

# ESTUDO DE ESTABILIDADE PARA EMBALAGENS DESTINADAS AO ACONDICIONAMENTO DE PRODUTOS PARA SAÚDE

*Daniela Menegueli Moreira de Paula e Silva*  
*Pesquisadora da Área de Embalagens Metálicas do CETEA*

Em 21 de Maio de 2009 foi publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a Resolução Nº 25, que tornou obrigatória para o registro de produtos para saúde a apresentação do certificado de Boas Práticas de Fabricação, conforme os requisitos dispostos na RDC Nº 16, de 28 de março de 2013, que revogou a RDC/ANVISA Nº 59, de 27 de junho de 2000 e a Portaria Nº 686, de 27 de agosto de 1998. Diante da necessidade de auxiliar distribuidores e comerciantes, a ANVISA, em parceria com a Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) e o Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (SEBRAE), publicou em 2012 o “Guia de Auxílio na Implantação de Boas Práticas em Produtos para Saúde”. No que se refere aos estudos de estabilidade, a Portaria Nº 686/98 determinava o estabelecimento de um programa de ensaios de estabilidade para o produto acabado, no entanto a RDC Nº 16/13 não possui um capítulo equivalente e somente menciona a realização do estudo se aplicável, sem maiores detalhes. Apesar disso, a RDC Nº 15, de 15 de março 2012, que estabelece requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e se aplica aos centros de material e esterilização dos serviços de saúde e às empresas processadoras envolvidas no processamento de produtos para saúde, especifica requisitos importantes para a avaliação de desempenho e estabilidade da embalagem, conforme segue:

*“Data limite de uso do produto esterilizado: prazo estabelecido em cada instituição, baseado em um plano de avaliação da integridade das embalagens, fundamentado na resistência das embalagens, eventos relacionados ao seu manuseio (estocagem em gavetas, empilhamento de pacotes, dobras das embalagens), condições de umidade e temperatura, segurança da selagem e rotatividade do estoque armazenado.”*

Para o atendimento a esta exigência, os laboratórios e fabricantes se baseiam nas normas ABNT NBR ISO 11607-1 (2013) e ABNT NBR ISO 11607-2 (2013), que estabelecem os requisitos para embalagem final de produtos para saúde esterilizados. Nestas normas está contemplada a avaliação do desempenho e da estabilidade do sistema de embalagem, devendo ser utilizado o pior caso definido pelo fabricante, considerando o processo de fabricação da embalagem após a exposição ao processo usual de esterilização. O estudo de estabilidade permite avaliar se as

características observadas na validação inicial do sistema de embalagem permanecem inalteradas no decorrer do tempo, sem afetar a segurança do produto acondicionado. A norma ABNT NBR ISO 11607-1 (2013) determina:

*“O ensaio de estabilidade deve ser realizado utilizando o envelhecimento em tempo real. O ensaio de estabilidade, utilizando protocolos de envelhecimento acelerado, deve ser considerado como evidencia suficiente dos prazos de validade declarados, até que os dados dos estudos de envelhecimento em tempo real estejam disponíveis.”*

A realização do estudo de estabilidade acelerada permite que, em um curto espaço de tempo, sejam obtidas as evidências necessárias para registro e introdução de um produto no mercado, sendo uma opção viável e muito praticada pelos fabricantes. O estudo é conduzido conforme a norma ASTM F1980 (2007), que estabelece a correlação entre o tempo de envelhecimento acelerado (*AAT*) e o tempo de estocagem em condição real através da equação de *Arrhenius*, conforme segue:

$$\frac{AAT = \text{tempo de vida útil desejada (em dias)}}{AAF}$$

Sendo:

$$AAF = Q_{10}^{[(T_{AA} - T_{TR})/10]}$$

Onde:

AAF = Fator de envelhecimento acelerado

$T_{AA}$  = Temperatura de envelhecimento acelerado (°C)

$T_{TR}$  = Temperatura ambiente de referência (°C)

$Q_{10}$  = Fator teórico baseado na equação de *Arrhenius* que relaciona a taxa de reação em função do aumento de temperatura.

