

Estudo de Estabilidade de Maleato de Dexclorfeniramina, Solução Oral, Acondicionado em Embalagem PET

Stability of Dexchlorpheniramine Maleate Oral Solution packaged in PET Packaging

Erick de Oliveira Lemes^{a*}; Daiana da Silva Vargem^a; Joel Rocha da Silva^a;
Arthur de Sousa Paiva Borges^a; Juan Carlos de Souza^a

^aFaculdade Anhanguera de Anápolis, Curso de Farmácia.

*E-mail: erick.lemes@aedu.com

Resumo

A indústria farmacêutica investe anualmente grandes quantias em pesquisas ligadas à descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos e embalagens. A mudança do acondicionamento de produtos farmacêuticos está sendo amplamente discutida e estudada, pois é muito importante a utilização de embalagens compatíveis com a qualidade do produto, proporcionando também economia com a utilização de embalagens de custo menor. O material de embalagem ideal deve proteger o fármaco, sem alterar a composição do produto, até que a última dose seja administrada. Este trabalho mostra a viabilidade da mudança de acondicionamento do medicamento Maleato de Dexclorfeniramina na forma de xarope, de embalagem de vidro para PET, demonstrado através de análises físico-químicas, estudos de estabilidade e análises de teor do produto. As amostras foram submetidas a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e o teor do composto foi calculado dividindo o valor da área da amostra pela área do padrão, multiplicando-se o valor por 100. A amostra utilizada nas análises para verificação da viabilidade de mudança dos frascos de acondicionamento foi retirada no setor produtivo de uma empresa localizada no Distrito Agroindustrial de Anápolis e foi denominada como lote 001, que foi dividido em sub-lotes. Foram realizados estudos de estabilidade conforme a legislação pertinente e análises cromatográficas para a aferição do teor. Tentou-se demonstrar se essa mudança é ou não impactante na manutenção da eficácia e padrão de qualidade do medicamento. Mediante as análises realizadas, pode-se dizer que a mudança no acondicionamento não trará impacto à qualidade do medicamento.

Palavras-chave: Economia. Eficácia. Estabilidade de Medicamentos. Indústria Farmacêutica.

Abstract

The pharmaceutical industry annually invests large sums in research related to the discovery and development of new drugs and packaging. The change of pharmaceutical packaging has been widely discussed, aimed at product quality, economy, and lower costs. The ideal packaging material should protect the drug, without changing its composition until the last dose is administered. This study evaluated the viability of packaging changes of dexchlorpheniramine maleate oral solution stored in PET packaging rather than glass packaging, through physicochemical analysis, stability studies, and product content. The samples were subjected to high-performance liquid chromatography, and the content was calculated by dividing the sample area by the pattern area, and multiplying the value by 100. The sample bottles were provided in the productive sector of a company located in Agroindustrial District of Anápolis, and named as lot 001, which was divided into sub-lots. Stability studies were conducted according to the relevant legislation and chromatographic analysis for measuring the drug levels. These studies demonstrated whether this change can impact on drug efficiency and quality standards, and the results showed that the packaging change cannot impact on the quality of the product.

Keywords: Economics. Efficacy. Drug Stability. Drug Industry.

1 Introdução

A indústria farmacêutica investe anualmente grandes quantias em pesquisas ligadas à descoberta e ao desenvolvimento de novos medicamentos e de embalagens. É um dos setores que mais cresce em função do avanço científico e tecnológico de áreas como a biociência. O Brasil é considerado um dos maiores mercados da indústria farmacêutica no mundo (LIMA, 2010).

A mudança do acondicionamento de produtos farmacêuticos está sendo amplamente discutida e estudada, pois é muito importante para as indústrias a utilização de embalagens compatíveis com a qualidade do produto, proporcionando também a economia com a utilização de embalagens com custo menor (CANTO, 1997).

No entanto, no caso de fármacos, os cuidados necessários são ainda maiores, pois normalmente os consumidores se encontram com seu sistema imunológico debilitado. O rigor quanto aos aspectos de segurança visando garantir a integridade dos efeitos terapêuticos dos fármacos não se limita a sua formulação e produção. Envolve também a embalagem do produto que tem a função de acondicionar, proteger, informar e atender os requisitos de funcionalidade. Pelos cuidados exigidos, as embalagens de produtos farmacêuticos devem seguir as determinações das cGMP - *Current Good Manufacturing Practice* ou “Boas Práticas de Fabricação”, como é conhecida no país, objetivando Segurança, Identificação, Concentração, Pureza e Qualidade (CANTO, 1997; MOURA; BANZATO, 1990).

O desenvolvimento de embalagens na indústria

farmacêutica ocorre não apenas em razão da descoberta de novos medicamentos, mas também para atender novas regulamentações do Ministério da Saúde, bem como para atingir estratégias de *marketing* e produção definidas pela empresa. Nesse caso, a evolução da tecnologia dos materiais proporcionou melhorias na qualidade e redução de custo e abriu uma variedade de opções para novos produtos e embalagens. Nos últimos anos, o plástico vem substituindo o vidro em diversos setores, sendo que, nas embalagens, o plástico já representa 30% dos materiais utilizados. Hoje, pode-se dizer que o plástico substituiu largamente o vidro nas áreas do segmento industrial (CANTO, 1997).

As comparações entre plástico e vidro passam pela redução do peso, pela facilidade de moldagem e pela redução do risco de acidentes provocados pela quebra da embalagem. A redução do risco é verificada não só quando da utilização pelo usuário, como na linha de produção, devido ao risco de contaminação cruzada (MOURA; BANZATO, 1990).

