiente de armazenar, proteger e separar as doses do produto. Porém, cada composição de blíster consegue oferecer diferentes vantagens e desvantagens para o acondicionamento do produto acabado, e isso pode interferir na estabilidade do medicamento e causar danos à saúde do consumidor. Logo, torna-se relevante que os aspectos físico-químicos do fármaco e produto acabado sejam levados em conta, assim como a análise de fatores intrínsecos e extrínsecos que afetam a estabilidade do medicamento, escolhendo a melhor embalagem para garantir a estabilidade do produto desde sua fabricação até o final do prazo de validade.

As embalagens de blíster de PVC e PVDC com alumínio são muito utilizadas no Brasil. O PVC tem uma baixa permeabilidade a umidade do ar, contudo tem menor barreira contra temperatura e impactos. Enquanto o PVDC também tem uma baixa permeabilidade ao vapor de água e gases, porém tem maior resistência mecânica e apresenta maior custo para sua produção. A embalagem que oferece maior estabilidade é composta pela junção de PVC com PVDC e alumínio, reduzindo muito a permeabilidade ao oxigênio e a umidade, além de fornecer ao blíster a flexibilidade ideal.

O crescimento na utilização dos blísteres como embalagem primária deve continuar nos próximos anos, como tem sido desde sua criação, em virtude da expansão da produção de medicamentos pelas indústrias farmacêuticas. Então, é fundamental que a escolha do tipo de blíster seja conduzida de forma crítica, sendo subsidiada por estudos de estabilidade conforme regulamentações de agências reguladoras, garantindo a eficácia e segurança do medicamento de modo a cumprir com sua função de proteger o medicamento durante seu prazo de validade.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, Thais Reis; RODRIGUES, Linna Beathrice Oliveira; GOULART, Gisele Assis Castro. Padronização dos desenhos utilizados nos processos de blistagem. **Pós em revista do centro universitário newton Paiva**, v. 1, 2012.

ANVISA. Anvisa publica RDC sobre nitrosaminas e nova versão de guia. 01 nov. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-publica-rdc-sobre-nitrosaminas-e-nova-versao-de-guia>. Acesso em: 01 fev. 2023.

AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin (Ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, 2013.

BARROS, George Leon Machado. **Controle de qualidade de material de embalagem: um estudo comparativo das farmacopeias**. 2019. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

BIOTECHNOLOGY, Santa Cruz. **Captopril**. 2015. Disponível em: <https://www.scbt.com/pt/p/captopril-62571-86-2>. Acesso em: jan. 2023.

BITENCOURT, Carolina Resende. **Farmacovigilância dos desvios de qualidade na rede pública de saúde**. 2017. 82 f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2017.

BITENCOURT, Carolina Resende *et al.* Pharmacovigilance of quality deviations in the public healthcare system. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 9, n. 4, p. e094. 003-e094. 003, 2018. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2018.094.004>

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, volume 2**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.

CARARINE, Aparecida Dias. **Estabilidade de medicamentos: fatores interferentes com destaque em material de embalagem**. 2016. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

DIAS, Diogo Lopes. Fórmula estrutural. **Mundo Educação**. 2023. Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/quimica/formula-estrutural.htm>. Acesso em: fev. 2023.

FOGAÇA, Jennifer Rocha Vargas. Polímero PVC (Policloreto de Vinila). **Mundo Educação**. 2023. Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/quimica/polimero-pvc-policloreto-vinila.htm>. Acesso em: jan. 2023.

JAIME, Sandra Balan M.; BÓCOLI, Paula F. Janetti; FARIA, Taiane Bonfante de. Barreira à luz de embalagens de vidro. **Boletim de Tecnologia e Desenvolvimento de Embalagens**, v. 30, n. 2, 2018.

KONICA MINOLTA. **Controle de cor na Indústria Farmacêutica**. Konica Minolta Sensing Americas, Inc. 2023.

KOVALESKI, John et al. Impurities in generic pharmaceutical development. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 1, p. 56-63, 2007.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.10.009>

MENGUE, Sotero Serrate *et al.* Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 50, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. 2004. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306\\_07\\_12\\_2004.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306_07_12_2004.html). Acesso em: jan. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005**. 2005. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001\\_29\\_07\\_2005.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001_29_07_2005.html). Acesso em: fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009**. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. 2009. Disponível em:  
[https://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com\\_gmg&controller=document&id=4596](https://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com_gmg&controller=document&id=4596). Acesso em: fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 2010. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017\\_16\\_04\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html). Acesso em: fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 07 nov. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>. Acesso em: fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020**. Brasília, 2020.

MONTESINO. **The History of Pharmaceutical Blister Packaging Machines**. C 2022. Disponível em: <https://www.montesino.com/resources/blister-machines/>. Acesso em: set. 2022.

NÓBREGA, Ítala Morgânia Farias da. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de comprimidos à base de captopril**. 2006. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.

OLIVEIRA, Daniela Pedrosa; COSTA, Juliana Souza Ribeiro; OLIVEIRA-NASCIMENTO, Laura. Sustainability of blisters for medicines in tablet form. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 21, p. 100423, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100423>

OLIVEIRA, Luísa Plentz de. **Reciclagem mecânica de blister pós-industrial de embalagens de medicamentos**. 2021. 59f. Monografia (Engenharia de Materiais) – Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2021.

PAIVA, Flávia Costa Mendes de. **Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária**. 2016. 111 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2016.

PAIVA, Jovania Fabiana R. et al. Estudo do controle da degradação do captopril na análise de comprimidos por cromatografia a líquido de alta eficiência. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2026-2048, 2015. <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20150120>

PALHA, Fernando Luiz Semeler; TURCATTI, Henrique; SANTOS, Guilherme. Poli(cloreto de vinilideno) – PVDC. **Plásticos na Web**, 14 set. 2014. Disponível em: <https://plasticos-na-web7.webnode.page/news/poli-cloreto-de-vinilideno-pvdc/>. Acesso em: jan. 2023.

PEREIRA, Diênifer Alves Caixeta; FERREIRA, Lilian Abreu. Blister farmacêutico: A influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. **Visão Acadêmica**, v. 17, n. 3, 2017. <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v17i3.48422>

ROSA, Bruna Estefanelo da. **Desvios de qualidade detectados em medicamentos da Farmácia Escola da UFRGS**. 2013. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2013.

SANT'ANNA, Tathiane de Brito. **A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento - estudo de caso (Dietilcarbamazina 50 mg)**. 2013. 77 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,

2013.

SARAIVA, José Francisco Kerr *et al.* Diabetes mellitus no Brasil: características clínicas, padrão de tratamento e custos associados ao cuidado da doença. **J Bras Econ Saude**, v. 8, n. 2, p. 80-90, 2016. <https://doi.org/10.21115/JBES.v8.n2.p80-90>

SILVA, Mariana Bononi. Análise das não conformidades de uma indústria de embalagem de medicamentos. 2021. 25 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia de Produção) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, 2021.

STINGHEL, Monique Loss. Avaliação de embalagens primárias para comprimidos de Cloridrato de Metformina 850 mg através de estudos de estabilidade. 2014. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

WATERMAN, Kenneth C.; MACDONALD, Bruce C. Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 11, p. 4437-4452, 2010. <https://doi.org/10.1002/jps.22161>