

Embalagens na Farmácia Magistral

Artigo:

**Calibração e Avaliação da Uniformidade de Massa de jatos expelidos por válvulas “Spray nasal” utilizadas em farmácias magistrais.**

*Izabella Silva Bortolozzo<sup>1</sup>, Janda Rodrigues de Sousa<sup>2</sup>, Marcos Alves da Silva<sup>3</sup>*

*1. Izabella Bortolozzo- Farmacêutica, especialista em Farmacia alopática Magistral. Colatina - ES*

*2. Janda Sousa - Técnica em Química, Analista do lab. de controle de qualidade do Instituto de Manipulação Farmacêutica- IMAFAR, Vitória - ES*

*3. Marcos Alves - Farmacêutico, Mestre em farmacologia, professor da disciplina de Farmacotécnica do Curso de Farmácia da Faculdade Salesiana de Vitória, Assessor técnico do Instituto de Manipulação Farmacêutica- IMAFAR - Vitória - ES*

A Farmácia Magistral representa hoje uma opção à terapêutica de massa possibilitando a individualização e personalização da terapia medicamentosa, além de promover a interação com o paciente através da Assistência farmacêutica, o que diminui a possibilidade de ocorrerem erros de administração do medicamento e facilita a adesão ao tratamento (ANFARMAG, 2006).

O setor Magistral tem evoluído através da melhora contínua e da busca pela qualificação profissional, permitindo o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de métodos que visam resolver problemas, sendo através do controle de qualidade de insumos e de processos, como também pelas avaliações do produto acabado. Pretende-se com isto promover a garantia da qualidade, que consiste no monitoramento de todos procedimentos realizados para estabelecer a eficácia terapêutica e segurança do medicamento magistral.

Neste contexto, vê-se a importância das embalagens utilizadas pela farmácia. É necessário que estas sejam alvo da atenção do farmacêutico principalmente quando se trata de embalagens dosadoras, responsáveis por medir a quantidade de medicamento a ser administrado ao paciente no momento da sua utilização. Supositórios, óvulos, aplicadores vaginais, seringas para uso transdérmico, sprays e cápsulas, são formas farmacêuticas que necessitam ter sua capacidade volumétrica criteriosamente testada, garantindo a dosagem requerida e uniformidade de conteúdo de acordo com a prescrição. Assim sendo, todas essas embalagens têm que passar pelo controle de qualidade, onde devem ser calibradas e aferidas antes de serem utilizadas, garantindo a segurança na dose administrada pelo paciente (FERREIRA, 2000).

Dentre as embalagens dosadoras destacamos as válvulas utilizadas para medicamentos de uso nasal. De acordo com a Farmacopéia Britânica (1993), estes medicamentos são preparações líquidas, sólidas ou semi-sólidas, administradas na cavidade nasal e que podem desencadear efeitos locais e/ou sistêmicos. Podem conter um ou mais fármacos e geralmente são isotônicas. Não são potencialmente irritantes e não produzem muitos efeitos colaterais devido ao fato de a cavidade nasal ser ciliada.

Alguns dos medicamentos mais utilizados nessa forma são os descongestionantes nasais, corticóides e antialérgicos. Fármacos como budesonida, cloridrato de nafazolina, dipropionato de beclometasona e cromoglicato, são frequentemente administrados por via nasal. Levando-se em consideração que alguns destes são prescritos para manipulação em dose por jato, tornam-se imprescindíveis critérios rigorosos na aquisição destas válvulas dosadoras para uso nasal, já que estas irão determinar a quantidade do medicamento que será expelido em cada jato. Devem-se adotar procedimentos para determinar o peso e volume médios dos jatos dispensados (processo de calibração das válvulas), sendo necessário também que verifique se estes jatos continuam uniformes quando da utilização do produto (avaliação da uniformidade de massa dos jatos).

Relevando-se estes aspectos, assim como os farmacológicos, o paciente estaria administrando o medicamento na dose correta, com o mínimo de variações, de acordo com a prescrição, tendo

uma maior garantia de sucesso no tratamento . Apesar de todas estas questões importantes com relação à qualidade e segurança terapêutica, não foram encontradas, pelos autores deste artigo, literaturas de órgãos normativos brasileiros como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e Farmacopéia Brasileira, critérios específicos para avaliação das válvulas de spray nasal.

Considerando o controle de processo como fundamental na garantia da qualidade, buscou-se uma forma de calibrar e avaliar a uniformidade de massa dos jatos emitidos pelas válvulas de spray nasal. Baseou-se no método de uniformidade de massa instituído pela Farmacopéia Portuguesa, propondo um procedimento viável para verificação da qualidade destas válvulas dosadoras de uso nasal utilizadas em farmácias magistrais..

### *MATERIAIS E MÉTODOS*

Para a calibração das válvulas de spray nasal e obtenção dos valores dos pesos/volumes médios dos jatos, foram separadas aleatoriamente 10 válvulas spray nasal (18 mm/dμ), oriundas de 4 fornecedores distintos identificadas com números de 1 a 10 para cada grupo, totalizando 40 válvulas.

Para cada grupo de 10 válvulas foi utilizado um recipiente de vidro âmbar com capacidade para 30mL, que foi preenchido com 20mL de água purificada, medida num cálice graduado de 30mL.

Conectou-se a válvula ao recipiente e pressionou-se a mesma cerca de 5 a 6 vezes, até que a sua cânula se enchesse e os jatos se tornassem uniformes. Em seguida pesou-se o conjunto recipiente/válvula (RV) em balança analítica da marca Shimadzu, modelo AY 220, considerando o peso obtido como p0 (peso inicial). Pressionou-se a válvula por 2 vezes, respeitando um intervalo de dois segundos entre cada jato e pesou-se novamente o RV. Considerou-se este como p1 (peso final). Subtraiu-se o peso final do peso inicial (p0-p1), obtendo-se o valor do peso dos 2 jatos. Esta operação foi feita mais uma vez para cada válvula. Estes valores foram registrados em uma planilha do Excell. Os valores encontrados na pesagem foram somados e divididos por 40 (total de jatos expelidos). Esse resultado corresponde ao peso médio (pm) dos jatos daquela válvula. Considerando-se que a densidade da água é igual a 1, admite-se que o peso médio é igual ao volume médio aproximado. Este volume médio foi comparado com o volume médio nominal do certificado enviado pelo fornecedor. Considerou-se não conforme os resultados acima do limite de mais ou menos 20%. Todos os resultados foram conformes.