Observa-se, entretanto, que existem indústrias farmacêuticas que migraram as embalagens de seus produtos líquidos para frascos de PET, desde que estes produtos não alterem sua qualidade, enquanto outras mantêm os frascos de vidro em suas linhas de produção.

Conforme Moura e Banzato (1990), as embalagens devem cumprir algumas funções básicas de acondicionamento, tais como conter o produto acondicionado, isto é, contido em uma embalagem capaz de resistir a qualquer reação devido às substâncias contidas no produto; de proteção, tais como proteger o produto do manuseio, da ação de agentes externos como oxigênio, temperatura, entre outros, que podem danificar o produto; de comunicação, informando de forma inequívoca as características, formas de uso, manuseio e cuidados, bem como o número do lote e prazo de validade; e de utilidade, uma vez que o tipo de embalagem, formato, tamanho e apresentação estão diretamente relacionados ao uso do medicamento. Tem-se como exemplo um *blister*, uma seringa ou um gotejador.

O vidro é usado amplamente ao longo do tempo pela indústria farmacêutica, sendo mais utilizado o de cor âmbar com o pH neutro, e tem como vantagens: material neutro, não reagindo com os produtos nele armazenados; inexistência de porosidade, impedido a penetração de odores ou oxigênio que podem causar contaminação do produto protegido; vida útil superior a cem anos, maior que qualquer expectativa de vida útil de produtos farmacêuticos; e matéria-prima abundante na natureza com tecnologia dominada.

Entretanto, em relação aos demais, o vidro é mais pesado e relativamente mais caro, quebra facilmente e não está disponível em qualquer formato (GOMES; SOUZA, 2006).

Já os plásticos passaram a ser utilizados na fabricação de embalagens após a Segunda Guerra Mundial. Apesar da existência de diversos tipos de plásticos com características diferentes, para efeito do trabalho, será analisado o polietileno

tereftalato -PET que atualmente é utilizado principalmente para a produção de frascos de refrigerantes embora também esteja sendo usado para produtos farmacêuticos (MOURA; BANZATO, 1990).

As principais vantagens do PET são a facilidade de moldagem o que permite diversos formatos; a possibilidade de trabalhar com diversas cores e texturas; serem mais leves se comparados a outros materiais; terem alta resistência mecânica e química; e custo de produção relativamente baixo, o que reduz o preço do produto final. Entretanto, são mais sensíveis ao calor, apresenta característica de não degradabilidade e, na redução progressiva dos estoques naturais de matérias-primas, podem representar ameaças ao meio ambiente (ASTM, 2007).

É importante compreender as limitações associadas a qualquer contato com o material de embalagem empregado para conter ou manter sob teste, também é importante ter conhecimento básico de todos os materiais de acondicionamento suas propriedades, características, processos envolvidos em sua fabricação, como os componentes ou processo utilizado podem influenciar em suas propriedades (AULTON, 2005).

Na indústria farmacêutica, emprega-se uma série de possíveis embalagens a ser utilizadas a testes de umidade e temperatura, variando entre altas e baixas, sendo que a partir daí define-se qual embalagem a ser utilizada (AULTON, 2005).

Além disso, para se determinar a viabilidade da utilização da embalagem para o medicamento, submetem-se as embalagens a testes de estabilidades formais, de acordo com a RDC 17 de 02 de Março de 2007, que são os testes de estabilidade acelerada ($40\text{ °C} \pm \text{UR } 75\%$) e de longa duração ($30\text{ °C} \pm \text{UR } 75\%$), que determinam também o prazo de validade do medicamento.

Nestes estudos de estabilidade, as indústrias farmacêuticas submetem os medicamentos a testes para verificar a presença de produto de degradação nas amostras acondicionadas nestas embalagens, identificando se a mudança é impactante ou não para a mudança de acondicionamento.

São determinantes nas tomadas de decisões em relação à utilização de qual embalagem para o medicamento (MOURA; BANZATO, 1990):

- Qualidade: apesar de este tema ser amplo, neste caso considera os fatores de toxicidade do material, barreira de gases, barreira de luz, uniformidade do frasco, estabilidade do frasco no transportador da linha, estabilidade do produto em contato com o frasco, higiene do fabricante para garantir um frasco isento de impurezas. De forma geral, são qualidades físico-químicas em acordo com as normas da ANVISA;
- Flexibilidade: capacidade de mudança na linha de produção de vidro para PET e de PET para vidro;
- Cooperação entre empresas: grau de parceria que o fornecedor desenvolve com a indústria farmacêutica, possibilitando alterar seus produtos em função do cliente;
- Apoio do governo: fomento que o governo dá à

indústria para utilizar determinado material ou equipamento, na importação ou mesmo pesquisa de novas tecnologias;

- Relacionamento com clientes: contato indústria-cliente que venha gerar novos produtos, embalagens ou métodos de aplicação. No caso das indústrias farmacêuticas, este contato é feito no desenvolvimento de novas drogas, com grupos anteriormente selecionados.
- Redução no preço final: capacidade que determinada modificação na embalagem tem de proporcionar menores custos e permitir que a indústria pratique preços menores.

Todos estes fatores, aliados a permanência da qualidade mediante a mudança de acondicionamento, são de suma importância para se viabilizar a troca (MOURA; BANZATO, 1990).

Todos os produtos devem ter uma vida útil, o que só é atingido quando os produtos estão devidamente embalados. A qualidade só é atingida quando há uma combinação eficiente entre produto e embalagem (AULTON, 2005).

