

## Extraíveis e Lixiviáveis

*Paulo Kiyataka*

*Pesquisador Científico – Cetea*

As embalagens de medicamentos são fundamentais para garantir a segurança destes até o fim de sua vida útil, mantendo as características do princípio ativo, sensoriais e impedindo a contaminação microbiológica. Devem ser especificadas corretamente para cada tipo de medicamento, a fim de proteger o produto de fatores externos como oxigênio, radiação, umidade, absorção de odores estranhos e de aroma, impactos e contaminação microbiológica, entre outros, durante o armazenamento, transporte e uso. Entretanto, as embalagens podem representar uma fonte de contaminação, considerando-se que o material não é inerte, e a possibilidade de migração de substâncias da embalagem para o medicamento podem ocorrer e tornar o produto impróprio para o consumo.

É importante ter o conhecimento das interações existentes entre medicamentos e embalagens, buscando-se garantir ao consumidor produtos de qualidade e seguros. No contato direto entre fármacos e embalagens, pode ocorrer a migração de substâncias para o produto.

Os capítulos 1663 e 1664 da farmacopeia americana, USP 42, tratam sobre os estudos de extraíveis e lixiviáveis. Estes estudos têm como objetivos identificar substâncias com potencial de migrar da embalagem para o medicamento e também quantificar a migração dessas substâncias no medicamento ou interação das substâncias migradas com algum componente do fármaco.

Os ensaios de extraíveis são ensaios realizados utilizando soluções de extração em diversas condições de contato de tempo e temperatura, de modo a extrair todas as substâncias que podem migrar para o medicamento. As substâncias que têm potencial de serem extraídas são:

- Substâncias de baixo peso molecular, íons e monômeros
- Substâncias que têm afinidade com a solução de extração
- Substâncias voláteis

Os ensaios de lixiviáveis são realizados simulando a condição real de uso, utilizando a embalagem em contato com o medicamento e avaliando periodicamente se as substâncias que foram extraídas e identificadas no estudo de extraível estão migrando para o medicamento e interagindo com alguma substância presente no fármaco. Durante o estudo de lixiviável podem ser detectadas substâncias formadas pela reação de substâncias migradas da embalagem com os componentes do medicamento ou de degradação da embalagem.

Não existe uma norma para a realização de extraíveis e lixiviáveis e, por isso, há diferentes estudos para o mesmo conjunto de embalagem e medicamentos. Devido à complexidade dos estudos, devemos utilizar vários procedimentos analíticos na extração das substâncias e técnicas analíticas para identificação e quantificação das substâncias.

Para compostos inorgânicos, podem ser utilizados como solução de extração ácidos diluídos, por exemplo, o capítulo 661.1 da USP 42 sugere a extração dos elementos inorgânicos das embalagens utilizando uma solução de ácido clorídrico 0,1 M por 1 hora em temperatura de refluxo. Para a quantificação dos elementos se utilizam a espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) ou a espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP MS).

Para compostos orgânicos, a dificuldade é ainda maior, pois devem ser identificadas e quantificadas substâncias orgânicas voláteis, semivoláteis e não voláteis. A extração das substâncias com potencial de migração deve ser realizada empregando diversos solventes orgânicos de diferentes polaridades, utilizando-se de técnicas de extração, tais como: extração líquido-líquido, SPE (extração de fase sólida), SPME (microextração em fase sólida), SBSE (extração sortiva em barra magnética) e DLLME (microextração líquido-líquido dispersiva). Para a quantificação utilizam-se a cromatografia a gás com detectores de ionização em chama (FID) e de massas (MS), cromatografia líquida de alta performance (CLAE) com detectores de UV/DAD e de espalhamento de luz evaporativo (ELSD) e/ou cromatografia líquida com detector de massas.

Portanto, os estudos de extraíveis e lixiviáveis devem ser realizados com metodologias validadas, técnicas de extração robustas e técnicas de identificação e quantificação com alta sensibilidade, pois testes ineficazes e ineficientes podem prejudicar a reputação da empresa, levar a *recalls* de produtos e prejuízo a saúde do consumidor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSESSMENT of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems. *In*: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States Pharmacopeia** - USP 42; NF 37. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2019b. Part 1664. 9 p.

ASSESSMENT of extractables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems. *In*: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States Pharmacopeia** - USP 42; NF 37. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2019a. Part 1663. 13 p.

WATERS CORPORATION. **Extraíveis e lixiviáveis**. Milford, M: Waters, 2017. 12 p. Disponível em: <https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720005995pb.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2019.