Usualmente é utilizada a temperatura de 60 °C considerando-se um Fator  $Q_{10}$  igual a 2, que indica que um aumento de 10 °C na temperatura de um determinado processo homogêneo resulta no aumento da taxa de reação química/física equivalente a 2 vezes. Nestas condições, a estocagem de um produto a 60 °C por um período ininterrupto de 160 dias, corresponde a um período em tempo real de 5 anos à temperatura de 25 °C. Observa-se, portanto, a necessidade de verificar se o produto e o sistema de embalagem suportam as condições de realização do estudo de estabilidade acelerada, uma vez que serão submetidos a condições mais críticas do que as reais de uso.

O condicionamento é realizado em estufa com temperatura controlada a  $(60 \pm 2)$  °C, conforme estabelece a ASTM F1980 (2007). Considerando que condições com temperatura e umidade relativa elevadas podem desencadear alterações físicas não naturais no material, que não ocorreriam em condições normais de estocagem, pode ser necessário conduzir um estudo paralelo, caso a umidade relativa deva ser considerada para avaliar as possíveis alterações associadas ao material analisado.

A validação inicial da embalagem, assim como a verificação da estabilidade, é feita através da realização de ensaios que possibilitam identificar as características da termosselagem da embalagem. No CETEA a resistência máxima da termosselagem à tração é determinada de acordo

com a norma ASTM F88/F88M (2009) e a avaliação da integridade é realizada conforme a norma ASTM F1929 (2012), para embalagens porosas e ASTM E499/E499M (2011), para embalagens impermeáveis. Estes ensaios são complementares, sendo utilizados para evidenciar o desempenho adequado do sistema de embalagem (NOLAN, 2003).

A cada época de ensaio, equivalente a um ano, são retiradas unidades de embalagem para realização dos mesmos testes iniciais, que permitem avaliar o comportamento da embalagem durante a estocagem acelerada. Para redução do custo do estudo, algumas vezes os ensaios são realizados em intervalos alternados, no entanto, em caso de falha, não é possível identificar o período em que ocorreu. Adicionalmente, conforme definição do interessado, unidades de embalagem são enviadas a laboratório de análise microbiológica para monitoramento da condição de esterilidade do produto.

Considerando que o estudo acelerado submete o produto a condições mais rigorosas, nem sempre os resultados encontrados refletem o comportamento em condições reais. Um resultado insatisfatório no estudo acelerado pode levar a uma revisão do processo ou a manutenção do estudo em tempo real, para avaliação dos resultados nas condições normais de uso. Por outro lado, se o prazo de validade de um produto é lançado com base nos resultados do estudo acelerado e após o estudo em tempo real os resultados não são satisfatórios, o prazo deve ser reduzido em concordância com o estudo em tempo real e uma investigação deve ser conduzida para tomada de ações necessárias para garantir a segurança do produto. Observa-se a importância da realização do estudo de estabilidade acelerada, no entanto somente o estudo em tempo real valida o prazo que foi estabelecido no desenvolvimento do produto.

Resumidamente, as etapas para a realização de um estudo de estabilidade estão descritas na Figura 1.