Os mesmos valores das pesagens utilizados no procedimento de calibração foram utilizados para avaliação quanto a uniformidade de massa dos jatos expelidos. Seguindo-se a metodologia proposta na Farmacopéia Portuguesa VII, lote foi considerado conforme se não mais de dois dos valores obtidos se desviarem mais de 25% da média e nenhum mais do que 35%.

Todos os dados das pesagens foram registrados em uma planilha do Excell, na qual foram feitos os cálculos para obtenção dos resultados e gráficos necessários para comparação dos coeficientes de variação entre os lotes analisados. (APÊNDICES A, B, C e D).

### *RESULTADOS E CONCLUSÃO*

Avaliamos a viabilidade dos processos de calibração e verificação da uniformidade de massa de válvulas de spray nasal, garantindo ao paciente uma maior segurança no tratamento com

medicamentos manipulados destinados a esta via de administração. Todos os lotes avaliados foram aprovados considerando-se os valores nominais (tabela I) e a uniformidade de massa, entretanto observou-se uma melhor relação do Coeficiente de variação das válvulas do fornecedor B em relação aos demais, o que também demonstra a possibilidade de se usar esta metodologia para a escolha do fornecedor (tabela II).

**Tabela I – Comparação do volume médio obtido com o volume médio nominal**

Fornecedor	VM obtido (ml)	VM nominal (ml)	Diferença	Resultado
A	0,115	0,130	0,015	A
B	0,103	0,120	0,017	A
C	0,096	0,120	0,024	A
D	0,140	0,02	0,02	A

**Tabela II – Avaliação da uniformidade de massa dos jatos spray**

Fornecedor	PM obtido (g)	Limite 25%	Pontos fora	Limite 35%	Pontos fora	CV obtido	Resultado
A	0,230	0,173 0,288	0	0,149 0,310	0	6,45	A
B	0,206	0,154 0,257	0	0,133 0,278	0	1,76	A
C	0,192	0,144 0,240	0	0,125 0,259	0	3,77	A
D	0,281	0,211 0,351	0	0,183 0,379	0	4,46	A

Concluimos que o procedimento proposto é de execução viável dentro da rotina das farmácias magistrais, e pode ser capaz de garantir a segurança da dose administrada ao paciente.

A Farmácia magistral representa uma alternativa para contornar os limites da indústria farmacêutica, posicionando-se como um posto avançado de saúde, tendo o farmacêutico como gestor e controlador de todo o processo magistral, que assume a responsabilidade pela garantia da qualidade dos produtos e serviços oferecidos. Isto pode acontecer tanto através do controle de qualidade do próprio medicamento, quanto através da assistência farmacêutica na dispensação. Este conjunto de ações, quando bem executado irá garantir que o medicamento manipulado tenha a qualidade necessária para se manter como uma opção segura de terapêutica, possibilitando a valorização e o crescimento de um setor fundamental na área da saúde, e reafirmando o papel do farmacêutico no sucesso dos tratamentos medicamentosos.

## 5 REFERÊNCIAS

ALLEN JR , L. V. Compounding Nasal Preparations. **Secundum Artem**, v. 7, n. 1. Disponível em: <[http://www.paddocklabs.com/secundum\\_artem.html](http://www.paddocklabs.com/secundum_artem.html)>. Acesso: 24 ago. 2006.

ASSOCIAÇÃO Brasileira de Normas Técnicas. Disponível em: <<http://www.abnt.org.br>>. Acesso em: 1 dez. 2006.

BRASIL. Resolução RDC nº33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, 24 abr. 2000. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis>>. Acesso em: 03 nov. 2006.

**FARMACOPÉIA Brasileira**. 3 ed. São Paulo: Organização Andrei, 1977.

**FARMACOPÉIA Portuguesa**. 7 ed. Pharmacopeia, 2002.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. Juiz de Fora: Ortofarma, 2000.

FERREIRA, A. O. Monitoramento dos Processos Magistrais. In: \_\_\_\_\_. **Apostila SINAMM Módulo V**. Monitoramento dos processos magistrais. São Paulo: 2006.

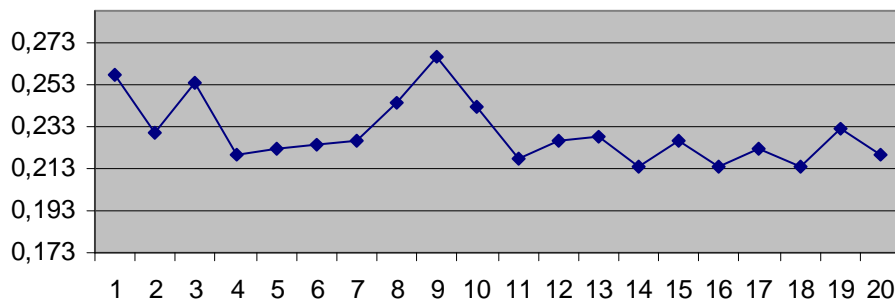
INSTITUTO Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br>>. Acesso em: 1 dez. 2006.

MEDICAMENTO Magistral: do conhecimento à arte. **Anfarmag**. São Paulo: ano XII, n. 61, p. 28-33, jun./jul. 2006.