Sabendo-se que a qualidade do produto está diretamente relacionada ao acondicionamento e a embalagem em que ele se encontra, mostrando assim que, as Boas Práticas Farmacêuticas, tanto na produção do fármaco quanto ao acondicionamento do produto final, são importantes para obter um resultado final confiável, este estudo teve como objetivo mostrar a viabilidade da mudança de acondicionamento do medicamento Maleato de Dexclorfeniramina na forma de xarope, de embalagem de vidro para PET (GOMES; SOUZA, 2006).

2 Material e Métodos

O estudo foi do tipo quantitativo, descritivo e experimental, desenvolvido em uma indústria farmacêutica situada no Distrito Agroindustrial da cidade de Anápolis.

A amostra utilizada nas análises para verificação da viabilidade de mudança dos frascos de acondicionamento foi retirada no setor produtivo da empresa e denominada como lote 001, que foi dividido em sub-lotes. Quando as amostras foram envasadas em vidro, foram denominadas Lote 001-A e quando as amostras foram envasadas em PET, foram denominadas Lote 001-B.

Foi utilizado como metodologia para a execução das análises, um Método Indicativo de Estabilidade - MIE, que foi desenvolvido e validado pela indústria farmacêutica onde as análises foram realizadas. Este método é utilizado pela empresa para análises de teor e avaliação de produto de degradação.

As amostras foram acondicionadas em frascos PET e colocadas em câmaras climáticas para estudos de Longa Duração (LD) e acelerado (AC), seguindo as orientações da RE Nº 1 de 29 de Julho de 2005 (ANVISA), onde em LD a temperatura e de $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $75\% \text{ UR} \pm 2\%$, e em AC $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $75\% \pm 2\%$ (BRASIL, 2005)⁷.

2 °C e $75\% \pm 2\%$ (BRASIL, 2005)⁷.

Este estudo visa também a identificação da variação de teor, para demonstrar a viabilidade da mudança de acondicionamento, portanto as amostras coletadas foram submetidas a testes de estabilidade, para que em condições de *stress*, fossem aferidos os percentuais de princípio ativo (teor) nas amostras em cada uma das embalagens de acondicionamento.

As análises de teor foram feitas da seguinte forma:

Logo após a saída do produto da máquina, sendo a análise inicial para o lote 001. Após um e dois meses em câmara climática, sendo feitas análises de AC para os lotes 001-a e 001-B. Após três meses em câmara climática, sendo feitas análises de LD e AC para os lotes 001-A e 001-B. Após seis meses em câmara climática, sendo feitas análises de LD e AC para os lotes 001-A e 001-B.

Para a análise de teor, foi utilizado o método por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE com concentração de trabalho de $0,1\text{ mg/mL}$ de analito. Utilizou-se coluna C18, $4,6 \times 150\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$, com detector UV/VIS, comprimento de onda de 261 nm , fase Móvel Tampão Fosfato de Potássio Monobásico $0,05\text{ M}$ (pH 3): Metanol (52:48), utilizando água como diluente, fluxo de $1,0\text{ mL/minuto}$, volume de injeção de $10\text{ }\mu\text{L}$ e tempo de corrida de 20 minutos .

O padrão foi preparado pesando o equivalente de $20,0\text{ mg}$ de Maleato de Dexclorfeniramina padrão com concentração de trabalho de $0,1\text{ mg/mL}$. A amostra foi preparada pesando equivalente a 10 mg de maleato de Dexclorfeniramina com concentração de trabalho de $0,1\text{ mg/mL}$ e deixou-se no ultrassom para solubilização por 15 minutos , filtrando-se em papel de filtro faixa preta e filtrado em membrana $0,45\text{ }\mu\text{m}$ diretamente no vial.

A leitura das amostras foi feita pela Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - CLAE, e o teor foi calculado dividindo o valor da área da amostra pela área do padrão multiplicando-se o valor por 100. Os valores de teor foram avaliados dentro do preconizado pelas especificações da Farmacopéia Americana, a qual especifica os valores de teor de Maleato de Dexclorfeniramina. Para o medicamento Maleato de Dexclorfeniramina é especificado a faixa de $90\text{ a }110\%$ de teor de ativo na solução (USP, 2000).

3 Resultados e Discussão

O material de embalagem ideal deve proteger o fármaco sem alterar a composição do produto até que a última dose seja administrada. A escolha do material de embalagem tereftalato de polietileno - PET para o frasco plástico do medicamento pode ou não trazer consequências importantes à estabilidade do produto (SOUZA; GOMES, 2004).

As alterações de qualidade nos produtos farmacêuticos podem ser causadas não somente pela escolha do polímero usado na embalagem plástica, mas também pela escolha do fabricante. Cada fabricante de frascos combina seus aditivos com o polímero básico e cada um possui seu método de

fabrico, essas diferenças são suficientemente capazes de afetar seriamente a estabilidade do produto (SERAGINI, 1999).

De acordo com Lachman^{et}, Lieberman e Kanig, (2001) as possíveis interações entre o fármaco e o material plástico usado na embalagem são:

Cedência: Os recipientes plásticos possuem um ou mais ingredientes adicionados a sua formulação para estabilizar ou conferir a ele determinadas propriedades. É válida a possibilidade de cedência ou migração desses constituintes para o medicamento causando a contaminação do mesmo.

Modificação: São alterações físicas ou químicas do material de embalagem pelo medicamento. Permeabilidade, sorção e cedência são alterações das propriedades do recipiente plástico que também podem causar a sua degradação. A deformação, em recipientes de polietileno, é causada frequentemente pela permeabilidade aos gases e vapores a partir do ambiente ou por perda do conteúdo através das paredes do recipiente. Os excipientes usados na formulação como tensoativos, antioxidantes ou estabilizantes podem extrair o plastificante do recipiente, e assim alterar sua flexibilidade.

