



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACEUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
LETICIA DE BARCELOS ULIANO

EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS:

**Uma abordagem baseada na compatibilidade entre forma farmacêutica e materiais de
embalagem**

Florianópolis – SC

2024

LETICIA DE BARCELOS ULIANO

EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS:

**Uma abordagem baseada na compatibilidade entre forma farmacêutica e materiais de
embalagem**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de graduação em farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof.º Dr. Luis Felipe Costa Silva

Florianópolis – SC

2024

Uliano, Leticia de Barcelos

EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS : Uma abordagem baseada na compatibilidade entre forma farmacêutica e materiais de embalagem / Leticia de Barcelos Uliano ; orientador, Luis Felipe Costa Silva, 2024.

49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Extraíveis e Lixiviáveis. 3. Materiais de Embalagem. 4. Análise de Risco. I. Silva, Luis Felipe Costa. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Tudo o que temos que decidir é o que fazer com o tempo que nos é dado.

Tolkien, 1954

RESUMO

A embalagem de medicamentos desempenha um papel vital, protegendo contra riscos físicos, biológicos e químicos, além de auxiliar na garantia da estabilidade do produto. Classificadas em primária, secundária, terciária, quaternária e de quinto nível, as embalagens variam em função e complexidade, com a primária em contato direto com o produto. A escolha dos materiais de embalagem, como vidro, plástico, alumínio e borracha sintética, depende das propriedades de proteção, da via de administração do medicamento e do dispositivo de entrega. No entanto, durante o ciclo de vida do produto, existe a possibilidade de que compostos orgânicos e/ou inorgânicos migrem do material de embalagem para a formulação. Estas moléculas são chamadas de lixiviáveis. A depender do potencial toxicológico destas impurezas, o processo de lixiviação pode comprometer a qualidade e a segurança do medicamento.

As diretrizes regulatórias, como as da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP-NF), fornecem orientação para avaliações de risco de lixiviação. A combinação da probabilidade de interação embalagem-forma farmacêutica e a severidade da via de administração determinam o risco de lixiviação. Estratégias como estudos de simulação de extração ajudam a prever os lixiviáveis potenciais e a desenvolver métodos analíticos para sua detecção. Extraíveis são compostos que podem ser forçados a migrar dos materiais de embalagem sob condições extremas, experimentais, enquanto lixiviáveis são aqueles que migram para o produto farmacêutico em condições normais de armazenamento do produto. O estudo de identificação e quantificação das impurezas extraídas e lixiviadas a partir do material de embalagem são chamados de estudos de Extraíveis e Lixiviáveis (E&L).

Modelos *in silico* e abordagens baseadas em Relação Estrutura Atividade (SAR) e Relação Estrutura Atividade Quantitativa (QSAR) estão sendo desenvolvidos para prever o impacto tóxico dos lixiviáveis. A gestão de E&L é vital para assegurar a segurança dos medicamentos, principalmente para formas farmacêuticas de alto risco de interação com os materiais de embalagem. Os limites de segurança para lixiviáveis baseiam-se em dados de exposição diária, duração do tratamento e via de administração, assegurando que as doses sejam insignificantes em termos de toxicidade.

Sendo assim, o domínio de informações referentes aos materiais de embalagem, potencial de lixiviação dependendo da composição da forma farmacêutica, ou até mesmo dos parâmetros de processo são muito impactantes no potencial de lixiviação. O presente trabalho visa dissertar sobre os diferentes materiais de embalagem e estabelecer estratégias para seleção de materiais de embalagem para medicamentos de forma orientada pelo risco.

Palavras-chave: Materiais de embalagem, Extraíveis e Lixiviáveis, Análise de risco.

ABSTRACT

The packaging of pharmaceuticals plays a vital role in protecting against physical, biological, and chemical hazards, as well as aiding in ensuring the product's stability. Packaging is classified into primary, secondary, tertiary, quaternary, and quinary levels, varying in function and complexity, with primary packaging being directly in contact with the product. The choice of packaging materials, such as glass, plastic, aluminium, and synthetic rubber, depends on their protective properties, the drug's route of administration, and the delivery device type.

However, during the product's lifecycle, there is a possibility that organic and/or inorganic compounds may migrate from the packaging material into the formulation. These molecules are referred to as leachables. Depending on the toxicological potential of these impurities, the leaching process can compromise the drug products' quality and safety.

Regulatory guidelines, such as those from the United States Pharmacopeia (USP-NF), provide guidance for leaching risk assessments. The combination of the likelihood of pharmaceutical packaging interaction and the severity of the administration route determines the leaching risk. Strategies such as extraction simulation studies help to predict potential leachables and develop reliable analytical methods for their detection. Extractables are compounds that can be forced to migrate from packaging materials under stressed, experimental conditions, while leachables are those that migrate into the pharmaceutical product under normal storage conditions. The study of identification and quantification of impurities extracted and leached from the packaging material is known as Extractables and Leachables (E&L) studies.

In silico models and Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and Structure Activity Relationship (SAR)-based approaches are being developed to predict the toxic impact of leachables. E&L management is crucial to ensuring the safety of pharmaceuticals, particularly for dosage forms with a high risk of interaction with packaging materials. Safety limits for leachables are based on daily exposure data, duration of treatment, and route of administration, ensuring that the doses are insignificant in terms of toxicity.

Therefore, mastering information related to packaging materials, leaching potential depending on the pharmaceutical composition, or even process parameters is significantly impactful on leaching potential. This study aims to discuss the different packaging materials and establish strategies for the risk-oriented selection of packaging materials for pharmaceuticals.

Keywords: Pharmaceutical packaging, Extractables and Leachables, Risk assessment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tipos de Embalagem.....	13
Figura 2: Tabela de Impurezas Elementares.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:Classificação dos antioxidantes (AOs) mais comuns para	23
Quadro 2:Classificação dos agentes antiestáticos comumente utilizados em polímeros	24
Quadro 3: Limite de preocupação associado com a via de administração em função da probabilidade de interação entre componente de embalagem e forma de dosagem.....	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Al	Alumínio
Alu-Alu	Alumínio-Alumínio
Al ₂ O ₃	Óxido de Alumínio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Aos	Antioxidantes
BADGE	Éter Diglicídico de Bisfenol A
BHT	Hidroxitolueno Butilado
B	Boro
BPA	Bisfenol A
Br	Bromo
Ca	Cálcio
CaO	Cal
DEHP	Di-2-etilhexil ftalato
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ETFE	Etileno Tetrafluoroetileno Fluoropolímero
E&L	Extraíveis e Lixiviáveis
FDA	Food and Drugs Administration
ICH	Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
IPDI	Diisocianato de Isoforona
IR	Infravermelho
K	Potássio
K ₂ O	Óxido de Potássio
LME	Limite de Migração Específico
MDI	4,4'-metileno bis(fenil isocianato)
Mg	Magnésio
MgO	Óxido de Magnésio
Na ₂ O	Soda
PA	Poliamida
PCTFE	Policlorotrifluoroetileno
PE	Polietileno

PEAD	Polietileno de Alta Densidade
PEBD	Polietileno de Baixa Densidade
PP	Polipropileno
PU	Poliuretano
PVA	Acetato de Polivinila
PVC	Cloreto de Vinila
PVDC	Cloreto de Polivinila
PVOH	Álcool Polivinílico
QdB	Quality-by-Design
QSAR	Relação Estrutura Atividade Quantitativa
SAR	Relação Estrutura Atividade
SiO ₂	Sílica
Si	Silício
TDI	Diisocianato de Tolueno
Ti	Titânio
TOTM	Tris(2-etilhexil)trimelitato
UV	Ultravioleta
V/V	Volume/Volume
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVO	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. METODOLOGIA	17
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
5.1. TIPOS DE MATERIAIS PARA EMBALAGENS	18
5.1.1. Plásticos	18
5.1.1.1. Polietileno (PE)	18
5.1.1.2. Polipropileno (PP)	19
5.1.1.3. Policloreto de Vinila (PVC).....	19
5.1.1.4. Policloreto de Vinilideno (PVDC).....	20
5.1.1.5. Álcool Polivinílico (PVOH)	21
5.1.1.6. Policlorotrifluoroetileno (PCTFE - ACLAR®).....	21
5.1.1.7. Aditivos	22
5.1.1.7.1. Nitrocelulose	26
5.1.2. Alumínio	26
5.1.3. Papel	27
5.1.3.1. Cartão	27
5.1.3.2. Papelão	28
5.1.4. Vidro	28
5.1.5. Tampa	29
5.2. AVALIAÇÃO DE RISCO	33
5.3. DESAFIOS ENCONTRADOS E TENDÊNCIA FUTURAS	39
6. CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

As embalagens de medicamentos, exercem um papel primordial, uma vez que acondicionam o produto, fornecendo proteção contra riscos físicos, biológicos e químicos, assim como estabilidade durante o seu prazo de validade (Araújo, 2024). Grande parte dos sistemas de embalagem, de entrega, de administração e de processamento dos produtos farmacêuticos são preparados a partir de materiais plásticos, como elastômeros e polímeros, podendo ainda ser adicionados aditivos químicos. Alguns dos componentes presentes nas embalagens e/ou provenientes do processo de fabricação do material de embalagem podem ser liberadas, migrando para o produto farmacêutico, essas substâncias são chamadas de lixiviáveis, e representam um conjunto heterogêneo de entidades químicas que podem impactar sobre a segurança dos produtos farmacêuticos (Passos, 2019). Recentemente, uma série de guias e legislações vêm sendo propostas e discutidas para auxiliar na avaliação do potencial risco da lixiviação sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

Os extraíveis são quaisquer entidades químicas que serão extraídas de componentes de um sistema de fabricação ou embalagem em um solvente sob condições forçadas, enquanto os lixiviáveis são entidades químicas orgânicas e inorgânicas que estão presentes em um medicamento embalado porque migraram para o produto a partir do sistema de embalagem/entrega, de componente de embalagem ou do material de embalagem. São um subconjunto ou derivados de extraíveis. A estes grupos de impurezas, que podem migrar para o produto, dá-se o nome de Extraíveis e Lixiviáveis (E&L) (USP, 2024a-b).

A embalagem teve sua origem a partir da necessidade de proteção e transporte de mercadorias e itens de importância, como alimentos, e é definida como recipiente ou material que envolve o produto por um período. Atualmente as embalagens ainda possuem como função principal a proteção química e física do produto contido, mas novas atribuições surgiram com o desenvolvimento tecnológico ao passar dos anos como: identificar, informar, promover sua venda, ser funcional, acondicionar adequadamente, manter a qualidade e ampliar a validade do produto (Camargo, 2008; Grupo Jauense, 2022).

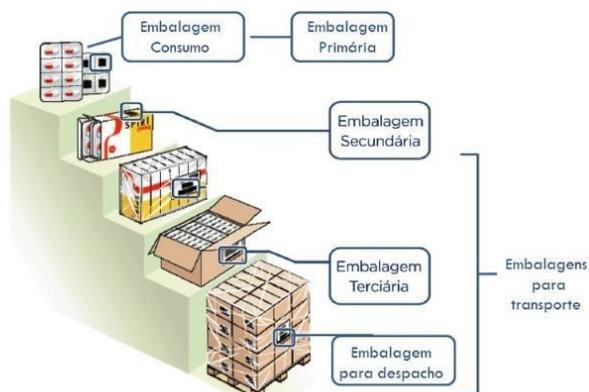
As embalagens são classificadas em primária, secundária, terciária, quaternária e de quinto nível, de acordo com a função que exercem, como mostra a Figura 1. Embalagem Primária é aquela que está em contato direto com o produto e é responsável por sua conservação e administração/liberação da dose. A Embalagem Secundária, por sua vez, é utilizada para envolver a embalagem primária e, geralmente, é responsável pela informação e comunicação com o paciente. Na Embalagem Terciária podem estar contidos uma ou mais

embalagens secundárias, sendo utilizada para facilitar o transporte e depósito do medicamento. As Embalagens Quaternárias podem ser utilizadas para transporte de grandes quantidades de produtos, enquanto a Embalagem de Quinto Nível podem ser utilizadas para transportes de longa distância (Grupo Jauense, 2022).