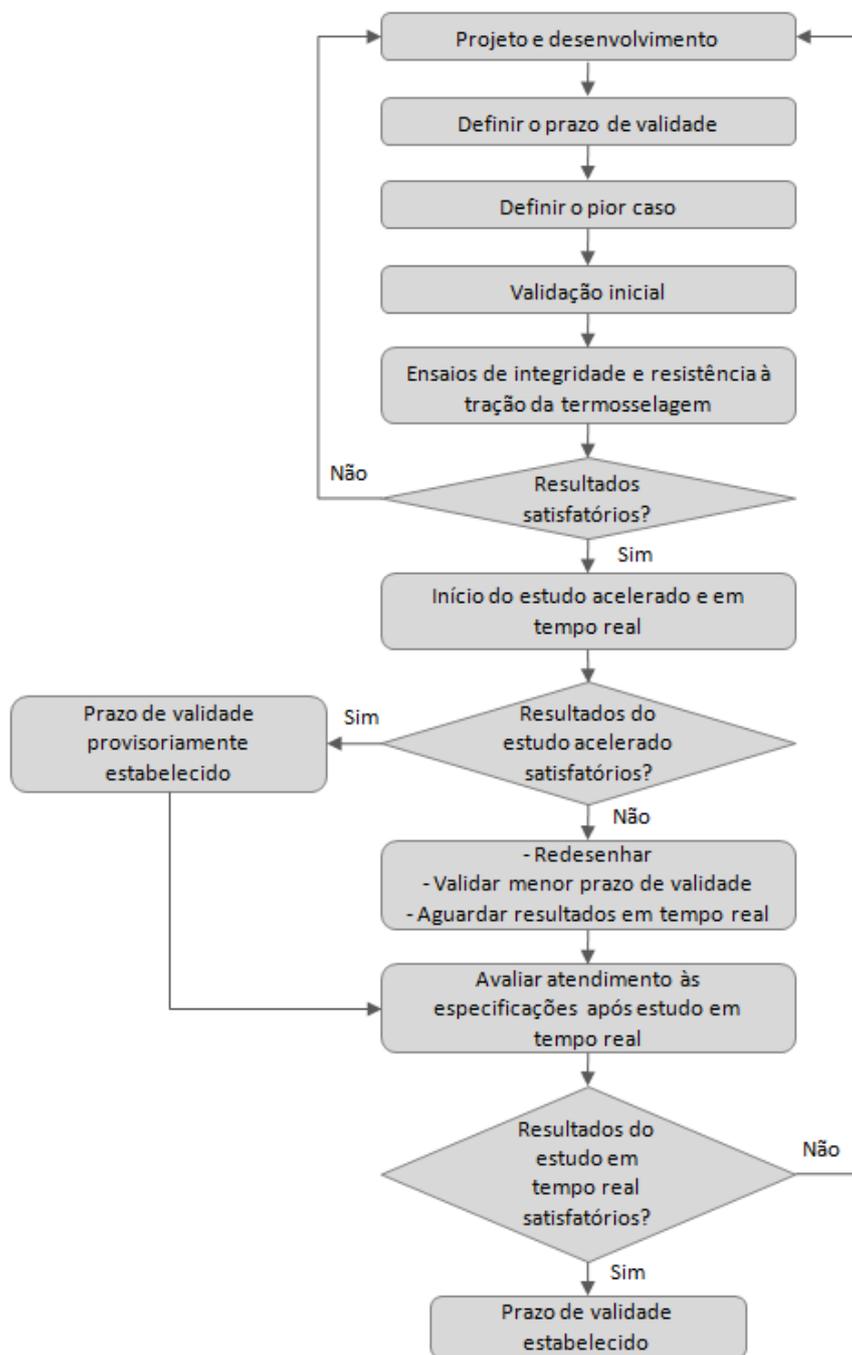


FIGURA 1. Etapas do estudo de estabilidade (NOLAN, 2003).

Outro aspecto importante que deve ser considerado é a presença de produto acondicionado na embalagem quando da realização dos estudos. Embora segundo a norma ASTM F1980 (2007) o estudo acelerado possa ser realizado em embalagens com ou sem produto, a norma ABNT NBR ISO 11607-1 (2013) no item sobre estabilidade preconiza que deve ser demonstrado que o produto não interage com o sistema de embalagem. No que se refere à termosselagem, considerando o peso e as dimensões dos produtos acondicionados, verifica-se que alguns itens como implantes dentários, telas bioabsorvíveis etc. não interferem na termosselagem. Já implantes mamários e ósseos podem afetar as condições iniciais, diminuindo a resistência à tração da termosselagem, levando, em casos mais extremos, à abertura da embalagem.