**APÊNDICE A – Planilha dos resultados dos testes de uniformidade de massa e calibração dos jatos de spray nasal oriundas fornecedor A.**

Peso dos 40 jatos:	4,60		Data:	08/12/05	Peso Médio	0,230	g
Veículo: ÁGUA		Densidade	1		Peso médio/ jato	0,115	g
Limite mín. de 75%	0,173				Vol. médio por jato	0,115	ml VERDADEIRO
Limite máx. de 125%	0,288				Vol. médio nominal	0,130	ml CONFORME
					Limite mín. de 80%	0,104	ml
					Limite máx. de 120%	0,156	ml
Peso de 2 jatos	válvula	p1 - p0	Dif. do PM	Dif. ao Quadrado	Avaliação da uniformidade de massa		
pesagem 01	1	0,258	0,028	0,0007840	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,230	0	-	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	2	0,254	0,024	0,0005760	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,220	-0,01	0,0001000	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	3	0,222	-0,008	0,0000640	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,224	-0,006	0,0000360	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	4	0,226	-0,004	0,0000160	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,244	0,014	0,0001960	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	5	0,266	0,036	0,0012960	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,242	0,012	0,0001440	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	6	0,218	-0,012	0,0001440	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,226	-0,004	0,0000160	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	7	0,228	-0,002	0,0000040	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,214	-0,016	0,0002560	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	8	0,226	-0,004	0,0000160	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,214	-0,016	0,0002560	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	9	0,222	-0,008	0,0000640	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,214	-0,016	0,0002560	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 01	10	0,232	0,002	0,0000040	VERDADEIRO	CONFORME	
pesagem 02		0,220	-0,01	0,0001000	VERDADEIRO	CONFORME	
Total das diferenças ao quadrado				0,0043280	<b>Aprovado</b>		
Total das Diferenças / 19 =				0,0002278			
Desvio Padrão				0,015092696			
Coeficiente de Variação =				6,562041755			
Aspecto Final / Limpeza:				conforme			
Fechamento X Vazamento				conforme			

**GRÁFICO 1 - Variação da uniformidade de massa dos jatos do fornecedor A**



**APÊNDICE B – Planilha dos resultados dos testes de uniformidade de massa e calibração dos jatos de spray nasal oriundas do fornecedor B.**

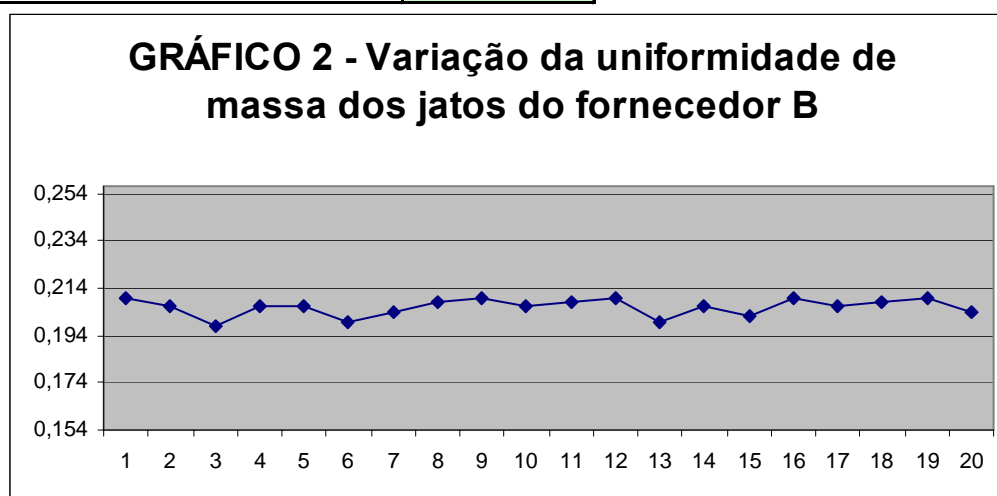
Peso dos 40 jatos:	4,12	Data:08/12/05
Veículo: ÁGUA	Densidade	1
Limite min. de 75%	0,154	
Limite máx. de 125%	0,257	

Peso Médio	0,206	g	
Peso médio/ jato	0,103	g	
Vol. Médio/ jato	0,103	ml	VERDADEIRO
Vol. médio nominal	0,120	ml	CONFORME
Limite min. de 80%	0,096	ml	
	0,144	ml	

Peso de 2 jatos	válvula	p1 - p0	Dif. do PM	Dif. ao Quadrado		Avaliação da uniformidade de massa
pesagem 01	1	0,210	0,0041	0,0000168	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,206	0	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	2	0,198	-0,0079	0,0000624	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,206	0	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	3	0,206	0	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,200	-0,0059	0,0000348	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	4	0,204	-0,0019	0,0000036	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,208	0,0021	0,0000044	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	5	0,210	0,0041	0,0000168	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,206	0	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	6	0,208	0,0021	0,0000044	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,210	0,0041	0,0000168	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	7	0,200	-0,0059	0,0000348	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,206	0	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	8	0,202	-0,0039	0,0000152	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,210	0,0041	0,0000168	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	9	0,206	0	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,208	0,0021	0,0000044	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	10	0,210	0,0041	0,0000168	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,204	-0,0019	0,0000036	VERDADEIRO	CONFORME
Total das diferenças ao quadrado				0,0002517		<b>Aprovado</b>
Total das Diferenças / 19 =				0,0000132		
Desvio Padrão				0,003639983		
Coeficiente de Variação =				1,767840043		
Aspecto Final / Limpeza:				conforme		
Fechamento X Vazamento				conforme		