Permeabilidade: Gases, vapores, ou líquidos podem ser transmitidos através de certos tipos de materiais plásticos tendo efeito adverso sobre o prazo de validade do fármaco. Formas farmacêuticas sensíveis a hidrólise ou oxidação em ambientes de alta temperatura e umidade, por exemplo, se encontram sob uma condição climática crítica que pode vir a aumentar a permeabilidade dos gases. Dependendo do gás e do plástico usado, verificam-se diferenças importantes na permeabilidade. Uma vez que as moléculas não atravessam as zonas cristalinas, um aumento da cristalinidade do material deve diminuir a permeabilidade. Cada fabricante de frascos combina seus aditivos com o polímero básico, cada um com seu método de fabrico, o que é suficientemente capaz de afetar a estabilidade do produto.

Reatividade química: Os ingredientes usados na fabricação dos materiais plásticos podem vir a reagir quimicamente com um ou mais componentes do medicamento e também os ingredientes da formulação podem reagir com o plástico. Mesmo em pequena concentração, substâncias quimicamente incompatíveis podem trazer alteração na qualidade do medicamento.

Sorção: Caracterizado pela remoção de constituintes do medicamento pelo material de embalagem. Desvio crítico que pode afetar significativamente a eficácia terapêutica pela alteração nas concentrações tanto de ativos quanto de excipientes. Existem alguns fatores que influenciam as características de sorção do produto são eles: estrutura química, o pH do sistema de solventes, a concentração de ingredientes ativos, a temperatura, a duração de contato e a área de contato.

Mediante a teoria e os resultados explicados, a viabilidade de uma alteração de acondicionamento de um produto farmacêutico deve-se ser bem avaliada, pois tal mudança poderá trazer impactos na qualidade do produto em questão,

tendo desde a queda do teor de fármaco no produto, aparecimento de patógeno, ao surgimento de produtos de degradação que podem gerar toxicidade ao fármaco (ANVISA, 1988; LIEBERMAN; LACHMAN; SCHWARTZ LACHMAN, 1990).

Também é importante salientar as necessidades de comprovação preconizadas pela ANVISA (BRASIL, 2005):

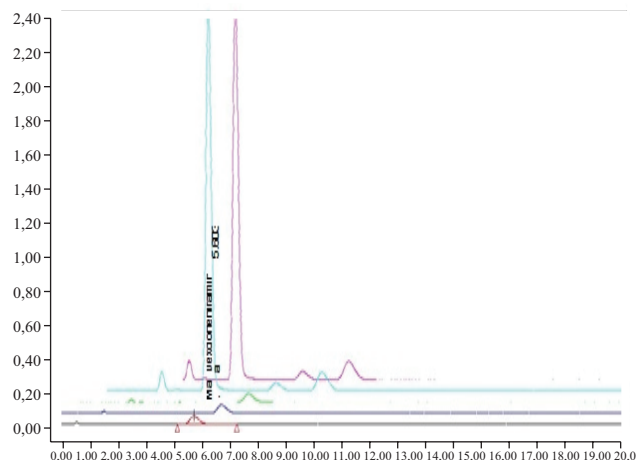
- Análises de Longa duração e Acelerada de todas as concentrações que o medicamento possuir registro, sendo que para ser enviado, a ANVISA solicita análises de três lotes diferentes;
- Preenchimento do formulário de petição disponível no site da ANVISA e pagamento da taxa fixa de R\$ 1.800,00 por formulário;
- Anexar ao formulário a justificativa da substituição da embalagem com os estudos de estabilidade exigidos, conforme a RDC N° 48/2009 e RE 01/2005;
- Após aprovação e publicação no Diário Oficial da União, gerar um novo N° de registro e código GTIN.

Os resultados das análises que comprovam a possibilidade de alteração de embalagem podem ser observados nos cromatogramas abaixo, salientando que as amostras foram retiradas de um mesmo lote, sendo que o lote 001-A foi envasado em vidro, e o lote 001-B, foi envasado em PET. Em cada análise foi executada a leitura de três padrões, e posteriormente duas leituras das amostras.

3.1 Análise inicial

Na Figura 1, observam-se as leituras da amostra inicial (Lote 001), que são os resultados obtidos na análise de teor, realizada pelo Controle de Qualidade da indústria, onde se pode identificar no tempo de retenção 5,3, o pico do ativo Maleato de Dexclorfeniramina, onde observamos No Quadro 1, o resultado do teor do ativo de 100,6%.

Figura 1: Cromatograma referente ao Teor do Estudo Inicial Lote: 001



Fonte: Dados da pesquisa.