A utilização de embalagens em medicamentos se faz necessária tendo como ponto de vista a importância da segurança, higiene e qualidade do produto, assim como a preservação do sabor, cor, odor, demais propriedades organolépticas e da estabilidade da formulação (Lucena, Azevedo, 2018). A embalagem pode atuar como barreira contra fatores responsáveis pela degradação química, instabilidade física e/ou microbiológica, além de proteger o produto contra adulterações, choques mecânico, vibrações e compressões que, invariavelmente, ocorrem durante o transporte. Para conservar as características originais do medicamento a embalagem deve controlar fatores como a exposição à umidade, ao oxigênio, à incidência de luz e ser uma barreira aos micro-organismos presentes na atmosfera envolvente, impedindo o seu desenvolvimento no medicamento (Jorge, 2013). Isso faz com que o produto mantenha sua estabilidade por um tempo determinado e evita que, por algum fator externo, ocorra prejuízo à qualidade, segurança e à eficácia do medicamento.

Para garantir a segurança necessária, é preciso que diferentes materiais de embalagens sejam utilizados, de acordo com as características da formulação, da via de administração ou até mesmo da forma com que se pretende liberar a dose do medicamento. Em vários casos, sistemas com mais de um tipo de material são empregados, cada um com uma finalidade exclusiva, para se alcançar propriedades específicas do material de embalagem, visando assegurar a estabilidade do produto. Diante deste aspecto, para que se escolham os materiais adequados, faz-se necessário conhecer as características químicas e físico-químicas dos materiais, assim como sua composição química e/ou seu processo de fabricação. Nas sessões a seguir serão discutidas as características críticas dos materiais mais empregados nos sistemas de embalagem de medicamentos.

Figura 1: Tipos de Embalagem.



Fonte: Bidoia, 2017.

A partir da interação entre embalagem e medicamento pode ocorrer a migração de compostos presentes nos materiais de embalagem para a forma farmacêutica. Esses compostos são denominados lixiviáveis. Essa migração pode gerar mudanças físico-químicas no medicamento, mas sobretudo, estas moléculas se comportam como impurezas advindas do material de embalagem, e como tal, podem conferir risco à segurança do paciente, devido ao potencial efeito tóxico destas moléculas (USP, 2024a).

O gerenciamento eficaz de lixiviáveis derivados de material de contato no produto embalado é um aspecto crítico no desenvolvimento de muitos produtos farmacêuticos, por exemplo, soluções parenterais, injetáveis, oftálmicas, produtos para inalação e de uso nasal. Há um forte ímpeto de várias agências reguladoras, incentivando o gerenciamento de lixiviáveis em um produto medicamentoso (Teasdale et al., 2014).

Entende-se que Extraíveis e Lixiviáveis são substâncias que podem ser liberadas a partir do material de embalagem, e o risco de migração destas moléculas está diretamente relacionado ao meio extrator (forma farmacêutica e composição do medicamento) e características físico-químicas dos materiais utilizados no sistema de embalagem. Sendo assim, a matéria-prima utilizada na formação da embalagem possui grande influência em quais substâncias migrarão para a formulação do medicamento. Os materiais plásticos, por exemplo, têm como possibilidade de lixiviáveis monômeros e oligômeros que formam seus polímeros e elementos químicos presentes na estrutura dos monômeros.

No entanto, o material de embalagem plástico pode ser composto, além dos monômeros, por certos aditivos, como: preventivos de degradação, antioxidantes (fosfito, BHT, vitamina E), inibidor UV (HALS), absorvedor de UV (hidroxi fenil benzidro) e deslizantes/antiestáticos/antibloqueio (Erucamida e Oleamida). O papel dos aditivos em

artefatos poliméricos é de fundamental importância, pois polímeros puros frequentemente apresentam baixa resistência a fatores externos durante seu processamento ou aplicação de uso final (Ambroggi et al, 2017). Por esse motivo, uma abordagem abrangente de extraíveis também envolve a compreensão de quaisquer aditivos químicos ou auxiliares de processamento que podem ser usados durante a fabricação de materiais ou componentes. (Teasdale et al, 2014).

A elucidação da estrutura e a quantificação de impurezas lixiviáveis em produtos farmacêuticos e médicos são cruciais porque impurezas lixiviáveis não identificadas e potencialmente tóxicas podem representar riscos à saúde dos pacientes (Francisco, 2020). Os lixiviáveis podem, também, impactar na eficácia dos produtos farmacêuticos de maneiras que podem ou não ser facilmente previstas (Jenke, 2007). Estudos de extraíveis podem ser realizados como uma atividade de mitigação de risco para identificar potenciais lixiviáveis para formas farmacêuticas com alto grau de preocupação associadas à via de administração. As diretrizes regulatórias e padrões da indústria farmacêutica fornecem orientações gerais sobre avaliações de segurança específicas de compostos, mas não fornecem uma abordagem abrangente para avaliações de segurança de lixiviáveis e/ou extraíveis (Broschard et al, 2016).

Em função do elevado risco de impacto sobre a segurança e eficácia dos medicamentos, investigações sobre E&L receberam ênfase significativamente maior nos últimos anos, incluindo esforços das agências regulatórias em estabelecer parâmetros e diretrizes que norteiem os estudos e avaliações de E&L. Devido às diversas estruturas químicas e propriedades dos compostos E&L, vários desafios analíticos são encontrados durante o seu processo de identificação e quantificação (Singh et al, 2021).

Diante do exposto, o presente trabalho visa auxiliar no desenvolvimento de racional técnico para avaliação da compatibilidade entre forma farmacêutica e os diferentes materiais de embalagem, trazendo uma abordagem baseada em evidências para a seleção dos materiais de embalagem de medicamentos.

2. JUSTIFICATIVA

O comprometimento com o aprimoramento da segurança em produtos farmacêuticos tem gerado uma crescente ênfase atribuída à identificação e quantificação de impurezas oriundas dos materiais de embalagem nos medicamentos, e à introdução do tema em um documento em elaboração pelo ICH, vê-se com grande importância a abordagem de temas relativos aos Extraíveis e Lixiviáveis como ferramenta para escolha dos materiais de embalagem, sobretudo no desenvolvimento de medicamentos utilizando abordagens baseadas em qualidade (QbD, do inglês *Quality-by-Design*), e com o viés de introduzir o paciente como ator central na elaboração de novos medicamentos.

Devido ao risco de substâncias lixiviadas impactarem a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, justifica-se a elaboração de um trabalho que contextualize sobre o tema. Considerando, ainda, que o tema carece de literatura científica que centralize e concentre informações sobre um conjunto de materiais de embalagem, este trabalho objetiva reunir informações de modo a servir como ferramenta futura de consulta bibliográfica.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento de informações sobre Extraíveis e Lixiviáveis, visando guiar a seleção dos materiais de embalagem baseada nos riscos de lixiviação para a forma farmacêutica e o risco de impacto sobre a segurança do paciente.

3.2. Objetivos específicos

- Introduzir o tema e contextualizar o cenário regulatório nacional e internacional sobre o tema extraíveis e lixiviáveis;
- Compilar materiais e informações pertinentes sobre os diferentes materiais utilizados nos sistemas de embalagem de medicamentos;
- Introduzir sobre a abordagem baseada em risco na seleção dos materiais de embalagem, bem como, a mitigação do risco de impacto sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento;
- Concentrar informações atuais e pertinentes sobre o tema, visando facilitar a futura consulta literária;
- Analisar comparativamente o cenário regulatório nacional e internacional sobre o tema;
- Identificar tendências crescentes para o futuro.

4. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica através de revisão da literatura sobre a temática Extraíveis e Lixiviáveis. Para realização da pesquisa foi feita uma busca por livros, artigos científicos, diretrizes regulatórias e trabalhos acadêmicos que englobam o tema. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Science Direct, Google Scholar e Portal da CAPES, utilizando os termos: “extractables”, “leachables”, “packaging materials”, com o termo booleano “AND”, em conjunto ao termo “pharmaceutical”. Adicionalmente, foram introduzido o tipo de material de embalagem nas pesquisas, visando o direcionamento do tema, como por exemplo: “glass vials”, “plastic”, “polypropylene flasks” “rubber stopper”, “blister material”, entre outros.

A seleção ocorreu, primeiramente, por meio de análise dos títulos e resumos, aqueles que abrangiam o tema foram separados para leitura integral. Foram priorizados materiais científicos mais recentes e de ampla relevância. Quanto às diretrizes regulatórias, foram priorizadas àquelas que se encontrem em vigência na data de elaboração deste trabalho. As informações das literaturas selecionados foram extraídas e estruturadas no formato de texto com auxílio de tabelas e imagens.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1. TIPOS DE MATERIAIS PARA EMBALAGENS

5.1.1. Plásticos

Os plásticos são materiais a base de polímeros sintéticos ou naturais que possuem estrutura química diversificada e apresentam propriedades variáveis em função do processamento, dos aditivos incorporados e da combinação com outros polímeros. Podem ser classificados de acordo com a quantidade de monômeros que o constituem, quando possui somente um monômero é classificado como homopolímero, e quando possui dois, ou mais, é chamado de copolímero (Jorge, 2013). Os materiais classificados como plásticos e amplamente utilizados nas embalagens de medicamentos são: Polietileno, Polipropileno, Policloreto de Vinila, Policloreto de Vinilideno, Álcool Polivinílico e Policlorotrifluoroetileno.

5.1.1.1. Polietileno (PE)

É composto por uma cadeia de hidrocarbonetos insaturados ramificados ou lineares, sua estrutura vai definir o PE como de baixa, média e alta densidade. As cadeias com maior ramificação possuem menor densidade. Os PE de baixa densidade apresentam características como alta flexibilidade, baixa permeabilidade a vapores de água e boa permeabilidade a óleos e gorduras, boa resistência a grande parte dos solventes e boa resistência a tração e impacto, é mais utilizado como filme plástico. O PE de alta densidade possui menor flexibilidade, mais opacidade, maior resistência química, menor permeabilidade a vapor água e oxigênio, comumente utilizado em embalagens semirrígidas. Polietileno de ultra baixa densidade possui alto nível de hexano, como extraível e lixiviável, e devido ao elevado risco de impacto à segurança dos pacientes, não são comumente utilizados em materiais de embalagem para fins farmacêuticos (Bauer, 2009).

O polietileno é conhecido por sua alta maleabilidade e facilidade de moldagem, o que o torna adequado para uma variedade de aplicações (Emblapast, 2023). Em produtos oftálmicos geralmente são utilizados frascos de PEAD pela facilidade de uso na administração da dose. Por ser um material semipermeável, conseqüentemente, a maioria dos lixiviáveis desses produtos geralmente vem do rótulo que está em contato direto com o frasco (por exemplo, adesivo, tintas e verniz) e da embalagem secundária, onde os lixiviáveis podem

migrar pelo ar. Um exemplo disso foi o controle da benzofenona, um lixiviável comumente encontrado em tintas/etiquetas contendo material sensível ao UV, que pode causar irritação ocular (Lynch, 2011).