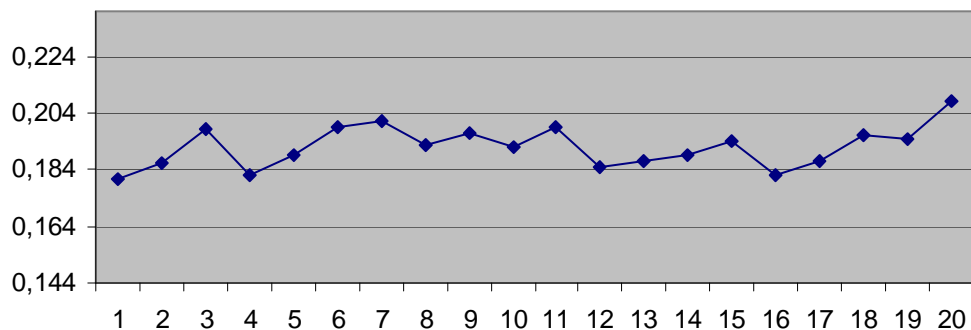
**APÊNDICE C – Planilha dos resultados dos testes de uniformidade de massa e calibração dos jatos de spray nasal oriundas do fornecedor C.**

Peso dos 40 jatos:	3,84	Data:08/12/05
Veículo: ÁGUA		Densidade 1
Limite min. de 75%	0,144	
Limite máx. de 125%	0,240	

Peso Médio	0,192	g	
Peso médio/jato	0,096	g	
Vol. médio/jato	0,096	ml	VERDADEIRO
Vol. médio nominal	0,120	ml	CONFORME
Limite min. de 80%	0,096	ml	
Limite máx. de 120%	0,144	ml	

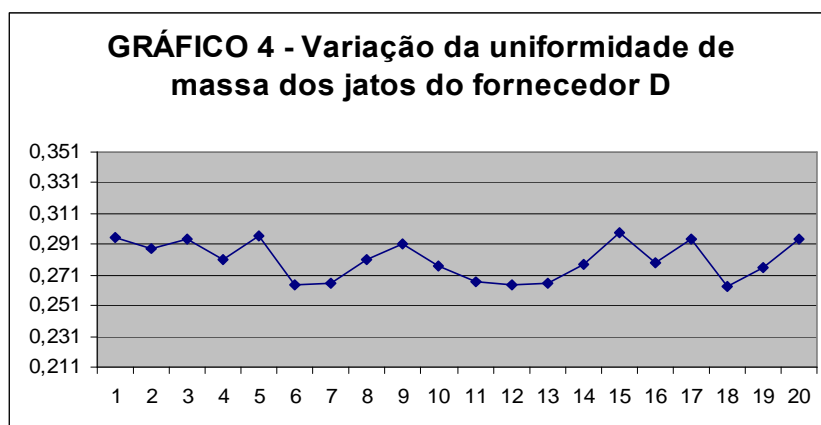
Peso de 2 jatos	válvula	p1 - p0	Dif. do PM	Dif. ao Quadrado		Avaliação da uniformidade de massa
pesagem 01		0,181	-0,011	0,0001210	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	1	0,186	-0,006	0,0000360	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,198	0,006	0,0000360	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	2	0,182	-0,010	0,0001000	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,189	-0,003	0,0000090	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	3	0,199	0,007	0,0000490	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,201	0,009	0,0000810	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	4	0,193	0,001	0,0000010	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,197	0,005	0,0000250	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	5	0,192	0,000	-	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,199	0,007	0,0000490	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	6	0,185	-0,007	0,0000490	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,187	-0,005	0,0000250	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	7	0,189	-0,003	0,0000090	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,194	0,002	0,0000040	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	8	0,182	-0,01	0,0001000	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,187	-0,005	0,0000250	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	9	0,196	0,004	0,0000160	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01		0,195	0,003	0,0000090	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02	10	0,208	0,016	0,0002560	VERDADEIRO	CONFORME
Total das diferenças ao quadrado				0,0010000		<b>Aprovado</b>
Total das Diferenças / 19 =				0,0000526		
Desvio Padrão				0,007252586		
Coeficiente de Variação =				3,777388409		
Aspecto Final / Limpeza:				conforme		
Fechamento X Vazamento				conforme		

**GRÁFICO 3 - Variação da uniformidade de massa dos jatos do fornecedor C**



**APÊNDICE D – Planilha dos resultados dos testes de uniformidade de massa e calibração dos jatos de spray nasal oriundas fornecedor D.**

Peso dos 40 jatos:	5,62		Data:08/12/05	Peso Médio	0,281	g
Veículo: ÁGUA		Densidade	1	Peso médio/jato	0,140	g
Limite mínimo de 75%	0,211			Vol. médio/ jato	0,140	ml VERDADEIRO
Limite máximo de 125%	0,351			Vol. médio nominal	0,120	ml CONFORME
				Limite min. de 80%	0,096	ml
				Limite máx. de 120%	0,144	ml
<b>Peso de 2 jatos</b>	<b>válvula</b>	<b>p1 - p0</b>	<b>Dif. do PM</b>	<b>Dif. ao Quadrado</b>	<b>Avaliação da uniformidade de massa</b>	
pesagem 01	1	0,295	0,014587	0,0002128	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,289	0,008	0,0000585	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	2	0,294	0,013467	0,0001814	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,281	0,000	0,0000000	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	3	0,297	0,016	0,0002562	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,265	-0,015873	0,0002520	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	4	0,266	-0,015313	0,0002345	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,281	0,000127	0,0000000	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	5	0,291	0,010107	0,0001022	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,277	-0,004	0,0000189	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	6	0,267	-0,013873	0,0001925	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,265	-0,015873	0,0002520	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	7	0,266	-0,015313	0,0002345	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,278	-0,003	0,0000071	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	8	0,299	0,018087	0,0003271	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,279	-0,001713	0,0000029	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	9	0,294	0,013	0,0001713	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,264	-0,016873	0,0002847	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 01	10	0,276	-0,004553	0,0000207	VERDADEIRO	CONFORME
pesagem 02		0,294	0,013167	0,0001734	VERDADEIRO	CONFORME
Total das diferenças ao quadrado				0,0029826	<b>Aprovado</b>	
Total das Diferenças / 19 =				0,0001570		
Desvio Padrão				0,012529124		
Coefficiente de Variação =				4,460779224		
Aspecto Final / Limpeza:				conforme		
Fechamento X Vazamento				conforme		