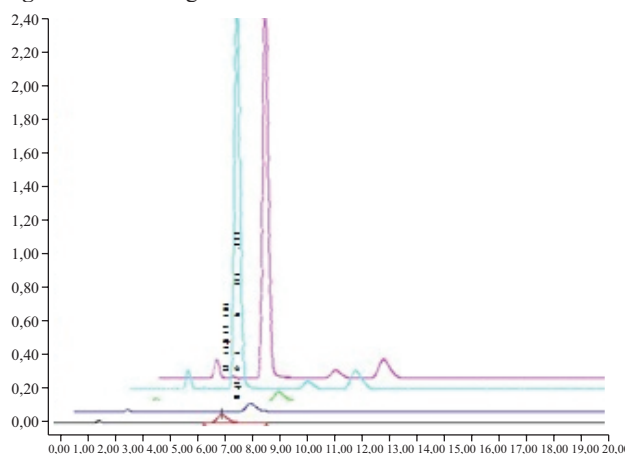
Quadro 1: Resultado de Teor Inicial

Lote	Estudo	Tempo	Resultados
			Teor
001	Inicial	-	100,6%

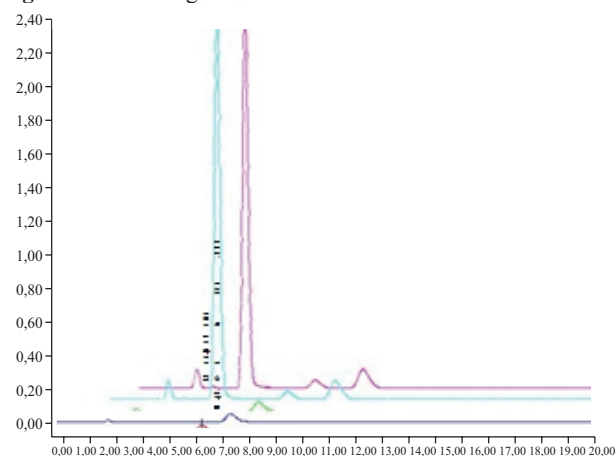
Fonte: Dados da pesquisa.

3.2 Análise do 1º mês em estabilidade

Nas Figuras 2 e 3, foi possível observar as leituras das amostras de um mês do estudo de estabilidade acelerado. Nesta fase do projeto, foram analisadas as amostras do medicamento envasadas em vidro (Lote 001-A) e em PET (Lote 001-B), onde se identifica no tempo de retenção 5,1, o pico do ativo Maleato de Dexclorfeniramina, onde observamos no Quadro 2, o resultado do teor do ativo de 100,9%, para o lote 001-A e 100,2% para o lote 001-B.

Figura 2: Cromatograma Teor AC/1º Mês Lt.: 001-A

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3: Cromatograma Teor AC/1º Mês Lt.: 001-B

Fonte: Dados da pesquisa.

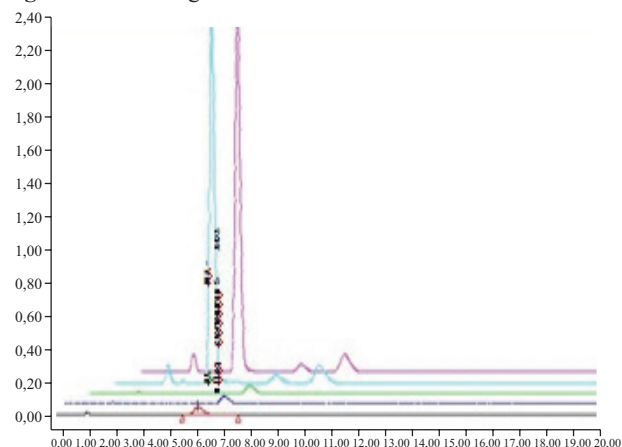
Quadro 2: Resultado de Teor 1º Mês

Lote	Estudo	Tempo	Resultados
			Teor
001-A	AC	1º Mês	100,9%
001-B	AC	1º Mês	100,2%

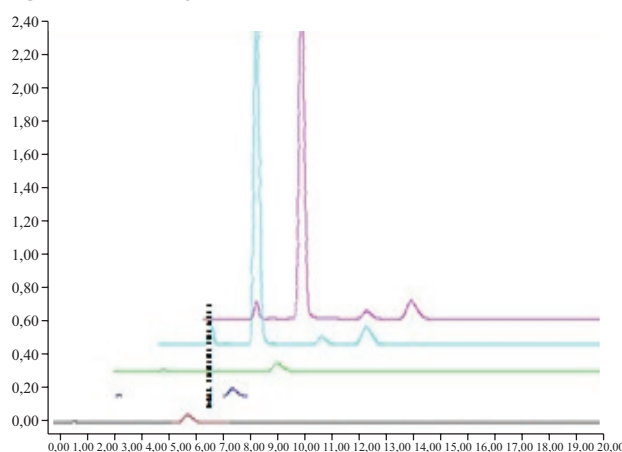
Fonte: Dados da pesquisa.

3.3 Análise do 2º mês em estabilidade

As Figuras 4 e 5 apresentam leituras das amostras de dois meses do estudo de estabilidade acelerado. Nesta fase do projeto, foram analisadas as amostras do medicamento envasadas em vidro (Lote 001-A) e em PET (Lote 001-B), onde se identifica no tempo de retenção 5,3, o pico do ativo Maleato de Dexclorfeniramina, onde observamos no Quadro 3, o resultado do teor de 100,3%, para o lote 001-A e 100,5% para o lote 001-B.

Figura 4: Cromatograma Teor AC/2º Mês Lt.: 001-A

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 5: Cromatograma Teor AC/2º Mês Lt.: 001-B

Fonte: Dados da pesquisa.

Quadro 3: Resultado de Teor AC 2º Mês

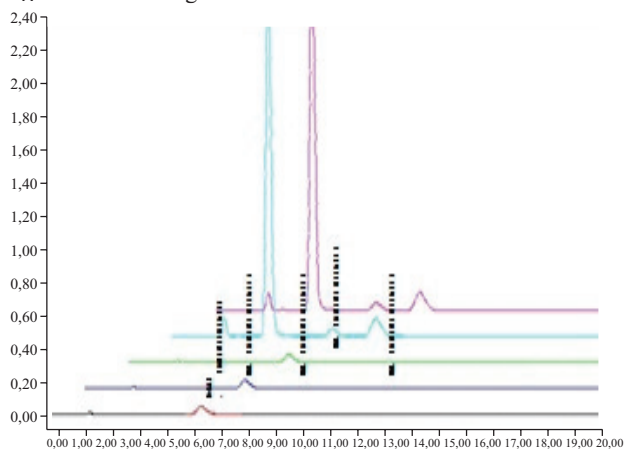
Lote	Estudo	Tempo	Resultados
			Teor
001 - A	AC	2º Mês	100,3%
001 - B	AC	2º Mês	100,5%

Fonte: Dados da pesquisa.