5.1.1.2. *Polipropileno (PP)*

É o mais leve entre todos os tipos de plástico e por isso apresenta alto rendimento, pode ser atático, isotático e sindiotático dependendo da distribuição do radical metila na cadeia polimérica (Jorge, 2013). É dividido entre homopolímeros, caracterizados por sua alta rigidez e baixa resistência ao impacto, e copolímeros, que por sua vez, são mais flexíveis. Geralmente são utilizados para a produção de tampas (Theobald; Winder, 2006). O Propileno é semelhante ao Polietileno, mas muito mais complexo na sua estrutura. O PP possui algumas vantagens frente ao PE, como; (1) maior resistência a temperaturas elevadas; (2) melhor resistência a graxa e óleo; (3) melhor barreira contra odores; (4) menor risco de absorver ingredientes; e (5) menor quantidade de aditivos em sua forma final (Bauer, 2009). Durante um estudo, Jenke (2017) observou que a presença de ácidos graxos como o esteárico e ácidos palmíticos nos perfis de extraíveis de resinas feita de PP são consistentes com o uso comum de sais de estearato como eliminadores de ácidos ou auxiliares de processamento.

Legrand e colaboradores (2018) realizaram estudos de extraíveis em embalagens de PP, utilizando como meio extrator uma mistura de acetonitrila e água (1:1, *V/V*) onde foi observado a migração de aditivos antioxidantes de bases aquosas (Irganox[®] 1010 e Irganox[®] 1330), empregados no processo de produção dos frascos de PP, no entanto, não há discussão relativa a toxicidades destes potenciais lixiviáveis. Singh e colaboradores (2018) realizaram estudos semelhantes com material de embalagem para produtos oftálmicos, e encontraram extraíveis derivados da hidrólise do Irganox[®] 1010 oriundo das tampas de PP utilizadas nos frascos. Estes resultados reafirmam a importância de se expandir o horizonte na avaliação de E&L para aditivos de processo de fabricação dos materiais de embalagem.

5.1.1.3. *Policloreto de Vinila (PVC)*

De ampla aplicação industrial, muito utilizado em blisters, esse termoplástico pertence ao grupo químico dos vinílicos. Uma molécula vinílica contém uma ligação dupla entre dois átomos de carbono. O polímero na sua composição pura é muito rígido, a adição de agentes plastificantes e lubrificantes torna o PVC um filme aderente e deformável. Para a produção de PVC rígido adiciona-se estabilizantes, lubrificantes e pigmentos (Jorge, 2013).

Apresenta alta resistência física e química, facilidade na coloração ou tingimento. Apesar disso, quando não associado a um filme de outro material plástico, não é uma barreira muito eficaz para medicamentos com alta sensibilidade à temperatura ou umidade. (Barros, 2009)

Utilizado para acondicionar formas farmacêuticas sólidas apresenta baixa interação com o medicamento, contudo ainda há possibilidade deste material sofrer lixiviação. Teasdale e colaboradores (2014) conduziram um estudo de extração em materiais de embalagem a base de PVC e de PE onde foram detectadas entidades químicas que eram previstas para estes materiais, mas também outra gama de compostos inesperados, como por exemplo o éster monoetilhexanoato de ácido benzoico e 2-etilhexanol, que se originam do plastificante (DEHP), como impurezas presentes no DEHP ou produtos de degradação. Também foram observados em níveis baixos os ácidos palmítico e esteárico (relacionados aos surfactantes adicionados estearato de cálcio e zinco), bem como seus ésteres isopropílicos correspondentes (provavelmente formados durante o próprio processo de extração). Docosanamida, a forma reduzida de erucamida, também foi observada (Teasdale et al, 2014).

5.1.1.4. *Policloreto de Vinilideno (PVDC)*

O PVDC é um dos materiais de barreira mais eficazes amplamente utilizados em embalagem. O material possui excelentes propriedades de barreira a sabores, odores, gases e umidade. A barreira de gás que fornece contra o oxigênio é a razão pela qual é encontrado em embalagens farmacêuticas (Bauer, 2009). Material plástico similar ao PVC, possui maior polaridade por ter outro átomo de cloro em seu monômero. É o plástico com melhor barreira contra a passagem de gases inorgânicos, compostos voláteis e materiais graxos. Devido ao seu elevado preço, é comum o seu uso em pequena espessura e laminado com outros materiais (Jorge, 2013). Por ser cristalino, apresenta sensibilidade a luz podendo tornar-se quebradiço, o que demanda proteção de raios UV durante seu armazenamento (Barros, 2009). Wang e colaboradores (2020), estudaram a cinética e mecanismo de migração do plastificante 2etilhexil ftalato (DEHP) do poli(cloreto de vinilideno) em embalagens de alimentos. Os autores verificaram uma maior cinética de migração quando empregados processos de maior temperatura e na presença de extratores mais apolares, tendo encontrado em água o menor potencial extrator deste plastificante. Além disso, os autores ressaltam a grande participação dos ftalatos no mercado de plastificantes para PVDC devido ao seu excelente desempenho, justificando o interesse e necessidade de avaliação destes compostos como potenciais lixiviáveis.

5.1.1.5. *Álcool Polivinílico (PVOH)*

O monômero de Álcool Polivinílico é instável e não pode ser polimerizado por isso o PVOH é produzido a partir da hidrólise do Acetato de Polivinila (PVA). Possui ótima propriedade de barreira a permeação de oxigênio, porém é solúvel em água o que compromete drasticamente a resistência da embalagem à umidade ou ao contato com formas farmacêuticas de base aquosa. Em algumas situações o PVOH é revestido por filmes laminados em multicamadas de PP e PE para fornecer proteção de vapor de água, por esse motivo o uso desse material não é indicado para situações que terão exposição a altos valores de umidade (Leonard, 2009). Possui limitação quanto à processos térmicos devido à alta resistência à fusão, em função das fortes ligações de hidrogênio, o que limita o uso deste material na produção de materiais de embalagem (Bauer, 2009).

O PVOH pode ser empregue na produção de filmes orais por conta de suas características hidrofílicas (Passos, 2020). E por conta do seu baixo uso em embalagens farmacêuticas não foi encontrado informações sobre extraíveis e lixiviáveis na busca em bases de dados utilizadas para este trabalho.

5.1.1.6. *Policlorotrifluoroetileno (PCTFE - ACLAR®)*

Este material incorpora um átomo de cloro em sua estrutura que é modificada pela adição de co-monômero. Estas modificações reduzem a cristalinidade do polímero e tornam o material semicristalino. O átomo de cloro tem posição aleatória ao longo da cadeia principal do polímero. Podem ser laminados com filmes de PVC para melhorar as propriedades de barreira de oxigênio e umidade em blisteres. Apresenta melhor taxa de transmissão de vapor de umidade entre os plásticos (Bauer, 2009). São cristalinos, bioquimicamente inertes, resistentes a produtos químicos, não inflamáveis e livres de plastificantes e estabilizadores. (Abcfarma, 2019). Materiais na literatura sobre E&L a partir deste material de embalagem são raros, principalmente devido sua aplicação no preparo de blisteres e frascos multidoses para formas farmacêuticas sólidas.

5.1.1.7. Aditivos

O material de embalagem é formado pela matéria-prima em conjunto com aditivos para melhorar sua performance na produção e qualidade no uso pretendido. Devem ser considerados como potenciais fontes de impurezas lixiviáveis por estar em contato direto com o medicamento. Nesse cenário, torna-se extremamente importante identificar tais compostos para que possam ser adequadamente quantificados e avaliados para uma avaliação de impacto/segurança toxicológica (Singh et al, 2018). Por esse motivo a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desenvolveu uma diretriz (Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials) que estabelece a necessidade de indústrias farmacêuticas fornecerem documentações contendo a composição do material de embalagem que está em contato direto com o medicamento. Os dados exigidos variam de acordo com o estado físico (sólido ou não sólido), forma farmacêutica e via de administração do medicamento. Para os não sólidos é necessário disponibilizar a composição completa dos materiais (incluindo os aditivos como: plastificantes, antioxidantes e etc.) e o nome do fornecedor, assim como estudos de extração, interação, migração e toxicológicos (UNIÃO EUROPEIA, 2005). O FDA também exige documentos e estudos similares para sistemas de fechamentos para produtos farmacêuticos (Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics) (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1999).

Os antioxidantes são amplamente utilizados como aditivos no processo de formação dos polímeros, Singh e colaboradores (2018) identificaram impurezas lixiviáveis em um medicamento oftálmico originário do aditivo polimérico Irganox 1010 utilizado como antioxidante na fabricação de materiais poliolefinicos por conta da sua propensão a oxidação. Os lixiváveis encontrados pelo grupo na solução do medicamento oftálmico durante o armazenamento foram 7,9-Di-terc-butil-1-oxaspiro[4.5]deca-6,9-dieno-2,8-diona e ácido 3[3,5-bis(terc-butil)-1-hidroxi-4-oxociclohexa-2,5-dienil]propanoico. O estudo não aborda sobre a toxicidade desses compostos (Singh et al, 2018).

Estão presentes no Quadro 1 a composição química e classificação dos Antioxidantes comerciais mais comumente utilizados em polímeros e no Quadro 2 exemplos de agentes antiestáticos orgânicos comuns em polímeros de acordo com um levantamento feito por Almeida e colaboradores (2023).

Quadro 1: Classificação dos antioxidantes (AOs) mais comuns para

Classificação	Composição química	Fornecedor	Implementação
AOs primários	Fenóis	Anox 29 (aditivo), IRGANOX 1010 (BASF), EVERNOX 10 (Everspring)	PVC, PA, PP, PE, polimeros celulosicos
		ADK STAP A040 (AdeksCorp), SONGNOX 1077 LQ (Songwon)	Polimeros celulósicos
	Aminas	AMINOX (ADDIVANTE)	Borrachas naturais
		DUSSANTOX 86 (Dulso)	
		ANTIOXIDANTE DK (Akrochem)	
		Sipax DLTD, BNX 2000 (Mayzo)	PA, EF, PP
AOs secundários	Fosfitos	WESTON 705 (Addivant), ADK STAB 1500 (Adeka Palmarole)	POLIMEROS CELULOSICOS
		EVERFOS 168 (Everspring Chemical), ADK STAB PEP-36 (Adeka Palmarole), ALKANOX 240 (Aditivo)	PVC, POLIESTIRENO, PA, PP, PE, polimeros celulosicos
	Tioéster	Octolite 529 (Tiarco Chemical)	BORRACHAS SINTÉTICAS
		SONGNOX DSTDP (Songwon), IRGANOX PS800 (BASF)	POLIETILENO

Quadro 2: Classificação dos agentes antiestáticos comumente utilizados em polímeros

Classificação	EXEMPLOS
NÃO IONICO	Ésteres de ácidos graxos, Éteres de poliglicol de aminas graxas, Dietolamidas de ácidos graxos, Éteres de poliglicol de álcoois graxos
ANIONICO	Sulfonatos de alquila, Éteres de alquila de ácido fosfórico
CATIONICO	Compostos de amônio quaternário
ANFOTÉRICO	Betaínas alquil

Alguns polímeros podem ter em sua formulação a adição de corantes, devido a sua solubilidade estes aditivos tem capacidade de migrar para o medicamento. Os corantes podem ser inorgânicos, com tendência a terem características opacas, e orgânicos, que tem maior probabilidade a fornecer transparência ao material. Para obter cores são adicionados metais como, cromato de chumbo, sulfureto de cádmio, titanato de níquel, óxidos de ferro, óxido de cromo, dióxido de titânio, entre outros (Paskiet et al, 2012).