O estudo de estabilidade acelerada é uma excelente ferramenta para determinação de prazos de validade e tem sido largamente incluído nos protocolos de validação de produtos para saúde. Observou-se que nos três anos posteriores à publicação da RDC Nº 15/12, ocorreu um aumento importante nos estudos de estabilidade acelerada realizados pelo CETEA, incluindo produtos já comercializados e/ou em desenvolvimento, demonstrando a mobilização do mercado para atendimento aos requisitos necessários para o registro, com o objetivo maior de oferecer produtos seguros para a população.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN INTERNATIONAL. **ASTM E499/E499M-11**: standard practice for leaks using the mass spectrometer leak detector in the detector probe mode. Philadelphia, 2011. 6 p.
- ASTM INTERNATIONAL. **ASTM F1929-12**: standard test method for detecting seal leaks in porous medical packaging by dye penetration. Philadelphia, 2012. 6 p.
- AMERICAN INTERNATIONAL. **ASTMF1980-07 (Reapproved 2011)**: standard guide for accelerated aging of sterile barrier systems for medical devices. Philadelphia, 2007. 8p.
- AMERICAN INTERNATIONAL. **ASTM F88/F88M-09**: standard test method for seal strength of flexible barrier materials. Philadelphia, 2009. 11 p.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 11607-1**: embalagem final para produtos para saúde esterilizados. Parte 1: Requisitos para materiais, sistemas de barreira estéril e sistemas de embalagem. Rio de Janeiro, 2013. 29 p.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 11607-2**: embalagem final para produtos para saúde esterilizados. Parte 2: Requisitos de validação para processos de formação, selagem e montagem. Rio de Janeiro, 2013. 12 p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 59, de 27 de junho de 2000. Regulamento técnico que determina a todos fornecedores de produtos médicos, o cumprimento dos requisitos estabelecidos pelas "Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos". Disponível em: <<http://pnass.datasus.gov.br/documentos/normas/65.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 16, de 28 de março de 2013. Aprova o regulamento técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para diagnóstico *In Vitro*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f1d1f3804368409d88e5ec74bfb02411/RDC+16-13+BPF+PRODUTOS+E+IVD.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 10 jun. 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 15, de 15 de março de 2012. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7599770043e684468b198f45f4f7d4e4/rdc0015\\_15\\_03\\_2012.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7599770043e684468b198f45f4f7d4e4/rdc0015_15_03_2012.pdf?MOD=AJPERES)> Acesso em: 10 jun. 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 25, de 21 de maio de 2009. Regulamento técnico que estabelece o modo de implementação da exigência do certificado de Boas Práticas de Fabricação para o registro

de produtos para saúde da ANVISA. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/24147e0049998d649092b66dcbd9c63c/RESOLU%C3%87%C3%83O+ANVISA+RDC+N%C2%BA+25-09+SOLICITA%C3%87%C3%83O+DE+BPF.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 10 junho 2015.

BRASIL. Portaria nº 686, de 27 de agosto de 1998. Determina a todos os estabelecimentos que fabriquem, produtos para diagnóstico de uso "in vitro", o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelas "Boas Práticas de Fabricação e Controle em Estabelecimentos de Produtos para Diagnóstico de uso "in vitro". Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/07172e00499989a5906eb66dcbd9c63c/PORTARIA+SVS+MS+N%C2%BA+686-98+BPF+IN+VITRO.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 11 jun, 2015

GUIA de auxílio na implantação de boas práticas em produtos para saúde - baseado nas normas RDC 16/2013, RDC nº 059/2000 e Portaria nº 686/1998. Brasília, DF: ABDI/ANVISA, 2012, 98 p. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/aa5ea700401c9781972ad7dc5a12ff52/Guia+de+aux%C3%ADlio+%C3%A0s+BPF.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 11 jun. 2015.

NOLAN, P. J. Sterile medical device package development. In: KUTZ, M. **Standard handbook of biomedical engineering and design**. New York: McGraw Hill, 2003. Chapter 23. p. 23.1 - 23.34. ISBN 97-8007135637-4.