3.4 Análise do 3º mês em estabilidade

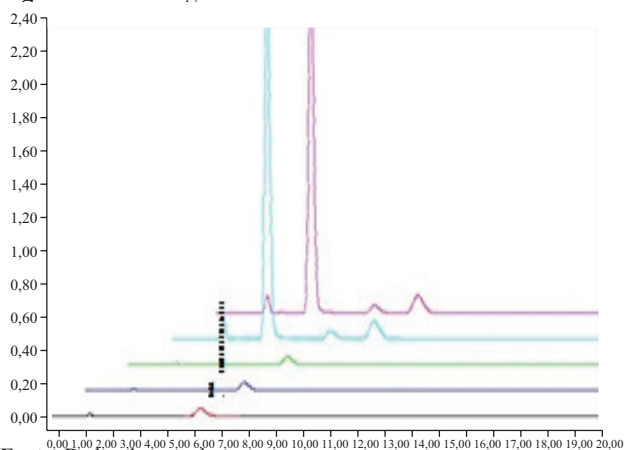
As Figuras 6 e 7 mostram as leituras das amostras de três meses dos estudos de estabilidade de Longa Duração e Acelerado do lote 001-A.

Figura 6: Cromatograma Teor AC/3º Mês Lt.: 001-A



Fonte: Dados da pesquisa.

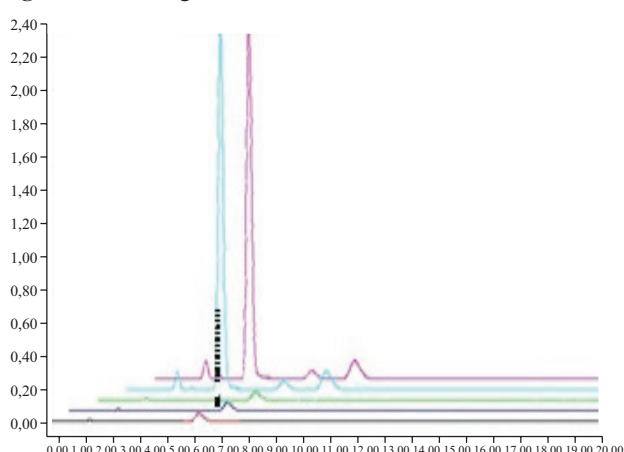
Figura 7: Cromatograma Teor LD/3º Mês Lt.: 001-A



Fonte: Dados da pesquisa.

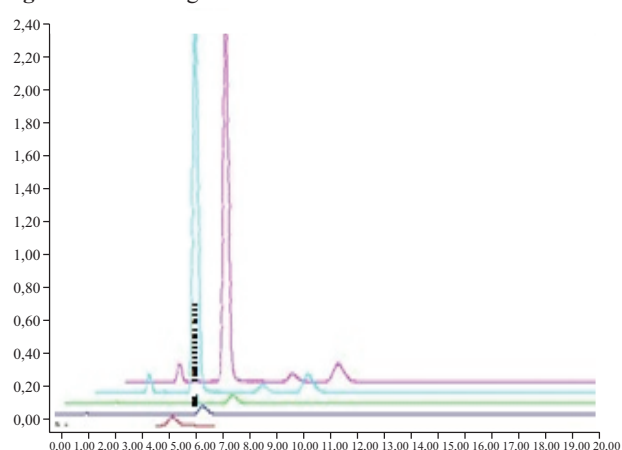
As Figuras 8 e 9 mostram as leituras de amostras do lote 001-B. Nesta fase do projeto, foram analisadas as amostras do medicamento envasadas em vidro (Lote 001-A) e em PET (Lote 001-B), onde se identifica no tempo de retenção 5,4, o pico do ativo Maleato de Dexclorfeniramina, onde observamos no Quadro 4, o resultado do teor de AC: 100,4%, LD: 100,5% para o lote 001-A, e AC: 100,6%, LD: 100,0% para o lote 001-B.

Figura 8: Cromatograma Teor AC/3º Mês Lt.: 001-B



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 9: Cromatograma Teor LD/3º Mês Lt.: 001-B



Fonte: Dados da pesquisa.

Quadro 4: Resultado de Teor AC/LD 3º Mês

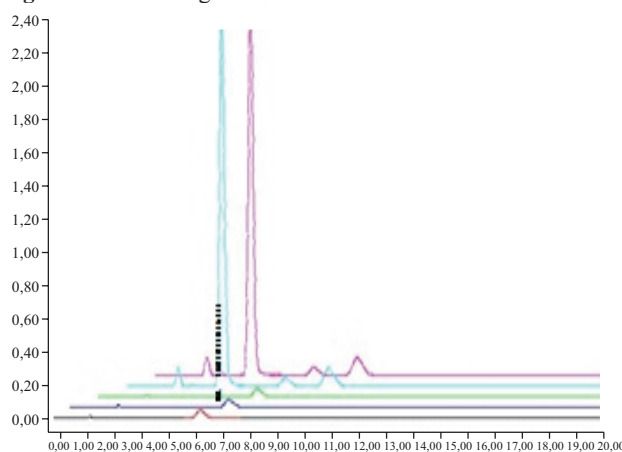
Lote	Estudo	Tempo	Resultados
			Teor
001 - A	AC	3º Mês	100,4%
001 - A	LD	3º Mês	100,5%
001 - B	AC	3º Mês	100,6%
001 - B	LD	3º Mês	100,0%

Fonte: Dados da pesquisa.