Outro aditivo muito presente na composição de polímeros são os adesivos, estes são fundamentais na produção de embalagens plásticas multicamadas, mas são fontes frequentes de lixiviáveis. Os laminados multicamadas de materiais de embalagem são preparados usando adesivos para colar os diferentes materiais. A maior parte do mercado utiliza adesivos de Poliuretano (PU), formado pela reação química entre isocianato e compostos polihidroxilados, e o processo de solidificação ocorre pela cura de sistemas quimicamente reativos (Felix et al, 2012). Durante a cura, ocorre reação química irreversível (crosslinking) e consiste na mudança das propriedades físicas e químicas do material, por meio de reações de polimerização que acontecem a partir da aplicação de um catalisador, endurecedor, ou energia na forma de luz e calor. (Raponi, 2017)

Os vários componentes que podem constituir uma formulação adesiva incluem: resina base ou ligante, catalisador ou endurecedores, aceleradores, inibidores, retardadores, solventes, espessantes, diluentes, extensores, enchimentos, transportadores, plastificantes, flexibilizantes, aderentes, formadores de filme, antioxidantes, anti-hidrólise, antifúngicos, sabões, surfactantes e agentes umectantes o que pode fornecer inúmeras substâncias diferentes como potenciais lixiviáveis para os produtos em contato com a embalagem. (Canellas et al, 2010) Além da ampla gama de produtos adicionados aos adesivos, resíduos formados por compostos de polimerização ou degradação incompleta e subprodutos da reação de sistemas

quimicamente reativos também podem migrar para os alimentos através da embalagem. (Félix et al, 2012)

No entanto, as formulações reais não são conhecidas e é por isso que técnicas analíticas poderosas são necessárias para triagem, para identificar o máximo possível os compostos provavelmente relacionados aos adesivos em um material de embalagem e, finalmente, na análise de migração (Canellas et al, 2010)

Em qualquer caso, a identificação de potenciais migrantes e os testes de migração podem permitir que as empresas aprimorem a segurança no uso de adesivos, através da substituição destes migrantes por outros compostos de menor risco à segurança do paciente. Embora, na maioria das aplicações industriais, os adesivos não estejam em contato direto com o produto, foi demonstrado que, uma vez incorporados à embalagem, os componentes podem se difundir através do material e migrar para a forma farmacêutica.

Em contraste com materiais de embalagem de vidro ou metal, embalagens feitas com plástico são permeáveis em diferentes graus a pequenas moléculas como gases, vapor de água, vapor orgânico e a outros compostos de baixa massa molecular. Como consequência das propriedades de barreira do material, a transferência dessas moléculas varia de alta a baixa. O conhecimento dos comportamentos de solução/difusão/permeação dessas moléculas através do filme de polímero tornou-se cada vez mais importante nos últimos anos, onde a contaminação do ambiente externo deve ser evitada. Muitos fatores que podem influenciar o desempenho das embalagens de polímero devem ser levados em consideração para projetar a solução correta de mercado de embalagens. (Siracusa et al, 2012).

De acordo com Bodaghi e colaboradores (2019) existem estratégias que podem ser utilizadas para reduzir e eliminar a migração de aditivos plastificantes, como aumentar a massa molecular dos polímeros, selecionar a estrutura oligomérica para o plastificante e adicionar nanopartículas de minerais por conta da capacidade de se ligar aos plastificantes restringindo sua mobilidade, reduzindo sua volatilização e conseqüentemente sua lixiviação (Yang et al, 2009). Uma abordagem que recentemente tem sido de grande interesse para os pesquisadores é o uso de plastificantes reativos, onde os plastificantes se ligam covalentemente às cadeias poliméricas e evitam a migração. Félix (2012) relatou que os adesivos de última geração, geralmente baseados em 4,4'-metileno bis(fenil isocianato) (MDI), bem como misturas com 2,4' MDI e 2,2' MDI, diisocianato de tolueno (TDI), como 2,4-TDI ou 2,6-TDI ou diisocianato de isoforona (IPDI) têm um teor de monômero livre muito baixo (<1% e ocasionalmente <0,1%) e, conseqüentemente, o risco de migração foi minimizado,

apresentando menor risco de impacto negativo à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

5.1.1.7.1. Nitrocelulose

Recentemente descoberto como uma impureza com alto potencial carcinogênico e mutagênico em alguns ingredientes farmacêuticos ativos (IFA), o grupo de impurezas, conhecidas como Nitrosaminas, causou preocupações em organizações regulatórias globais. Por conta disso tornou-se necessário avaliar diferentes processos que podem levar à formação de nitrosamina. De acordo com Aglio e colaboradores (2022) a formação de N-nitrosaminas ocorre pela interação de nitrito (agente nitrosante) com aminas secundárias e/ou terciárias que podem estar presentes no IFA. Alguns materiais de embalagem plásticos contêm nitrito em sua formulação em forma de Nitrocelulose e quando em contato com aminas presentes em tintas de impressão ocorre a formação de Nitrosaminas. Estudos relataram a lixiviação de Nitrosaminas a partir de materiais de embalagem que contém Nitrocelulose (agente nitrosante) em sua composição, seja durante a impressão de folhas de alumínio (Kartop et al, 2024) ou em Primer utilizado entre as camadas de laminados de blisters (Golob et al, 2022). Adicionalmente, agentes nitrosantes podem lixiviar, reagindo com o IFA ou demais componentes da formulação, formando nitrosaminas.

5.1.2. Alumínio

O alumínio é um material não ferroso muito leve, fácil de transformar e com boa resistência à oxidação atmosférica. É utilizado nas mais variadas formas, como embalagens rígidas (latas), embalagens semirrígidas (formas e bandejas), embalagens flexíveis (sacos e caixas) associadas a plástico e/ou papel e folha de alumínio. Devido à energia despendida na sua produção, o alumínio é, no entanto, um metal de custo elevado (Jorge, 2013). É muito utilizado na indústria farmacêutica como base na produção dos blisters, sendo moldável a frio. A utilização de laminações mais finas para fechamento de blister, proporcionam menor chance de apresentar furos e assim garantir segurança ao medicamento (Theobald; Winder, 2006). Quando o medicamento é fotossensível o material utilizado é Alu-Alu, um laminado composto de alumínio-alumínio produzido a frio, é empregado nos blisters para maior barreira contra a umidade, gases de oxigênio e luz. Possui excelente estabilidade térmica e alta maleabilidade na formação de cavidades de blisters (Pethe, 2017).

É amplamente utilizado no revestimento interno de bisnagas para medicamentos semissólidos, estando em contato direto com a formulação. Vimos anteriormente que esta forma farmacêutica possui maior probabilidade de interação com a embalagem por conta de suas características químicas, aumentando as chances de migração de componentes a partir da embalagem. Em 2015, Breuer e colaboradores conduziram um estudo que demonstrou que éter diglicidílico de bisfenol A (BADGE) lixiviados de tubos de alumínio de pomadas de macrogol, induzem alergia de contato em indivíduos que possuem sensibilização a Resina Epóxi, origem do BADGE. Havercamp e colaboradores (2008) também verificaram a lixiviação de BADGE, BPA (bisfenol A) e seus derivados em vários produtos farmacêuticos semissólidos durante o armazenamento, também destacaram o BADGE como um alérgeno importante e causador de dermatite de contato grave.

5.1.3. Papel

Pouco utilizado como embalagem primária, o papel é formado a partir de fibras celulósicas de origem natural entrelaçadas umas às outras. Sua resistência varia de acordo com o tamanho das fibras e de como estão dispostas, enquanto sua qualidade depende da origem vegetal dessas fibras. Quando as fibras têm origem a partir do eucalipto, apresentam formato curto, contribuindo para maleabilidade e qualidade de impressão. Quando são derivadas de pinheiros, as fibras são longas, o que confere resistência ao papel. No ramo de embalagens o papel mais utilizado é o tipo Kraft, obtido através de pasta química, possui alta resistência mecânica e boa resistência a umidade (Jorge, 2013). O papel em si é muito permeável a gases e à umidade por isso geralmente ele é revestido ou laminado (Theobald; Winder, 2006). O papel e seus derivados são utilizados como embalagem secundária e não possuem interação direta com a forma farmacêutica por isso são escassos os estudos que relacionam esses materiais com compostos lixiviados para medicamentos. Alguns desses derivados são:

5.1.3.1. Cartão

Com espessura acima de 300µm, é mais espesso e pesado que o papel, geralmente composto por multicamadas. É classificado de acordo com seu número de camadas (*monoplex* ou *simplex*, *duplex*, *triplex* e etc.), tipo de pasta química utilizada em cada camada e tipo de tratamento de superfície (Jorge, 2013).

5.1.3.2. Papelão

Derivado do papel, é formado por uma estrutura que se divide em miolo e capa. O miolo é composto por uma ou mais camadas onduladas, que conferem resistência ao esmagamento, choque e compressão. É fixado à capa, que é feita de um ou mais elementos planos, conferindo rigidez e resistência ao arrebentamento e rasgamento (Jorge, 2013).

5.1.4. Vidro

O vidro não apresenta a necessidade de adicionar aditivos químicos durante seu processo de formação, por isso os lixiviáveis gerados por esse material se restringem a substâncias presentes em sua composição vítrea.

Cerca de 90% de todo o vidro fabricado no mundo é formado principalmente por sílica (SiO_2), soda (Na_2O) e cal (CaO) mas podem conter também óxido de magnésio (MgO), óxido de alumínio (Al_2O_3), óxido de potássio (K_2O), entre outros elementos. As porcentagens de cada componente variam bastante, visto que cada um tem uma função específica na composição. A partir da sua função os componentes podem ser classificados como: Fundentes, utilizados para diminuir a temperatura de fusão, tendo o carbonato de cálcio como principal componente. Estabilizantes possuem a função de evitar a solubilização ou erosão do vidro quando em contato com a água. Os corantes são compostos que interagem com a luz, produzindo cores no material, os afinantes retiram as bolhas da massa vítrea que surgem durante o processo de produção e os descorantes que em meio oxidante descoram o vidro. A sílica, ou óxido de silício, é obtida da areia, e é o elemento que transmite a propriedade vitrificante aos demais componentes do vidro. A diferença de quantidade de cada componente é o que vai definir as características do vidro (Jorge, 2013). Atualmente, grande parte dos medicamentos líquidos é acondicionada em frascos de vidro, pois proporciona maior barreira à luz e proteção contra possível degradação de substâncias e conseqüentemente aumentam o prazo de validade (*shelf life*) dos medicamentos (Oliveira, 2012).

Apesar de ser considerado o material com maior inércia química, ou seja, com menor interação com o medicamento, o vidro não é completamente inerte e pode sofrer alterações superficiais quando em contato com soluções aquosas (Jorge, 2013). Portanto, diferentes tipos de vidros são disponibilizados como materiais de embalagem, variando quanto à sua composição e quanto à finalidade, ou seja, quanto ao tipo de forma farmacêutica e/ou via de administração de escolha. O tipo de vidro que possui menor índice de interação com as formas farmacêuticas líquidas é o borossilicato, classificado como Tipo I (ex. ampolas e

seringas pré-preenchidas), quando a interação vidro-produto é menos crítica, o vidro Tipo III, soda-cálcico, é a primeira escolha (frascos de xarope e recipientes multidose para cápsulas e comprimidos). Quando o vidro soda-cálcico Tipo III possui sua superfície interna tratada para melhorar a durabilidade química passa a ser classificado como Tipo II (frascos de infusão) (Aidlin, 2009). Os vidros Tipo II apresentam certa resistência à ruptura, por possuir maior rigidez. No entanto, é um material frágil que não pode ser utilizado em situações sujeitas a impacto. A sua composição química influencia na dilatação térmica. Tem como vantagem ser impermeáveis a gases (oxigênio, dióxido de carbono, etc.) e ao vapor de água, ser reciclável e reutilizável (Jorge, 2013).

O vidro também pode ser classificado quanto a sua cor: âmbar onde são utilizados Ferro e Enxofre para dar sua coloração o que garante maior proteção na transmissão de luz para o medicamento fotossensível. Transparente são adicionados compostos descolorantes, geralmente Selênio e Óxido de Cobalto combinados, para mascarar a coloração das impurezas presentes como Óxido de Ferro. Funciona como barreira de luz até o comprimento de onda de 320nm, após esse valor apresenta algo percentual de transmissão de luz. A espessura do vidro também pode influenciar na transmissão de luz (Alves, 2009).