**APÊNDICE E – Procedimento para calibração e avaliação da uniformidade de massa das válvulas de spray nasal utilizadas em farmácias de manipulação.**

<b>o que</b>	<b>como</b>	<b>quem</b>
Amostragem das válvulas	Separar aleatoriamente 10 válvulas de cada lote a ser analisado e encaminhar para o Laboratório de Controle de Qualidade (LCQ).	Manipulador
Identificar as amostras	Identificar cada grupo de válvulas com números de 1 a 10.	Analista LCQ
Preparar os recipientes	Para cada grupo de 10 válvulas utilizar um recipiente de vidro âmbar com capacidade para 30mL, e preenchê-lo com 20mL de água purificada, medida num cálice graduado de 30mL.	Analista LCQ
Preparar as amostras	Conectar a válvula ao recipiente e pressionar a mesma cerca de 5 a 6 vezes, até que a sua cânula se encha e os jatos se tornem uniformes.	Analista LCQ
Pesar a amostra	Em seguida pesar o conjunto recipiente/válvula (RV) e considerar o peso obtido como p0 (peso inicial).	Analista LCQ
Pesar os jatos	Pressionar a válvula por 2 vezes, respeitando um intervalo de dois segundos entre cada jato e pesar novamente o RV. Considerar este como p1 (peso final). Subtrair o peso final do peso inicial (p0-p1), obtendo-se o valor do peso dos 2 jatos. Esta operação deve ser feita mais uma vez para cada válvula.	Analista LCQ
Anotar dados	Anotar os dados das pesagem na planilha do Excell.	Analista LCQ
Encontrar os pesos médios dos jatos	Somar os valores encontrados na pesagem e dividir por 40 (total de jatos expelidos). Esse resultado corresponde ao peso médio (pm) dos jatos daquela válvula. Utilizando a água como veículo, e considerando a densidade igual a 1, o peso médio é igual ao volume médio aproximado. Se for utilizado outro veículo de densidade diferente deve-se calcular o volume médio correspondente.	Analista LCQ
Calibrar as válvulas	Comparar o volume médio encontrado foi com o volume médio nominal do certificado enviado pelo fornecedor. Considerar não conforme os resultados acima do limite de mais ou menos 20%.	Analista LCQ Assessoria técnica
Avaliar uniformidade de massa dos jatos	O lote é considerado conforme se não mais de dois dos valores obtidos se desviarem mais de 25% da média e nenhum mais do que 35%.	Analista LCQ Assessoria técnica
Anotar resultados	Anotar os resultados na fiche técnica e liberar ou não o lote para utilização pelo laboratório de manipulação.	Analista LCQ

## Embalagens na Farmácia Magistral

O termo embalagem é abrangente e aborda todos os componentes envolvidos, incluindo a embalagem primária ou imediata a qual envolve aqueles materiais (ex. recipiente, invólucro, etc) que entram em contato direto com o produto; a embalagem secundária empregada para proteger a embalagem primária para o transporte, armazenamento, distribuição e dispensação. Algumas vezes, pode incluir ainda componentes terciários tal como componentes auxiliares ao uso (ex. aplicadores, recipientes separados de medida)

A embalagem e o produto não devem ser considerados como itens separados. Deverá haver uma combinação perfeita destes dois elementos para se manter a adequada estabilidade do produto. O produto acondicionado deverá ser compatível com o material constituinte da embalagem. Este material não deverá alterar a pureza, integridade e/ou estabilidade do produto. A embalagem deverá ser inerte de forma a não promover nenhuma alteração do produto, seja por interação, extração ou transferência. A proteção fornecida pela embalagem deve compreender o período de validade, bem como também o período de uso do produto.

### Características ideais de uma embalagem:

- proteger o produto das condições ambientais. Preservar a pureza, teor ou concentração, integridade e estabilidade da matéria-prima ou preparação acondicionada;
- não deve interagir fisicamente ou quimicamente com a preparação;
- não deve conferir odor ou sabor à preparação;
- deve ser atóxico;
- deve estar limpa, sanitizada ou estéril quando aplicável.

### Tipos de Materiais utilizados nos Recipientes

#### 1 – Vidros

As principais vantagens do vidro seriam a relativa “neutralidade” (inércia química), apresenta transparência aos raios visíveis o que permite observar a limpidez do produto envasado e alterações de aspecto do medicamento. As desvantagens desse tipo de recipiente seriam a fragilidade (facilidade de quebrar frente à choques e variações de temperatura) e o peso, que gera um aumento de gastos com embalagens protetoras e despesas com expedição e transporte. No caso de recipientes transparentes pode ocorrer problemas de degradação de substâncias sensíveis à luz. Além disso o vidro apresenta maior custo quando comparado ao plástico. Segue abaixo os principais tipos de vidro de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV Edição:

#### Tipos de vidro (conforme teste de resistência hidrolítica):

- Tipo I: Neutro e altamente resistente (maior durabilidade, dureza e resistência ao choque térmico). Vidro de borossilicato. É quimicamente inerte, sendo usado para envase de ácidos, álcalis e diversos tipos de solventes. É amplamente usado para produtos parenterais e demais produtos estéreis.
- Tipo II: vidro sódico-cálcico com tratamento de desalcalinização para remoção dos álcalis de sua superfície. É um vidro quimicamente resistente, sendo amplamente utilizado em produtos parenterais e outros produtos estéreis.
- Tipo III: vidro sódico-cálcico de alcalinidade limitada. É um vidro não tratado de boa resistência química. Ocasionalmente utilizado em produtos parenterais.
- NP (não parenteral): vidro sódico-cálcico para uso em produtos de utilização oral ou tópica (uso geral). Não é utilizado para envasar produtos de uso parenteral.