3.5 Análise do 6º mês em estabilidade

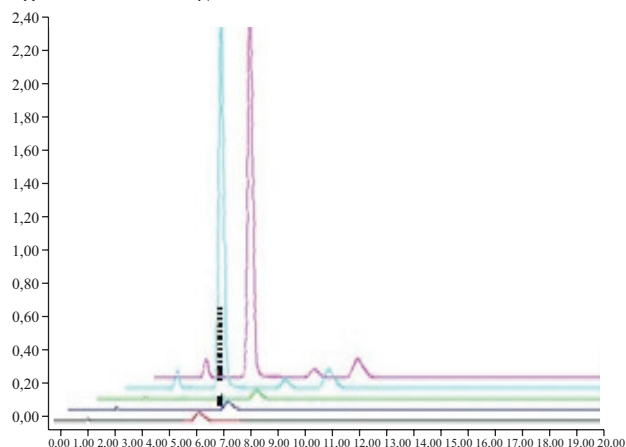
As Figuras 10 e 11 mostram as leituras das amostras de seis meses dos estudos de estabilidade de Longa Duração e Acelerado do lote 001-A.

Figura 10: Cromatograma Teor AC/6º Mês Lt.: 001-A



Fonte: Dados da pesquisa.

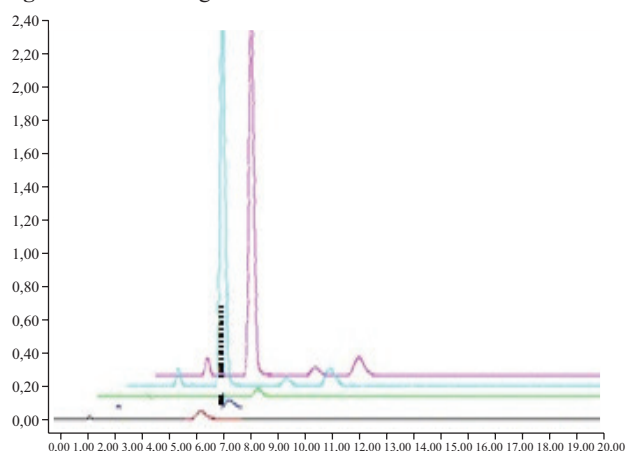
Figura 11: Cromatograma Teor LD/6º Mês Lt.: 001-A



Fonte: Dados da pesquisa.

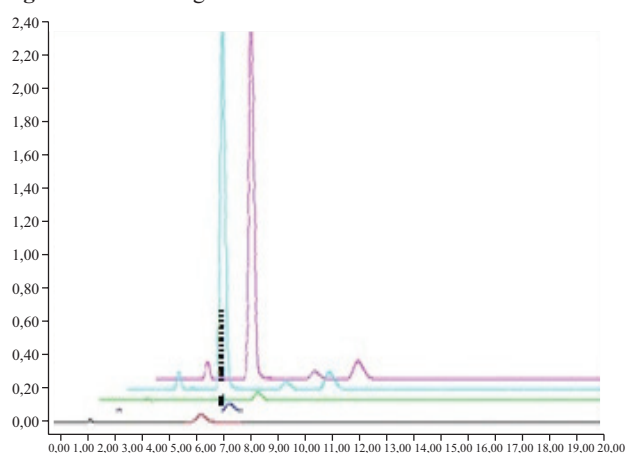
As Figuras 12 e 13 apresentam as leituras de amostras do lote 001-B. Nesta fase do projeto, foram analisadas as amostras do medicamento envasadas em vidro (Lote 001-A) e em PET (Lote 001-B), onde se identifica no tempo de retenção 5,1, o pico do ativo Maleato de Dexclorfeniramina, onde observamos na Tabela 5, o resultado do teor de AC: 100,8%, LD: 100,5% para o lote 001-A, e AC: 100,6%, LD: 100,3% para o lote 001-B.

Figura 12: Cromatograma Teor AC/6º Mês Lt.: 001-B



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 13: Cromatograma Teor LD/6º Mês Lt.: 001-B



Fonte: Dados da pesquisa.

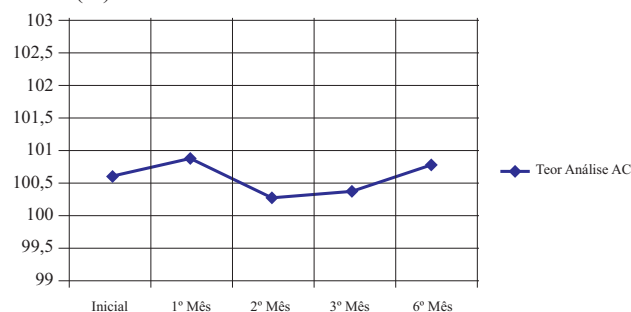
Quadro 5: Resultado de AC/LD 6º Mês

Lote	Estudo	Tempo	Resultados
			Teor
001 - A	AC	6º Mês	100,8%
001 - A	LD	6º Mês	100,5%
001 - B	AC	6º Mês	100,6%
001 - B	LD	6º Mês	100,3%

Fonte: Dados da pesquisa.