Um exemplo de lixiviáveis encontrados em embalagens feitas de vidro foi a migração de Si, Al, Na e B detectado por Hladik (2019) em frascos de vidro. Exceto nos casos de seringas pré-preenchidas onde é frequente a utilização de óleo de silicone como lubrificante no revestimento de seringas, para facilitar a injeção do medicamento, é comum ocorrer lixiviação destes íons, podendo ocasionar desnaturação e agregação de proteínas, sobretudo em produtos biofarmacêuticos (Sharma, 2007).

Entretanto, é comum que alguns acondicionamentos de vidro, como frasco ampola ou frasco com conta gotas, possuam tampas de borracha e o material que compõe essas tampas também pode gerar lixiviáveis.

5.1.5. Tampa

As tampas compõem a classe de materiais chamados de Sistemas de Fechamento de Recipientes, estes sistemas são empregados com a finalidade de proteger as formas farmacêuticas quanto à exposição a fatores externos como: temperatura, luz, gases reativos (oxigênio), absorção e/ou evaporação de água, e contaminação microbiológica. Desta forma, estes sistemas são importantes para manter a qualidade, segurança e eficácia do medicamento,

sobretudo, atuando na manutenção da viabilidade do produto ao longo do prazo de validade do produto (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1999).

As tampas de borracha são os sistemas de fechamento mais simples para compor embalagens primárias quando as formas farmacêuticas são contidas em frascos-ampola, frascos, selos e êmbolos de seringas e cartuchos, além de septos em bolsas de plásticos e conjuntos de administração intravenosa (Sacha et al., 2010). A formulação de tampas de borracha é complexa, e contém uma variedade de componentes classificados como elastômeros, agentes de cura, ativadores e polimerização, preenchedores, antioxidantes, antiozonantes, corantes e revestimentos (Qi et al., 2021). Os elastômeros determinam a maioria das propriedades físicas e químicas da borracha, sendo o material base para a produção da borracha. A primeira fonte de elastômeros era o látex natural líquido obtido a partir das árvores da seringueira, *Hevea brasiliensis*. Com o aumento da demanda global por borracha, durante a Segunda Guerra Mundial, houve a necessidade do desenvolvimento da borracha sintética, dentre estas, a borracha butílica é a mais empregada no setor farmacêutico, devido sua maior barreira ao oxigênio e umidade, enquanto o neoprene é uma borracha sintética halogenada que pode ser utilizada para produtos à base de óleo (Sacha et al., 2010).

No processo de cura, um agente de cura ou vulcanização forma as ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas da borracha, tendo impacto direto sobre o formato, elasticidade e resiliência do material. O enxofre é o agente de vulcanização mais comum para elastômeros com cadeia central insaturada. Comumente, um óxido metálico com um ácido graxo é utilizado para acelerar a cinética de reação do enxofre, sendo bastante comum o uso de óxido de zinco combinado com ácido esteárico. Aceleradores, como a sulfenimida, e retardantes, como o ácido benzoico, ácido salicílico e anidrido ftálico podem ser adicionados para controlar a taxa de vulcanização (Qi et al., 2021; Sacha et al., 2010).

As propriedades físicas e químicas das tampas de borracha direcionam a escolha do material mais adequado para a formulação, e incluem a elasticidade, dureza, tendência à fragmentação, permeabilidade de oxigênio e/ou vapor de água, e pressão para perfuração, ressecamento, força para ruptura, retenção de vácuo, entre outros (Sacha et al., 2010). As borrachas butílicas e poliisobutilena são as mais empregadas (Martín-Martínez, 2002).

As tampas de borracha também são expostas a condições limpeza seguida de esterilização e/ou despirogenização, juntamente com os frascos de vidro, e, portanto, sofrem estresse térmico capaz de elevar o risco de lixiviação de componentes desta matriz complexa (Qi et al., 2021).

Qi e colaboradores (2021) realizaram a avaliação de extraíveis a partir de 12 tipos diferentes de sistemas de fechamento de frascos para uso em medicamentos de origem biológica. Os autores descrevem que as tampas são compostas, majoritariamente, por butilelastômeros e por clorobutil-elastômeros, podendo, ou não, ser laminada com uma camada de etileno tetrafluoroetileno fluoropolímero (ETFE, do inglês *Ethylene tetrafluoroethylene fluoropolymer*) e recobertos com silicone polimerizado. O recobrimento com silicone tem a função de facilitar a processabilidade no maquinário, enquanto a laminação atua como uma barreira para prevenção da migração de lixiviáveis para o medicamento. No estudo de extraíveis da porção não laminada das tampas, foi descrito que vários compostos foram extraídos, em altas concentrações, fenômeno que não se repetiu na porção laminada.

Ainda no estudo de Qi e colaboradores (2021), foram extraídos, dos 12 diferentes modelos de tampas, diferentes tipos de compostos, destacando-se: os antioxidantes ligados ao fenol, hidroxitolueno butilado (BHT, do inglês *Butylated hydroxytoluene*) e o 2,4-di-*ter*-butil4-hidroximetilfenol, utilizados como aditivos da produção da borracha, para redução de processos de oxidação e retardo do processo de degradação mediada por radiação ultravioleta; os plastificantes enoato, ftalato, ácidos graxos e seus ésteres; compostos piperidinarelacionados originado de catalizadores contendo nitrogênio, como a anilina, piperidina, dimetilamina, trimetilamina ou outros derivados alcalinos; também foi identificado dibutilamina, *N*, *N*-dibutilformamida, impurezas da classe das *N*-nitrosaminas, originária da decomposição do catalizador dibutildithiocarbamato, utilizado no processo de vulcanização para cura e reticulação da borracha; coagulantes como o ácido acético podem ser adicionados ou gerados durante o processo de esterilização; além disso, também foram identificados agentes lubrificantes e solventes com finalidade adesiva ou ativadores de recobrimento dos frascos, que migraram para as tampas durante o processo de esterilização. No entanto, os compostos supracitados foram encontrados em concentrações reduzidas, indicando menor risco de impacto sobre a segurança e eficácia dos medicamentos.

Jenke e colaboradores (2016) analisaram frascos de um produto oftálmico comprovando lixiviação de certos compostos vindos da tampa como B (Boro), Mg (Magnésio), Al (Alumínio), Si (Silício), K (Potássio), Ca (Cálcio), Ti (Titânio), Zn (Zinco) e Br (Bromo). Onde, B^{4+} e Br^{-} lixiviam através de aditivos utilizados no processo de vulcanização da própria borracha, o titânio do dióxido de titânio usado como corante do material de embalagem, o Ca^{2+} e o Zn^{2+} , como contra-íons nos sais de ácidos graxos usados como lubrificantes, alumínio e silício do silicato de alumínio calcinado do elastômero e Mg^{2+}

do óxido de magnésio calcinado do material. Extraíveis orgânicos também foram observados em estudos utilizando elastômeros, com predominância do bis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil) sebacato (Tinuvin 770), e várias substâncias relacionadas ao Tinuvin, ácidos graxos e compostos relacionados a antioxidantes. (Jenke, 2016).

Outra classe comumente utilizada na produção de elastômeros e possíveis lixiviáveis são os trimetilatos, atualmente utilizados como plastificantes alternativos para a produção de policloreto de vinila (PVC). Os dados disponíveis indicam um baixo potencial tóxico agudo. Além disso, é relatado que o TOTM é apenas mal absorvido e metabolizado e parece, portanto, uma alternativa promissora aos ftalatos. Este estudo demonstra que extraíveis de fechos elastoméricos têm o potencial de aumentar a agregação de proteínas e a conformidade com os requisitos atuais da monografia 3.2.9 da Farmacopeia Europeia não exclui a presença de potenciais lixiviáveis em formulações farmacêuticas (Ritcher et al, 2018).

A partir disso é possível perceber que os lixiviáveis presentes em um determinado material dependerão, fortemente, dos aditivos utilizados durante o processo de fabricação, componentes que variam muito, quali- e quantitativamente, entre fabricantes distintos deste material para embalagem, ou seja, os potenciais lixiviáveis variam consideravelmente entre diferentes fabricantes dos materiais de embalagem. Esta grande diversidade de constituintes das embalagens traz a necessidade de estudos aprofundados de extraíveis e lixiviáveis, que deveriam, por exemplo, integrar os requisitos para qualificação de fornecedores de materiais de embalagem. Verifica-se, portanto, que existem incertezas nos perfis de lixiviáveis gerados durante os estudos de migração. Isso porque as substâncias lixiviadas, além de variar de acordo com o tipo de material e aditivos utilizados, também podem ser influenciadas por certos parâmetros utilizados durante as análises.

Durante um estudo feito por Teasdale et al (2014) foi descrito que dependendo do método e solvente utilizado pode ocorrer variação no perfil e na quantidade de lixiviáveis. Um resultado semelhante também foi observado por Jenke (2016) onde os elementos Al^{3+} , K^+ , Ti^{3+} e Zn^{2+} apresentaram níveis mais altos de lixiviação nos solventes aquosos (mais especificamente, os de baixo pH) e os elementos Ca^{2+} , Mg^{2+} e Si^{4+} , lixivaram em níveis semelhantes ou mais altos em misturas de álcool isopropílico e água.

Ritcher e colaboradores (2018) observaram que a migração do composto tris (2-etilhexil) trimelitato (TOTM) para uma forma farmacêutica aquosa depende decisivamente da presença de um surfactante e de sua concentração. Isso ocorre devido à baixa polaridade que esta substância apresenta.

Conforme demonstrado, há uma variação nos perfis lixiviados, e se não houver cuidado, pode gerar equívocos durante a avaliação dos resultados obtidos, não utilizar o solvente correto pode induzir a análise de risco erroneamente. Para evitar que isso aconteça o ideal é que o solvente utilizado possua características químicas semelhantes às do medicamento armazenado no material de embalagem.

5.2. AVALIAÇÃO DE RISCO

A partir da interação entre embalagem e medicamento, com a lixiviação de entidades químicas, podem ocorrer alterações das propriedades físico-químicas no medicamento, com risco potencial para impacto sobre a segurança do paciente e até mesmo sobre a eficácia do medicamento. Para identificar esses riscos e outros possíveis problemas, é necessário conhecer a identidade e os níveis de lixiviáveis migrados para o medicamento. Utilizando essas informações é possível estabelecer a magnitude da exposição do paciente e avaliar o risco de segurança.

Para realizar essa avaliação pode ser feito estudo de migração de lixiviáveis, que tem como objetivo identificar e quantificar os lixiviáveis migrados para o medicamento, e estudo de simulação de extração, que avalia os compostos extraíveis do material de embalagem. A fonte primária de potenciais extraíveis é o sistema de embalagem, por esse motivo, é indicado que antes da avaliação de lixiviáveis ocorra a avaliação de extraíveis nos materiais de embalagem. Essa avaliação consiste em duas etapas, gerar o extrato e caracterizá-lo. Para gerar o extrato ocorre um processo de tratamento com um solvente, em tempo, temperatura, técnica de extração e meio de extração específicos, que tem como objetivo extrair substâncias solúveis (neste solvente). Por conta da diversidade de origem de substâncias extraíveis esses parâmetros podem variar. Após a formação do extrato é realizada a caracterização dos compostos extraídos, que pode ser feita através de métodos analíticos como: Espectroscopia UV e IR, Cromatografia gasosa, líquida e iônica, espectrometria de massas e espectrometria atômica. O processo de identificação é realizado detectando respostas instrumentais dos extraíveis orgânicos e inorgânicos, individualmente, empregando modelos de estresse extrativos compatíveis com as condições nas quais o material de embalagem será submetido no processo de produção, armazenamento e uso do medicamento.