A água dissolve os silicatos alcalinos e por isso utiliza-se preferencialmente os metais alcalino terrosos na produção de vidros, mesmo assim, ocorrem trocas químicas entre a água e o vidro. Em um vidro comum (silicocalcicosódico) sempre haverá a passagem de pequenas quantidades de

bases solúvel (soda e cal) para a água, ocorrendo a formação de um filme de silício hidratado (ácido silícico). Ocorre uma alcalinização fraca da água, mas que em alguns casos pode provocar ou favorecer reações químicas das substâncias em solução, como por exemplo saponificação de ésteres (ex. atropina), precipitação de bases fracas a partir de seu sal (ex. sulfato de estriquina), etc.

As reações químicas no vidro ocorrem com mais frequência quando o processo de produção de medicamento necessitar de altas temperaturas, como por exemplo, esterilização por calor.

## **2 - Papel e Laminados**

O papel tem sido utilizado em uma variedade de recipientes para uso farmacêutico, desde envelopes utilizados para acondicionar alguns poucos comprimidos ou pequenas quantidades de pós até tambores de fibra com capacidade para dezenas de quilos. Entretanto, poucos recipientes de papel oferecem adequada proteção contra a umidade ou ao ar. Por este motivo, atualmente o papel tem sido usado basicamente como embalagem secundária (ex. caixas de papel cartonado). Contudo, é possível modificar o papel através de revestimento com plástico, folhas de metal (ex. papel alumínio), ceras ou outros materiais que aumentem suas propriedades de barreira. Tais tipos de papéis revestidos podem ser considerados adequados para embalagem primária de preparações farmacêuticas, como por exemplo envelopes laminados com revestimento plástico (utilizado para preparações em sachês).

## **3 – Metal**

Recipientes de metal são geralmente constituídos de alumínio, aço, estanho, aço revestido de estanho. São geralmente fortes, opaca, impermeáveis a líquidos, umidade, vapores, gases, odores e bactérias, bem como são resistentes a altas e baixas temperaturas. A desvantagem das embalagens de metal deve-se ao fato de requererem algum tipo de revestimento para minimizar a reatividade com os fármacos (ex. revestimento acrílico, epóxi, laca, oleoresinas, fenólicos ou vinílicos). Os recipientes de metal mais usados em embalagens farmacêuticas são os tubos flexíveis para pomadas, embalagens para aerossol, potes e latas para pós “tipo talqueiras”.

Tubos flexíveis proporcionam uma boa proteção ao produto frente as condições atmosféricas e ao mesmo tempo fornece maior economia e conveniência ao consumidor. Eles também são mais higiênicos, pois somente o produto extruído é exposto à contaminação ao contrário do que acontece com os potes de boca larga onde todo o conteúdo fica exposto com a retirada da tampa. Os tubos podem ser rotulados e silcados. Entretanto, são facilmente perfurados e durante o uso conforme vão sendo apertados sua rotulagem tendem a ficar menos legível. O tubo flexível de metal (bispaga de metal) revestido no seu interior com material plastificante ou com verniz é a embalagem de escolha para formulações contendo princípios ativos reconhecidamente susceptíveis à oxidação (exemplo: creme ou gel com hidroquinona, creme ou gel com ácido retinóico, creme com cetoconazol).

## **4 – Plásticos**

O termo plástico não se aplica a um só tipo de material, mas sim a uma grande variedade de substâncias. O acréscimo de grupos funcionais à cadeia de um polímero pode gerar inúmeras alterações em um material plástico final. Além disso, outros agentes podem ser adicionados para alterar as propriedades do material plástico como por exemplo plastificantes, estabilizantes, antioxidantes, espessantes, pigmentos, lubrificantes, etc.

As principais vantagens do plástico é a resistência ao impacto, leveza, apresentam grande variedade de formas, razoavelmente inerte e quimicamente resistente. As principais desvantagens seriam a permeabilidade a gases e alguns líquidos, não são resistentes ao calor.

Os plásticos comuns mais utilizados como embalagens de preparações farmacêuticas são o polietileno (baixa densidade, alta densidade), poliestireno, polipropileno, cloreto de polivinila (PVC) e polietileno tereftalato (PET).

### Características e propriedades de alguns materiais plásticos

- Polietileno: são obtidos por polimerização do etileno ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ). Os polietilenos podem ser de *baixa densidade* e de *alta densidade*.
  - Polietileno de baixa densidade (PEBD): possuem a cadeia molecular ramificada, baixa cristalinidade, baixa densidade e peso molecular entre 10.000 a 30.000. É particularmente macio e flexível, transparente a translúcido, apresenta boa resistência ao impacto e ponto de fusão relativamente baixo (permite uma boa selagem com calor, forma uma boa barreira contra a umidade, boa resistência a maioria dos solventes, resistente a álcalis e ácidos fortes. Embalagens de polietileno de baixa densidade apresentam fraca resistência térmica, não podendo ser esterilizadas em autoclave. É permeável ao oxigênio e outros gases.
  - Polietileno de alta densidade (PEAD) :apresenta uma cadeia mais linear e um peso molecular maior que 50.000. Embalagens de PEAD resistem a temperaturas acima de 100° C, podendo ser esterilizados por calor úmido (no autoclave). Apresentam maior resistência e menor permeabilidade que o PEBD. É rígido. Entretanto é permeável ao oxigênio e gases e apresenta baixa transparência.
- Polipropileno (PP): polímero termoplástico obtido por polimerização do propileno ou da copolimerização com polietileno. Em alguns aspectos apresenta características similares ao PEAD. O PP é um dos materiais plásticos de baixa densidade, translúcido a branco leitoso com um estrutura altamente cristalina. Apresenta praticamente mesma aplicação do polietileno. É mais leve, rígido e termoestável que o polietileno, apresentando as mesmas características de inércia química. Embalagens de PP podem ser esterilizadas em autoclave.
- Poliestireno (PS): é obtido pela polimerização do estireno. É rígido e pode ser cristalino transparente. Tem sido empregado na fabricação de embalagens para formas farmacêuticas sólidas e de seringas. Sua resistência química e térmica não são muito elevadas. Porém estas propriedades melhoram pelo emprego de copolímeros que contém acrilonitrilo e butadieno.
- Cloreto de polivinila (PVC): é obtido pela polimerização do cloreto de vinila ( $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ ). Pode se apresentar como cristal transparente. Pode amarelar quando exposto ao calor ou à luz ultravioleta. O PVC é muito duro, podendo ser amolecido com o uso de plastificantes. É amplamente empregado em bolsas contendo soluções intravenosas e em embalagens de produtos cosméticos.
- Policarbonato: Recipientes de policarbonato são límpidos, transparentes (apresenta grande transparência) e rígidos e tem sido considerado em alguns casos como substituto do vidro. Possuem uma boa resistência térmica (até 130° C) e resistência mecânica elevada. São resistentes a ácidos diluídos, agentes oxidantes e redutores, sais, óleos (fixos e voláteis) e a hidrocarbonetos alifáticos. Podem ser atacados por álcalis, aminas, acetonas, ésteres, hidrocarbonetos aromáticos e alguns álcoois.
- Polietileno tereftalato (PET) / Polietilenoglicol tereftalato (PETG): é obtido por polimerização do ácido tereftálico ou do tereftalato de dimetila com etilenoglicol. Apresenta um alto grau de transparência, boa resistência a ácidos e vários óleos. Apresenta excelente retenção das fragrâncias contidas nas preparações. O PET pode ser hidrolisado por bases fortes.
- Elastômeros: são geralmente utilizados para elaborar tampas de frasco-ampola e outras embalagens que requerem vedação que impeça a permeação e evaporação de gases ou vapores e que possam ser submetidos ao aquecimento em processos de esterilização. Podem ser de origem natural (apresentam baixa resistência à temperatura, ao envelhecimento e aos óleos) ou sintética (são mais resistentes ao envelhecimento e aos solventes, mais impermeáveis ao gás e ao vapor de água).