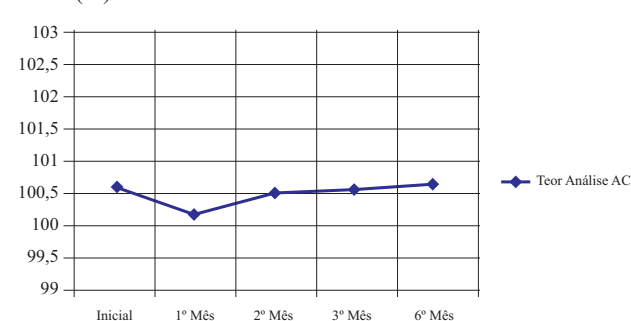
Pode-se comparar a evolução dos valores de teor dos lotes nos gráficos da Figuras 13, 14,15 e 16

Figura 14: Referente às análises do estudo acelerado do Lote 001-A (%)



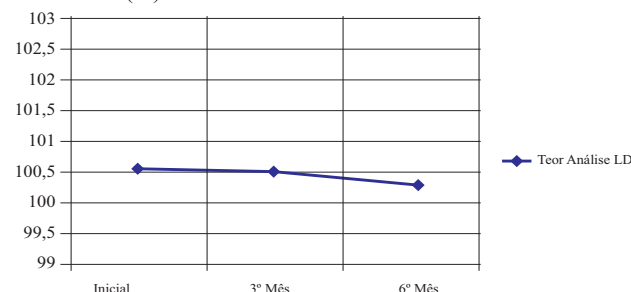
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 15:Referente às análises do estudo acelerado do Lote 001-B (%)



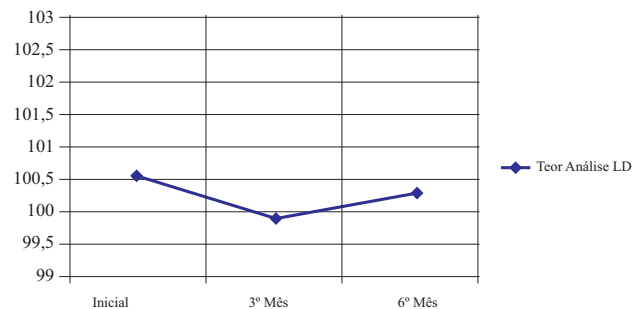
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 16: Referente às análises do estudo de Longa Duração do Lote 001-A (%)



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 17: Referente às análises do estudo de Longa Duração do Lote 001-B (%)



Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados obtidos para os teores do princípio ativo encontraram-se todos dentro das especificações preconizadas pelo compêndio oficial utilizado como referência (ABNT, 2004).

Mediante os resultados apresentados nas análises feitas com o método CLAE, a viabilidade da mudança de acondicionamento é viável, pois os resultados apresentados estão dentro dos limites da especificação técnica do produto, sem aparecimento de produto de degradação.

4 Conclusão

A mudança de acondicionamento de embalagem de vidro para PET para o produto Maleato de Dexclorfeniramina não trouxe impacto nas análises de teor. Com a realização deste estudo, a alteração de acondicionamento do produto Maleato de Dexclorfeniramina foi adotado pela indústria que produz este medicamento no município de Anápolis.

A mudança de acondicionamento do fármaco possibilita a indústria uma economia de 30% no processo produtivo, pois o PET é cerca de 30% mais barato que o vidro. A indústria terá resultados positivos em relação à logística, pois uma caixa de embarque com 60 frascos do produto envasado em vidro tem o peso total de 14,28 Kg, e quando envasado em PET tem o peso total de 10,14 Kg, tendo uma redução de 28% no peso da caixa de embarque. Com essa redução, o preço do frete a ser pago pela indústria diminui e torna-se economicamente atrativo, pois as tarifas de frete são calculadas na relação peso/Km.

Referências

- ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 11819: Embalagens de vidro para produtos farmacêuticos – Requisitos e métodos de ensaio. Rio de Janeiro: ABNT, 2004.
- ASTM - American Society for Testing and Materials. D 1003-07: Standard test method for haze and luminous transmittance of transparent plastics. Philadelphia, 2007.
- ANVISA. Farmacopéia brasileira. São Paulo: Atheneu; 1988.
- AULTON, M.E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BRASIL. Resolução n. 1 de 29 de julho de 2005 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia para a realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, 2005.
- CANTO, A.P.A. *Razão de ser do cGMP/BPF*. Campinas: Komedi, 1997.
- GOMES, B.J.L.; SOUZA, C.G. Utilização de materiais de embalagem na indústria farmacêutica: estudo exploratório do uso de vidro ou PET em frascos de xarope. In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 24.2006. Fortaleza. *Anais...* Fortaleza, 2006.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.Á.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.
- LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. New York: Marcel Dekker, 1990.
- LIMA, B.R. *A importância do desenvolvimento da embalagem na indústria farmacêutica*. São Paulo: Faculdade de Tecnologia da Zona Leste, 2010.
- MOURA, R.A.; BANZATO, J.M. *Embalagem: acondicionamento, utilização & containerização - manual de movimentação de materiais*. São Paulo: IMAM, 1990.
- SERAGINI, L. Visão empresarial do mercado de embalagens. In: WORKSHOP I GERENCIANDO PROJETOS EFICIENTES NO DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGENS: EMPRESA, AGÊNCIA E FORNECEDORES. São Paulo; 1999.
- SOUZA, C.G.; GOMES, B.J.L. Desenvolvimento de embalagens na indústria farmacêutica: um estudo de caso. In: Congresso Brasileiro de Gestão Desenvolvimento de Produtos, 4. Gramado, 2004. *Anais...* Gramado, 2004.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention. Easton: Mack, 2000.