Uma avaliação de risco baseada nos resultados de estudos de extração pode ser adequada para apoiar a segurança durante o desenvolvimento, já a avaliação de risco de lixiviáveis no medicamento identificado ao longo dos estudos de estabilidade formam a base

para a determinação final de segurança. Atualmente no Brasil não existe nenhuma resolução da Anvisa que seja específico para Extraíveis e Lixiviáveis. A RDC 359/2020 que institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), na seção IV – Embalagem, exige documento que discuta compatibilidade entre o material de embalagem primária e o IFA, incluindo possibilidade de sorção ou lixiviação de impurezas que impactem a qualidade do IFA (BRASIL, 2020). Neste documento a Anvisa considera aceitos os limites publicados pelo ICH nos guias: Q3C, que versa sobre solventes residuais (ICH, 2024); Q3D, que aborda os limites para impurezas elementares (ICH, 2022); e seguindo o racional do guia ICH M7, que aborda a avaliação e controle de impurezas mutagências de impurezas em produtos farmacêuticos (ICH, 2023), sem necessidade de aditamento de qualificação de impurezas para avaliação.

Para impurezas em medicamentos o guia ICH Q3B define limites para impurezas oriundas de síntese, e degradação química a partir do insumo farmacêutico ativo (ICH, 2006), enquanto os guias ICH Q3C e Q3D são bastante utilizados para estabelecer os limites aceitos para impurezas voláteis (solventes) e impurezas elementares, respectivamente. Baseado nos estudos de Extraíveis e Lixiviáveis citados neste trabalho percebe-se que para cada material de embalagem existe uma classe de impurezas relacionadas. O vidro lixivia basicamente Impurezas elementares e os polímeros podem lixiviar Impurezas Orgânicas e Inorgânicas. A Figura 2 representa a Tabela presente no guia Q3D do ICH, de Impurezas Elementares, que classifica as impurezas em 3 classes (Classe 1, Classe 2 e Classe 3) de acordo com sua toxicidade e probabilidade de ocorrência no medicamento. A toxicidade é baseada no cálculo do Limites de Exposição Diária ao elemento, e a probabilidade do elemento ocorrer no medicamento é derivada de fatores como: a probabilidade do uso do elemento em processos farmacêuticos; probabilidade de serem impurezas carreadas de outros materiais comumente empregados em processos farmacêuticos; e a abundância natural observada na natureza e distribuição no meio ambiente. Os elementos de classe 1 são mais tóxicos, e apresentam uso limitado ou não devem ser utilizados em processos farmacêuticos, enquanto a classe 3 são elementos que apresentam toxicidade relativamente baixa pela via oral, mas que devem ser considerados na análise de risco de medicamentos de uso parenteral ou inalatório (ICH, 2022). Estas Impurezas devem ser considerados na análise de risco de lixiviáveis de acordo com a via de administração.

Figura 2: Tabela de Impurezas Elementares

Element	Class	If intentionally added (all routes)	If not intentionally added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes

Fonte: ICH, 2022

O guia ICH M7 traz orientação para avaliação e controle de impurezas mutagênicas em medicamentos, possui uma lista de substâncias com sua estrutura química e limite de segurança diário para cada uma. A RDC nº 326/2019 estabelece a lista positiva de aditivos destinados à elaboração de materiais plásticos e revestimentos poliméricos em contato com alimentos em conjunto com seu Limite de Migração Específico (LME) quando aplicável (BRASIL, 2019). Uma extensa lista dos aditivos mais frequentemente usados também pode ser encontrada na Farmacopeia Europeia, capítulo 3.1.13. (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2017 apud Cuadros-Rodríguez et al., 2020).

A Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP, 2024a-b) apresenta capítulos gerais que versam sobre os estudos de E&L, sobretudo no que tange ao gerenciamento de risco de lixiviação de entidades químicas a partir dos materiais de embalagem para as formas farmacêuticas. Para classificar o risco, o documento apresenta o grau de preocupação associado à via de administração, como uma medida de severidade. Por sua vez, a probabilidade de ocorrência do perigo é retratada pela probabilidade de interação embalagem-forma farmacêutica (Quadro 3). O risco pode ser definido como a combinação entre a probabilidade e a severidade de ocorrência de um perigo, e neste sentido, o risco de lixiviação

de componentes do material de embalagem para a forma farmacêutica é uma associação entre o “grau de preocupação associado à via de administração” e a “probabilidade de interação embalagem-forma farmacêutica” (USP, 2024b).

Os estudos e avaliações de lixiviáveis incluem a compreensão do impacto de segurança. A gestão de lixiviáveis tornou-se uma parte importante do desenvolvimento farmacêutico, principalmente para formas farmacêuticas de risco alto e relativamente alto de interação com o material de embalagem. Estes estudos têm como objetivo detectar lixiviáveis esperados e identificar lixiviáveis inesperados, estabelecer o acúmulo real de todos os lixiviáveis e fazer avaliação toxicológica dos lixiviáveis utilizando medicamentos nas condições reais de uso e ao longo do prazo de validade (USP, 2024a-b).

As formas farmacêuticas dos medicamentos são classificadas através do seu estado físico, são eles: Sólido (comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, drágeas, pastilhas, supositórios, entre outros), semissólido (pomadas, cremes, géis e pastas), líquidos (solução, emulsão, suspensão, xarope, entre outros) e gasosos (Aerossóis, gases farmacêuticos, entre outros). O Quadro 3 indica que o risco de lixiviação é diretamente relacionado à interação entre medicamento e material de embalagem, ou seja, quanto maior a interação maior o risco de lixiviação. O grau de interação entre moléculas depende do estado físico da matéria, em outras palavras, depende da forma farmacêutica.

Formas farmacêuticas líquidas e semissólidas possuem maior possibilidade de interação com o material de embalagem do que formas farmacêuticas sólidas, isso ocorre devido a suas características químicas. Sabe-se que uma substância em estado sólido possui maior força de interação entre suas moléculas o que dificulta o movimento das mesmas gerando menor interação com o material de embalagem, já um líquido consiste em moléculas com maior mobilidade, aumentando o contato com a embalagem, e conseqüentemente, o poder extrativo de potenciais lixiviáveis (Paula, Atkins, 2006). Ou seja, considerando que o material de embalagem se encontra na forma sólida, a migração dos lixiviáveis tem probabilidade mais elevada quando ocorre extração líquido-sólido, em comparação com a extração sólido-sólido.

Para substâncias ativas sólidas e formas de dosagem sólidas, o risco de interação é baixo e geralmente não requer um estudo de interação entre o conteúdo e a embalagem. Para formas de dosagem sólidas destinadas a inalação ou ao uso parenteral, e a produtos liofilizados, pode ser necessário realizar estudos de interação entre o material de embalagem e os componentes da formulação. Quando são substâncias ativas não sólidas e formas farmacêuticas líquidas, o risco de interação requer estudos abrangentes e adequados

especificamente para cada substância ativa ou formulação (Passos, 2019). Além da forma farmacêutica a via de administração também gera grau de preocupação diferentes um do outro, isso porque medicamentos de administração via oral possuem baixa absorção de modo que a presença de um lixiviável apresentaria baixa probabilidade de incidir em efeitos adversos e/ou tóxicos. Já para vias de administração parenteral e inalatórios ocorre uma absorção consideravelmente maior, podendo acarretar em efeitos adversos e/ou tóxicos mais severos na presença de impurezas. (Francisco, 2020) A relação entre forma farmacêutica - probabilidade de interação com o material de embalagem e grau de preocupação relacionado a via de administração está apresentado no Quadro 3.

Quadro 3: Limite de preocupação associado com a via de administração em função da probabilidade de interação entre componente de embalagem e forma de dosagem

Grau de preocupação associado a via de administração	Probabilidade de interação embalagem-forma farmacêutica		
	Alto	Médio	Baixo
Altíssima	Aerossóis e sprays	Injeção e suspensão injetáveis, Soluções pra inalação	Pós estéreis e Pós pra injeção, Pós pra inalação
Alto	Pomadas e adesivos transdérmicos	Solução e suspensão oftalmológica, Aerossóis e Sprays Nasais	-
Baixo	Soluções tópicas e suspensões, Aerossóis tópicos e linguais, Soluções e suspensões orais	-	Comprimidos orais, cápsulas, pós orais e tópicos

Após a análise e quantificação dos compostos lixiviados, é verificado se os mesmos estão dentro do Limite de segurança, que é a concentração mínima para que efeitos tóxicos venham a se manifestar em decorrência da administração destas entidades químicas, conferindo risco à saúde do paciente. Os limites propostos para lixiviáveis pelas atuais diretrizes regulatórias baseiam-se em considerações de segurança do paciente. O limite de segurança tem como base dados de exposição diária, duração do tratamento e via de administração (Chilton, 2023).

Além das substâncias identificadas em estudos de extração, podem ser utilizados sistemas *in silico* ou análises de especialistas para prever prováveis produtos de degradação. Se houver semelhança estrutural suficiente e nenhum alerta estrutural único em comparação com o composto original, os dados do composto original podem ser usados para avaliação de risco (Paris, 2020). Abordagens preditivas *in silico* sem testes, baseadas em QSAR (Relação Estrutura-Atividade Quantitativa), SAR (Relação Estrutura-Atividade) e estratégias de comparação por interpolação ganharam importância crescente na última década devido à sua relação custo-eficácia e ética. (Djelassi, 2024)

As análises quantitativas da relação estrutura-atividade (QSAR) ou previsões *in silico* são geralmente aplicadas, por recomendação do guia ICH M7, quando os dados de toxicidade para um determinado composto extraível/lixiviável e/ou seu potencial mutagênico não estão disponíveis. Uma análise QSAR avalia uma estrutura química, usando ferramentas de *software* (por exemplo, SciFinder, ChemDraw, ChemID Plus Advanced) para compostos estruturalmente semelhantes para aproveitar seus dados de toxicidade ou para a presença (ou ausência) de alertas estruturais para mutagenicidade (por exemplo, Derek e Sarah, Multicase, Leadscape, Toxtree, etc.). Para alertas estruturais mutagênicos, as análises devem aplicar sistemas computadorizados baseados em conhecimento e estatísticas, seguindo as recomendações da nova diretriz M7 do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) para limitação de impurezas reativas ao DNA (mutagênicas) (Broschard, 2016).

As previsões *in silico* devem ser consideradas apenas como uma das evidências usadas para dar suporte a uma conclusão geral de atividade mutagênica (ou falta dela), e avaliar a confiança nas previsões requer conhecimento especializado sobre a estrutura da consulta e compostos análogos. Entender a estrutura química permite que o usuário considere a reatividade esperada do composto e, portanto, selecione produtos químicos relevantes para comparação que tenham o mesmo grupo funcional e reatividade (Foster et al 2020). Modelos *in silico* mostram-se promissores, pois podem ser aplicados sem a necessidade de sintetizar

qualquer composto e pode facilmente escalar para fazer previsões para vários produtos químicos (Chilton, 2023), no entanto, requer conhecimento da estrutura química dos potenciais lixiviáveis, além da predição de prováveis produtos de degradação dos componentes do material de embalagem durante o processo de produção da embalagem e o processo de envase da forma farmacêutica.

5.3. DESAFIOS ENCONTRADOS E TENDÊNCIA FUTURAS

A temática que envolve os Extraíveis e Lixiviáveis, até a presente data, é carregada de muita incerteza. Existem guias, pontuais, elaborados por agências como o FDA e o EMA, supracitados neste trabalho, e atualmente existe uma expectativa para a publicação do Guia ICH Q3E, que versará sobre os E&L, para que então, as agências regulatórias signatárias deste Conselho de Harmonização Internacional venham a formalizar seus critérios e exigências para uma abordagem dos materiais de embalagem de impurezas com potencial de impactar significativamente a segurança e eficácia de medicamentos.