### Exemplos da influência da embalagem na preparação

A solução aquosa de gentamicina sulfato quando armazenada em embalagem de polipropileno e poliestireno por 30 dias em temperatura de 4 a 25°C ocorre decomposição e formação de um precipitado marrom, ocasionando perda de 16% da potência. O armazenamento as mesmas condições de temperatura quando realizado em embalagem de vidro reduz para apenas 7% a redução da potência.

Incompatibilidade física importante ocorre no caso de formulações contendo altas concentrações de óleo mineral envasadas em embalagens de polietileno. Como resultado desse conjunto tem-se a “retração” da embalagem, que ocorre em função da migração do produto através de poros da embalagem. Para solucionar esse problema deve-se utilizar embalagens de polipropileno ou PET que têm poros menores e não permitem a migração do produto.

### **Controle de qualidade de materiais de acondicionamento**

A farmácia, no momento do recebimento do material de embalagem, precisa realizar o controle de qualidade mínimo deste material a fim de garantir as especificações da embalagem e qualidade da mesma.

De nada valerá o rigor técnico empregado na obtenção de um medicamento, caso o mesmo seja envasado em uma embalagem defeituosa. Nesta situação, a qualidade final do produto estará seriamente comprometida. Portanto, é importante que os materiais de acondicionamento e embalagem empregados para o acondicionamento de medicamentos ou cosméticos sejam usados somente após terem sido identificados, amostrados e inspecionados quanto aos quesitos de qualidade aplicáveis.

**Tabela 1.** Classificação dos defeitos visuais de materiais de acondicionamento e embalagens.

<b>Classificação dos defeitos visuais</b>	<b>Definição</b>
Defeitos críticos	Impedem a utilização da embalagem ou prejudicam sua função essencial. Podem dar origem a uma condição perigosa ou falta de segurança ao consumidor final. Reduzem consideravelmente a eficiência do processo. Exemplos: rebarbas cortantes, partículas de vidro, presença de partículas estranhas, furos grandes, bolha aberta, mistura de tipos de frascos, contaminação, impressão trocada ou falta de impressão, lacre quebrado, etc.
Defeitos maiores	Defeitos que embora não impeçam a utilização da peça, prejudicam sensivelmente a apresentação e o acondicionamento. Provocam falta de segurança para as pessoas que manuseiam. Exemplos: parede fina, pequenos furos, pontos fracos, trincado, irregularidade na espessura, estrangulamento da bica do frasco, fundo lascado, variações de dimensão, falta de enquadramento na impressão, impressão de texto ou escala volumétrica borrada, etc
Defeitos menores	São pequenas imperfeições de acabamento que podem ser toleradas. Atinge a estética da embalagem. Exemplos: pequenas deformações, pequenas bolhas e inclusões, rebarbas externas, manchas, dobras, rugas, leves falhas de impressão, riscos, etc.

Para se ter confiança nas inspeções realizadas em materiais de embalagem é importante que as amostras analisadas sejam obtidas à partir da aplicação de princípios estatísticos. Os procedimentos de amostragem deverão ser baseados na inspeção por atributo em amostragem simples. A Norma Militar Standard (Mil. STD-105) estabelece um plano de amostragem simples para inspeção comum, sendo também convenientemente empregada para materiais de embalagens. No contexto desta norma, o número de amostras analisadas é variável em função do tamanho do lote recebido e as embalagens seriam inspecionadas em função de eventuais defeitos. Na Farmacopéia Brasileira IV Edição também há um plano de amostragem e de qualidade para avaliação visual, que também pode ser seguido pela farmácia no momento de estabelecer critérios para a amostragem.

**Tabela 2.** Plano de amostragem e de qualidade para avaliação visual (Farmacopéia Brasileira IV Edição, Parte I, IX.2.1 Recipientes de vidro).