Hoje, existe uma heterogeneidade na forma com que o setor regulado (Indústrias Farmacêuticas) conduz, ou não, estudos de E&L, principalmente devido uma ausência de diretriz, ou mesmo um guia, visando a padronização das abordagens sobre o risco de impacto na segurança do paciente. A matriz de risco abordada no Quadro 1 deste trabalho, é uma ferramenta norteadora do racional utilizado no desenvolvimento de materiais de embalagens ou na definição deste material, no entanto, em casos de formas farmacêuticas líquidas, muitas vezes a avaliação de potenciais E&L é terceirizada à notificação ou declarações dos fornecedores dos componentes dos materiais de embalagem. No entanto, a depender da maturidade regulatória do ente regulado, a ANVISA emite exigências, questionando a avaliação de E&L. Ou seja, avaliações de E&L são realizadas, por vezes documentais, por vezes retrospectivas, e outras vezes investigativas ou ativas. (BRASIL, 2020)

Além do desafio da ausência de regulação nacional e internacional, não existe uma harmonização de como realizar os estudos de E&L. A partir dos dados coletados na literatura, e apresentados neste trabalho, fica evidente que as condições de meio extrator, temperatura, e tempo de extração são cruciais para o sucesso na determinação de entidades químicas que representem risco real de lixiviação. Na ânsia de forçar a extração rapidamente, é comum o emprego de solvente apolares e condições de refluxo ou temperaturas elevadas, situações incompatíveis com o ambiente químico de formas farmacêuticas líquidas (majoritariamente aquosas) e com armazenamento em temperatura ambiente. Outro risco associado às condições

de extração é a possibilidade de degradação dos componentes extraídos, e conseqüentemente, sua não identificação como potenciais lixiviáveis. (Singh et al, 2021)

Por fim, existe um grande desafio limitante, que são tecnologias analíticas, e métodos, capazes de detectar e quantificar os E&L. Ou seja, mesmo que, na avaliação *in silico* seja previsto um alto risco de lixiviação de uma entidade química, o método desenvolvido pode não ser capaz de identificar de forma inequívoca esta molécula. Não obstante, a ampla maioria dos artigos disponíveis na literatura concentram esforços no desenvolvimento de métodos analíticos para identificação e quantificação de possíveis lixiviáveis.

E este foi um desafio constante ao longo da elaboração deste trabalho, selecionar materiais que utilizem métodos de extração coerentes e cujo foco não seja, exclusivamente no desenvolvimento de metodologias analíticas. No entanto, um dos obstáculos mais impactantes foi a ausência de dados sobre a composição dos materiais de embalagem, além do material principal. Esta limitação inviabiliza o processo de avaliação *in silico* e de predição de potenciais lixiviáveis, e conseqüentemente, impede um olhar mais completo sobre a mitigação dos riscos de impacto sobre a segurança dos medicamentos para os pacientes.

Sendo assim, a tendência mais eminente do mercado farmacêutico é a publicação do Guia ICH Q3E, com posterior elaboração de guias e resoluções nacionais e internacionais que auxiliem o setor regulado a conduzir os estudos de E&L de forma mais racional, científica, e baseada em garantir a qualidade do produto. Este passo auxilia também as agências regulatórias a harmonizar os requisitos exigidos ao setor regulado, garante ao paciente o acesso a medicamentos mais seguros e eficazes, e auxilia o setor regulado a receber materiais de embalagem com tecnologias mais elaboradas para garantir a performance do medicamento.

Uma tendência crescente será o investimento em tecnologias analíticas para garantir a qualidade e mitigar, de forma eficiente, os riscos de impacto na segurança do medicamento. Além, do crescimento da área de avaliação toxicológica, sobretudo quanto à avaliação *in silico* e aos ensaios de mutagenicidade, para propor limites seguros para os lixiviáveis.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, a interação entre a embalagem e o medicamento pode elevar os riscos de impacto à segurança e eficácia do medicamento, devido à lixiviação de compostos químicos das embalagens para o produto acabado. Esses compostos podem ter diferentes origens dependendo do material, fornecedor e aditivos utilizados. A avaliação desses riscos, através de estudos de migração de lixiviáveis e simulação de extração, é essencial para identificar e quantificar os lixiviáveis e extraíveis presentes, garantindo que esses compostos não comprometam as propriedades físico-químicas do medicamento nem sua eficácia terapêutica. A dificuldade em encontrar literatura centralizada sobre lixiviação reflete não só a complexidade do processo em si, mas também as inúmeras variáveis envolvidas que dificultam a previsão do perfil de compostos lixiviados. Assim, a compreensão e a gestão dos extraíveis e lixiviáveis são fundamentais para a manutenção da integridade dos medicamentos e para a segurança dos consumidores.

Está previsto para que em novembro de 2024 ocorra a publicação do guia Q3E do ICH, que está em processo de desenvolvimento. É esperado que o escopo de tal diretriz inclua produtos químicos, biológicos e biotecnológicos, incluindo produtos medicamentosos combinados de medicamentos e dispositivos de liberação de dose. No entanto, não se aplicará a dispositivos médicos conforme definido pela orientação ISO pertinente. Também incluiria todas as formas de dosagem associadas e levaria em consideração as condições de extração/lixiviação, a via de administração, a indicação do medicamento e a exposição do paciente.

A expectativa é de que se harmonize o racional de condução dos estudos de E&L, com manutenção da gestão de risco baseado no tipo de forma farmacêutica e na via de administração do produto, conforme descrito nos capítulos gerais da Farmacopeia Americana (USP, 2024a-b). Salienta-se a necessidade de se utilizar condições de extração mais próximas do cenário real da formulação, ou seja, se solução aquosa, extração em meio aquoso, além de condições de temperatura próximas daquelas previstas para a zona climática, ou condição térmica de processo, àquela que for pior caso.

Desta forma, conclui-se que o tema Extraíveis e Lixiviáveis é crítico para a seleção do material de embalagem que atuará garantindo a permanência das propriedades químicas, físicas e microbiológicas dos medicamentos. Esta escolha deve ser orientada com base na forma farmacêutica, via de administração, aditivos adicionados ao material de embalagem, condições de processo de produção do material de embalagem e do medicamento, além do efeito barreira necessário para o produto farmacêutico. Em outras palavras, é uma decisão

multifacetada, e que demanda um raciocínio baseado em ciência, com emprego de ferramentas robustas para garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento a ser desenvolvido.

REFERÊNCIAS

ABCFARMA. **HONEYWELL APRESENTA O ACLAR ACCEL PARA EMBALAGENS FARMACÊUTICAS no brasil.** ABCFARMA, 2019. Disponível em: <https://site.abcfarma.org.br/honeywell-apresenta-o-aclar-accel-para-embalagens-farmacêuticas-no-brasil/> Acessado em: 28 de abril de 2024.

AGLIO, Tharcilla de Castro et al. N-NITROSAMINAS EM MEDICAMENTOS: UM PROBLEMA ATUAL, UMA REALIDADE ANTIGA. **Quimica Nova**, Campinas, v. 45, n. 8, p. 959-976, abr. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/RN8vtxbrkPWxzTWkmZyZcHk/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 18 de Novembro de 2024

AIDLIN, Timothy; AMPULS AND VIALS, GLASS, **The Wiley Encyclopedia of Packaging Technology.** 3 ed. John Wiley & Sons, Inc., 2009.

ALMEIDA, Suzete et al, A Brief Evaluation of Antioxidants, Antistatics, and Plasticizers Additives from Natural Sources for Polymers Formulation, **MDPI and ACS Style**, Lisboa, v. 15, n. 1, dez. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/15/1/6#B13-polymers-15-00006> Acesso em: 2 de novembro de 2024.

ALVES, R. M. V. et al. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 2, fev. 2009. Acessado em: 15 de Abril de 2024.

ARAÚJO, Rita Valente; **Avaliação da Segurança de Embalagens Plásticas de Produtos Cosméticos – Estudos de migração, extraíveis e lixiviáveis.** 2024. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Programa, Universidade Beira Interior, Covilhã Portugal, 2024. Disponível em: https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/14150/1/10037_23304.pdf Acesso em: 8 de Abril de 2024

BARROS, George L. Machado; **CONTROLE DE QUALIDADE DE MATERIAL DE EMBALAGEM: UM ESTUDO COMPARATIVO DAS FARMACOPEIAS**, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: Acesso em:

BAUER, E. J. **Pharmaceutical packaging handbook.** Nova Iorque: Informa Healthcare, 2009. Acessado em: 15 de Abril de 2024.

BIDOIA, Fernanda de Oliveira; **Entenda como será feito o teste de rastreabilidade de medicamentos**, Farmaceuticas, Outubro 2017. Disponível em: <https://www.farmaceuticas.com.br/entenda-como-sera-feito-o-teste-de-rastreabilidade-de-medicamentos/> Acesso em: 01 de Junho de 2024.

BODAGHI, Ashgar. An overview on the recent developments in reactive plasticizers in polymers. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 31, n. 3, p. 355-367, nov. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pat.4790> Acesso em: 15 de Novembro de 2024.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 359, de 27 de março de 2020.**

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 326, de 3 de dezembro de 2019.**

BREUER, Kristine et al. Contact allergy induced by bisphenol A diglycidyl ether leachables from aluminium tubes for pharmaceutical use. **European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 70, n. 2, p. 220-226, out. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12538> Acesso em: 19 de Novembro de 2024

BROSCHARD, Thomas H. et al; Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics – Current challenges and approaches. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 81, p. 201-211 nov. 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323001630232X?casa_token=fltDoXIPqMwAAAAA:7mGLMJpzJUXgrv46evXcNQfqY9TGVxBWjIBIJNHtFTU_6X4dwT5ubQXU0hxxzFZyYP8AsyC9Dg Acesso em: 31 de Maio de 2024.

CAMARGO, Eleida; NEGRÃO, Celso. **Design de embalagem: Do marketing a produção.** São Paulo: Novatec Editora LTDA, 2008. Acessado em: 15 de abril de 2024.

CHILTON, L Martin et al; An in silico workflow for assessing the sensitisation potential of extractables and leachables. **Computational Toxicology Journal**, UK, v. 27, ago. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468111323000166> Acesso em: 31 de Maio de 2024.

DJELASSI, Ishan et al; Strategy proposal using QSAR models to approach mutagenicity assessment of non intentionally added substances in recycled plastic resins. **Food and Chemical Toxicology**, v. 187, maio 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691524001637?via%3Dihub> Acesso em: 31 de Maio de 2024.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Food and Drug Administration (FDA). **Guidance for industry: container closure systems for packaging human drugs and biologics. Chemistry, manufacturing, and controls documentation.** Rockville, Maryland. U.S. Department of Health and Human Services, [1999].. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/70788/download>>. Acessado em 14 de maio de 2024.

EMBLAPAST, **Qual é a diferença entre polietileno e plástico?**, Outubro 2023. Disponível em: <https://embalplast.com.br/blog/qual-e-diferenca-entre-poli-etileno-e-plastico/#:~:text=O%20polietileno%20%C3%A9%20conhecido%20por%20sua%20alta,para%20recipientes%20de%20armazenamento%20e%20tubula%C3%A7%C3%B5es%20industriais>. Acesso em: 6 de dez. 2024.

FÉLIX, Juliana S. et al. Analytical tools for identification of non-intentionally added substances (NIAS) coming from polyurethane adhesives in multilayer packaging materials and their migration into food simulants. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Iran, v. 403, abr. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526644/> Acessado em: 14 de setembro de 2024.

FOSTER, Robert S. et al. The importance of expert review to clarify ambiguous situations for (Q)SAR predictions under ICH M7. **Genes and Environment**, v. 42, n. 27, jul 2020.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s41021-020-00166-y> Acesso em: 15 de novembro de 2024.

FRANCISCO, Angela et al.; EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS EM MEDICAMENTOS INALADOS POR VIA ORAL E NASAL. **Anais do Programa de Mestrado Profissional do Instituto de Química da USP**, São Paulo, dez. 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/347114444_Extraiveis_e_Lixiviaveis_em_Medicamentos_Inalados_por_Via_Oral_e_Nasal Acesso em: 15 de Abril de 2024.

FUJIMORI, Kiyoshi et al. Development of an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Method for Quantification of Extracted Tungsten from Glass Prefilled Syringes Used as a Primary Packaging for Pharmaceutical and Therapeutic Protein Products. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, California, v. 67, n. 6, p. 670-679, jan. 2013 Disponível em: <https://journal.pda.org/content/67/6/670.short> Acesso em: 2 de novembro de 2024.

GODDARD, Ron; TWEDE, Diana. **Materias de Embalagem**. 2 ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher LTDA, 2009. Acessado em: 15 de abr. 2024.

GOLOB, Nejc et al. Nitrocellulose blister material as a source of N-nitrosamine contamination of pharmaceutical drug products. **International Journal of Pharmaceutics**, Slovenia, v. 618, abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35314277/> Acesso em: 21 de nov. 2024.

GRUPO JAUENSE, **O que é embalagem? Funções e tipos**, Fevereiro 2022. Disponível em: <https://www.grupojauense.com.br/o-que-e-embalagem-funcoes-e-tipos> Acesso em: 15 de abr. 2024.

HAVERKAMP, Jan Boris. Contamination of semi-solid dosage forms by leachables from aluminium tubes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Germany, v. 70, n. 3, p. 921-928, nov. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641108002300> Acesso em: 15 de Novembro de 2024

HLADIK, Bernhard et al, Comparative Leachable Study for Glass Vials to Demonstrate the Impact of Low Fill Volume. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, Mainz, v. 73, n. 4, p. 345-355, jul. 2019. Disponível em: <https://journal.pda.org/content/73/4/345/tab-article-info> Acesso em: 15 de novembro de 2024.

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH – Q3B(R2) Impurities in New Drug Products**, 2006

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH - Q3C(R9) Guideline for Residual Solvents**, 2024

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH – Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities**, 2022

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH – M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk**, 2023

JENKE, Dennis. Evaluation of the Chemical Compatibility of Plastic Contact Materials and Pharmaceutical Products; Safety Considerations Related to Extractables and Leachables. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 2566-2581, out. 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354916323796> Acesso em: 8 de Abril de 2024.

JENKE, Dennis et al, Simulated Leaching (Migration) Study for a Model Container-closure System Applicable to Parenteral and Ophthalmic Drug Products (PODPs). **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, Arlington – VA v. 71, n. 2. p. 68-87, dez. 2016. Disponível em: <https://journal.pda.org/content/71/2/68.short> Acesso em: 25 de outubro de 2024

JENKE, Dennis. Extractables Screening of Polypropylene Resins Used in Pharmaceutical Packaging for Safety Hazards. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 71, n. 5, p. 346-367, set. 2017 Disponível em: <https://journal.pda.org/content/71/5/346> Acesso em: 15 de Novembro de 2024.

JORGE, Neuza. **Embalagens para alimentos**. São Paulo: Cultura Academica, 2013. Acessado em: 8 de Abril de 2024.

KARTOP, Remziye Azra et al. Evaluation of a Novel LC-MS/MS Based Analytical Method for the Risk Assessment of Nitrosamines in Pharmaceutical Products and Packaging Materials. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Istanbul, v. 113, n. 6, p. 1597-1606, jun. 2024 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354924000170> Acesso em: 20 de Novembro de 2024.

KIRWAN, Mark J. Paper and Paperboard – Raw materials, processing and properties. In: KIRWAN, Mark J. **Paper and Paperboard Packaging Technology**. London: Blackwell Publishing, 2005. p. 1-49. Acessado em 15 de Abril.

LEGRAND, P.; DESDION, A.; BOCCADIFUOCO, G.; WOKCICKI, A. D.; WORSLEY, A.; BOUDY, V.; DUFAY, S. G. Development of an HPLC/UV method for the evaluation of extractables and leachables in plastic: Application to a plastic-packaged calcium gluconate glucoheptonate solution. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 155, p. 298 - 305, 2018.

LEOCÁDIO, Rodrigo. **O que é material de embalagem?** Futura Express, 2020. Disponível em: <https://www.futuraexpress.com.br/blog/o-que-e-embalagem/>. Acessado em: 15 de abril de 2024.

LEONARD, Michael W. BARRIER AND OVERPRINT COATINGS, **The Wiley Encyclopedia of Packging Technology**. 3 ed. John Wiley & Sons, Inc., 2009. Acessado em:

LUCENA, Leticia Bandeira de; AZEVEDO, Daniel José; **ESTUDO DAS EMBALAGENS PRIMÁRIAS ALUMÍNIO/PVC/PVDC EM MEDICAMENTOS SÓLIDOS NO BRASIL. Caderno de pesquisa: entre medicamentos e indústria farmacêutica: aspectos da produção do conhecimento em farmácia.** v. 1. Anápolis – GO, 2018. Disponível em: <https://repositorio.faculdefama.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/51/Entre%20medicamentos%20e%20ind%C3%BAstria%20farmac%C3%AAutica%20%20aspectos%20da%20produ%C3%A7%C3%A3o%20do%20conhecimento%20em%20Farm%C3%A1cia.pdf?sequence=1&isAllowed=y#page=27>. Acessado em: 15 de abril de 2024.

LYNCH, Michael P. **Extractables and Leachables: Quality Concerns and Considerations for Ophthalmic and Injectable Products**, American Pharmaceutical Review. Maio de 2011 Disponível em: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/36928-Extractables-and-Leachables-Quality-Concerns-and-Considerations-for-Ophthalmic-and-Injectable-Products/> Acesso em: 19 de novembro de 2024.

MARTÍN-MARTÍNEZ, J. M. Chapter 13 - Rubber base adhesives. In: DILLARD, D. A.; POCIUS, A. V.; CHAUDHURY, M. **Adhesion Science and Engineering**. 1. Ed., Elsevier Science.: Londres, v. 2, p. 573 - 675, 2002. <doi.org/10.1016/B978-044451140-9/50013-5>

OLIVEIRA, Carolina Bistulfi; **UTILIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE VIDRO E PET EM FRASCOS DE XAROPE**, São Caetano do Sul, 2012. Disponível em: <https://maua.br/files/monografias/utilizacao-na-industria-farmacutica-de-vidro-e-pet-em-frascos-de-xarope.pdf> Acesso em: 01 de Junho de 2024.

PARIS, Patricia et al; Considerações ao derivar limites específicos de compostos para extraíveis e lixiviáveis de produtos farmacêuticos: Quatro estudos de caso. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 118, dez. 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230020302282?casa_token=5quURszYDGsAAAAA:9yntUumc0XWDHAMzt3xW9PO6c8zcG2kkk0vsFWPOW--XSUqLFR2Sr8Xxeip-2Dry1G-WANlzhQ Acesso em: 31 de Maio de 2024.

PASKIET et al, Inorganic Leachables. In: BALL, Douglas J.; NORWOOD, Daniel L.; STULTES, Cheryl L. M.; NAGAO, Lee M. **Leachables and Extractables Handbook**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2012. p. 549-572

PASSOS, Iris A. Gonzalez de; **Desenvolvimento de procedimento para avaliação de extraíveis e lixiviáveis presentes em embalagens primárias de produtos cosméticos**, Universidade Beira Interior, Covilhã Portugal, Agosto de 2019 Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10158> Acesso em: 8 de Abril de 2024.

PASSOS, Marcel M. da Silva; **FORMULAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO MODIFICADOS POR ADIÇÃO DE SURFACTANTE E ÁCIDOS GRAXOS DA CASCA DAS AMÊNDOAS DE CACAU**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA Itapetinga, 2020. Disponível em: <http://www2.uesb.br/ppg/ppgca/wp-content/uploads/2022/03/Marcel-Passos.pdf> Acesso em: 01 de Junho de 2020.

PAULA, Julio de; ATKINS, Peter. Biochemical Thermodynamics. **Physical Chemistry for the Life Sciences**. 2 ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2006. Acesso em: 19 de Novembro de 2024.

PETHE, A. **Blister & Strip Packaging**, Mumbai, Janeiro 2017. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/AnilPethe/blister-strip-packaging>. Acessado: 28 de abril de 2024.

QI, L.; LIU, J.; RONK, M.; GALLEGOS, A.; FUJIMORI, K.; LUO, Y.; LI, K.; LEE, H.; NASHED-SAMUEL, Y. A holistic approach of extractables and leachables assessment of rubber stoppered glass vial systems for biotechnology products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 11, p. 2580 - 3593, nov., 2021. DOI: <doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.015>..

RITCHER, Carolin et al, Impact of extractables from rubber closures on protein stability under heat stress. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Germany, v. 130, p. 22-29, set. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093964111830256X> Acesso em: 15 de novembro de 2024.

SACHA, G. A.; SAFFELL-CLEMMER, W.; ABRAM, K.; AKERS, M. J. Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems. **Pharmaceutical Product Development Fundamentals**, v. 15, n. 1, p. 6 - 34, 2010. <doi.org/10.3109/10837450903511178>.

SHARMA, Basant. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 2: impact of container closures. **Biotechnology Advances**, Horsham, v. 25, n. 3. p. 318-324, maio de 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17337336/> Acesso em: 19 de novembro de 2024.

SINGH, Gagandeep et al, Analytical challenges and recent advances in the identification and quantitation of extractables and leachables in pharmaceutical and medical products. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 141, ago 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993621001096> Acesso em: 8 de Abril de 2024.

SINGH, Gagandeep et al. Identification of leachable impurities in an ophthalmic drug product originating from a polymer additive Irganox 1010 using mass spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, USA, v. 152, p. 197-203, abr. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com.ez46.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0731708518300396?via%3Dihub> Acesso em: 21 de Setembro de 2023

SIRACUSA, Valentina. Food Packaging Permeability Behaviour: A Report. **International Journal of Polymer Science**. EUA, v. 2012, fev. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2012/302029> Acessado em: 21 de Setembro de 2024.

THEOBALD, N.; WINDER, B. Packaging closures and sealing systems. **Blackwell Publishing Ltd.**, Florida, v. 2006. Acessado em: 22 de Abril de 2024.

TEASDALE, Andrew et al. Controlled Extraction Studies Applied to Polyvinyl Chloride and Polyethylene Materials: Conclusions from the ELSIE Controlled Extraction Pilot Study. **AAPS Pharm SciTech**, Arlington – VA, v 16, p. 664-674, dez. 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-014-0249-x> Acessado em: 05 de Outubro de 2024.

USP. UNITED STATES PHARMACOPEIA. **General Chapter 1663 – Assessment of extractables with pharmaceutical packaging/delivery systems**. USP-NP/PF. Rockville: United States Pharmacopeia. 2024a.

USP. UNITED STATES PHARMACOPEIA. **General Chapter 1664 – Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems**. USP-NP/PF. Rockville: United States Pharmacopeia. 2024b.

UNIÃO EUROPEIA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials**. Amsterdam, 2005. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/plastic-primary-packaging-materials-scientific-guideline> Acessado em: 19 de novembro de 2024.

UNIÃO EUROPEIA. European Pharmacopeia. Ch 3.1.13, 2017. *Apud*: CUADROZ-RODRIGUEZ, Luis et al. Leachables from plastic materials in contact with drugs. **State of the art and review of current analytical approaches**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517320303161> Acesso em: 22 de outubro de 2024.

YANG, Baohong et al, Effects of inorganic nano-particles on plasticizers migration of flexible PVC, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 115, p. 1913-2527, out. 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/app.31310> Acesso em: 6 de dez. 2024.

WANG, Xiujuang et al. Analysis of phthalate plasticizer migration from PVDC packaging materials to food simulants using molecular dynamics simulations and artificial neural network. **Food Chemistry**, China, v. 317, jul. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814620303277> Acesso em: 18 de Novembro de 2024.