Qualidade do lote	Amostragem (nº unidades)	Defeitos					
		Críticos LQA = 0,04		Maiores LQA = 1,0		Menores LQA = 2,5	
		Ac.	Re.	Ac.	Re.	Ac.	Re.
501 a 1.200	32	0	1	1	2	2	3
1.201 a 3.200	50	0	1	1	2	3	4
3.201 a 10.000	80	0	1	2	3	5	6
10.001 a 35.000	125	0	1	3	4	7	8
35.001 a 150.000	200	0	1	5	6	10	11
150.001 a 500.000	315	0	1	7	8	14	15
500.001 ou mais	500	0	1	10	11	21	22

LQA: Limite de Qualidade Aceitável, Ac: Aceitar, Re: Rejeitar

**Tabela 3.** Plano de amostragem simples inspeção comum, Norma Mil. STD-105.

NÍVEL DE INSPEÇÃO II NORMAL		N.Q.A						NÍVEL ESPECIAL DE INSPEÇÃO S-3	
TAMANHO DO LOTE (Nº PEÇAS)	TAMANHO DA AMOSTRA	0,25		1,5		4		TAMANHO LOTE	TAMANHO AMOSTRA
		AC	RE	AC	RE	AC	RE		
2 a 8	2	0	1	0	1	0	1	2 a 15	2
9 a 15	3	0	1	0	1	0	1	16 a 50	3
16 a 25	5	0	1	0	1	0	1	51 a 150	5
26 a 50	8	0	1	0	1	1	2	151 a 500	8
51 a 90	13	0	1	1	2	1	2	501 a 3200	13
91 a 150	20	0	1	1	2	2	3	3201 a 35000	20
151 a 280	32	0	1	1	2	3	4	35001 a 500000	32
281 a 500	50	0	1	2	3	5	6	> 500000	50
501 a 1200	80	0	1	3	4	7	8		
1201 a 3200	125	1	2	5	6	10	11		
3201 a 10000	200	1	2	7	8	14	15		
10001 a 35000	315	2	3	10	11	21	22		
35001 a 150000	500	3	4	14	15	21	22	DEFEITO CRÍTICO - N.Q.A 0,25	
150001 a 500000	800	5	6	21	22	21	22	DEFEITO MAIOR - N.Q.A 1,5	
>500000	1250	7	8	21	22	21	22	DEFEITO MENOR - N.Q.A 4,0	N.Q.A
								- NÍVEL DE QUALIDADE ACEITÁVEL.	

Com o objetivo de orientar a farmácia no controle de qualidade de embalagem de vidro foi desenvolvido um modelo de ficha de inspeção de material de embalagem de vidro baseado na exigência da RDC 67/07 e Farmacopéia Brasileira, IV ed, 1998.

**Tabela 3.** Modelo de ficha de inspeção para material de embalagem de vidro.

Nome do fornecedor		
Endereço		
Telefone	C.N.P.J	
Quantidade recebida	Lote	
Data de fabricação	Data de validade	
Tipo de vidro	Qte por caixa	
<b>Acondicionamento</b>	SIM	NÃO
Caixa de papelão		
Cabeça para baixo		
Divisórias entre as camadas		
<b>Inspeção Visual</b>		
Defeitos	Ensaio	Resultado
críticos	Mistura de tipos de frascos	
	Texto impresso ou escala volumétrica não correspondente ao padrão ou totalmente ilegível; "Fagulha" ou "rebarba" de massa de vidro localizada no interior do frasco ou aderida à parede ou gargalo do mesmo;	
	Fio de vidro que se estende internamente de um lado ao outro da parede ("gaiola" ou "telefone");	
	Contaminação por presença de fungos no interior no frasco;	
	Mancha ou pinta preta localizada na parede interna, irremovível nas condições normais de limpeza, mas sendo liberada para o produto nas condições do processamento.	
Total de defeitos críticos		
maiores	"Fagulha" ou "rebarba" na parede externa do frasco;	
	Irregularidade de espessura do frasco (má distribuição de massa vítrea na parede ou no fundo do frasco);	
	Deformação no corpo ou fundo do frasco (irregularidade na superfície do vidro para dentro – chupado, estufado, dobra ou ruga);	
	Inclusão de material não fundido ou contaminação da forma, com rachadura ao seu redor (pedras);	
	Estrangulamento da boca (ovalização) ou boca não formada totalmente	
	Fissura na superfície do frasco (trincado atravessando toda a massa de vidro, podendo ser no corpo, no fundo, na junção do corpo com pescoço ou no ombro do frasco);	
	Rosca, anel ou planura do gargalo incompleto ou deformado, comprometendo a vedação;	
	Inclusão de pequena bolha de ar (acima de 2mm) na parede do frasco	
	Gargalo torto (falta de perpendicularidade em relação ao corpo), deformado ou incompleto (má distribuição ou falta de massa vítrea);	
	Superfície do gargalo não plana comprometendo a vedação; Texto impresso ou escala volumétrica comprometidos por falha ou erro de impressão.	
Total de defeitos maiores.		
menores	Mancha ou pinta preta localizada na parede externa ou interna do frasco, sem possibilidade de trocas com o produto	
	Risco ou estria na superfície do frasco;	
	Sulco na parede externa do frasco	
	Inclusão de pequenas bolhas de ar na parede do frasco (até 2 mm); Falta de perpendicularidade da parede em relação ao fundo	
Total de defeitos menores.		

**Referências Bibliográficas:**

1. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007 - (Diário Oficial da União nº 195, terça-feira, 9 de outubro de 2007, páginas 29 a 58).
2. FERREIRA, ANDERSON O. Guia Prático de Farmácia Magistral. 2ª Ed. Juiz de Fora: Ortofarma, 2000.
3. Farmacopéia Brasileira IV. São Paulo. Atheneu Editora São Paulo Ltda, 1988. Parte I.
4. Revista Cosmetics & Toiletries, Vol 20, nº1, Jan/Fev 2008.

5. TRISSEL, L. A. Stability of Compounded Formulations, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington.
6. Apostila do Módulo do SINAMM: Embalagem Armazenamento e Estabilidade de Preparações Magistrais, Educação Continuada Técnica, Anfarmag 2007.
7. Apostila do Curso de Embalagens na Farmácia Magistral, com Zélia Regina Lázaro Prestes, Anfarmag 2006.