



Ftalato de di-(2-etilexila) (DEHP) em bolsas de PVC para soluções parenterais de grandes volumes

Monteiro, M.^{1*}; Gotardo, M.A.²

¹Departamento de Alimentos e Nutrição - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - 14801-902 - Araraquara - SP - Brasil

²Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - 14801-902 - Araraquara - SP - Brasil.

Recebido 31/03/05 / Aceito 23/08/05

RESUMO

Soluções parenterais de grandes volumes (SPGV) têm sido amplamente utilizadas como veículos para a administração de fármacos por via intravenosa e as bolsas flexíveis de policloreto de vinila (PVC) são, atualmente, os recipientes plásticos mais usados no acondicionamento das SPGV, apresentando vantagens relacionadas à sua colapso e à redução de contaminações e de embolias gasosas. Este artigo apresenta uma revisão sobre aspectos relevantes das embalagens de PVC contendo o plastificante ftalato de di-(2-etilexila) (DEHP), que são usadas para acondicionamento de SPGV. São abordadas as interações entre fármacos e a embalagem, com ênfase no fenômeno da migração do DEHP presente em bolsas plásticas de PVC para SPGV contendo ciclosporina, um fármaco com atividade imunossupressora, e os aspectos toxicológicos inerentes.

Palavras-chave: Soluções parenterais de grandes volumes, bolsas de PVC, DEHP, ciclosporina, migração.

ABSTRACT

Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in PVC bags used to pack large volume parenteral solutions

Large volume parenteral solutions (LVPS) are widely used as vehicles for intravenous administration of drugs and polyvinyl chloride (PVC) flexible bags are, nowadays, the plastic containers most commonly used to pack and drip-feed LVPS. An advantage of using bags is that they collapse flat and thus reduce the risk of airborne contamination and embolism caused by air in the bloodstream. They are mainly used in hospitals. This review deals with some important aspects of the PVC packaging containing the plasticizer DEHP, generally used to pack LVPS. The interaction between drug and package is discussed, with an emphasis on the migration of DEHP from the PVC bag to LVPS containing the immunosuppressant cyclosporin, and toxicological aspects are considered.

Keywords: Large volume parenteral solutions, PVC bags, DEHP, cyclosporin, migration.

INTRODUÇÃO

Soluções parenterais têm sido muito utilizadas como veículos para a administração de medicamentos, e a introdução do fármaco diretamente na corrente sanguínea é completa e relativamente rápida.

O emprego de recipientes plásticos no acondicionamento de soluções parenterais de grandes volumes (SPGV) usadas em procedimentos de infusão intravenosa tem aumentado a preocupação com a migração de aditivos de embalagens plásticas para medicamentos. As interações entre embalagem e medicamento podem provocar efeitos adversos à saúde humana, modificações na disponibilidade do fármaco, alterando os níveis terapêuticos desejados, além de alterações no material da embalagem.

As pesquisas no campo da migração a partir de materiais plásticos em contato com medicamentos são ainda incipientes. Uma das maiores dificuldades a superar é a falta de métodos analíticos adequados, uma vez que a baixa concentração das substâncias que migram e a complexidade das matrizes (plástico, veículo e princípio ativo) impõem o uso de técnicas analíticas sensíveis e específicas, muitas vezes não disponíveis, requerendo assim o desenvolvimento de novas metodologias. Além disso, a regulamentação e o controle sobre os níveis de substâncias migradas da embalagem para medicamentos não estão previstos na legislação Brasileira e internacional.

É importante ainda considerar que o estado geral de saúde de pacientes que utilizam imunossupressores já é bastante comprometido, sendo agravado após o uso de tal medicamento, quando então ocorre supressão do sistema imunológico, tornando-se indispensável minimizar a exposição a aditivos migrados da embalagem para o medicamento. Aliado a este fato, a Organização Mundial de Saúde recomenda que dispositivos médicos e produtos que podem contribuir para a introdução de DEHP no organismo devem ser estudados visando reduzir a exposição por via intravenosa.

Soluções parenterais de grandes volumes

As soluções parenterais de grandes volumes (SPGV) referem-se a soluções injetáveis destinadas à administração por via intravenosa. Tais soluções também são denominadas fluidos para infusão intravenosa. As SPGV são comumente

*Autor correspondente: Magali Monteiro - Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP. Rodovia Araraquara-Jaú Km 01, 14801-902, Araraquara, SP, Brasil. E-mail: monteiro@fcfar.unesp.br, Fone: (16) 3301-6930, Fax: (16) 3322-0073.

indicadas para corrigir desequilíbrios eletrolíticos, repor perdas energéticas e promover a nutrição básica em pacientes. As SPGV também têm sido usadas como veículos para administração de fármacos (Turco & King, 1987).

O procedimento comum para a administração de medicamentos por via intravenosa é a adição do fármaco diretamente ao recipiente para infusão. O fármaco é diluído no fluido para infusão e é lentamente infundido para o interior dos vasos sanguíneos. Este procedimento de terapia contínua é denominado infusão intravenosa. Tal método permite que o fármaco alcance níveis sanguíneos constantes e continuamente (Turco & King, 1987). O fluxo usual para soluções de baixa viscosidade e isotonicidade, no caso das SPGV (glicose 5%, NaCl 0,9%, Ringer lactato) é de aproximadamente 125 ml/h ou 1 litro a cada 8 horas. Desta forma, a solução permanece em contato com o recipiente por um período de tempo prolongado.

Os fluidos para infusão intravenosa devem ser estéreis, livres de pirogênio, de material particulado, apresentar pH neutro e pressão osmótica próxima à do plasma, sendo imprescindível o controle desses parâmetros (Brasil, 1997; Le Hir, 1997). Além disso, as soluções parenterais podem conter substâncias que são assimiladas e utilizadas pelo organismo, como aminoácidos, dextrose, eletrólitos, vitaminas e etanol (Turco & King, 1987). Diferentes tipos de SPGV e suas combinações disponíveis no mercado brasileiro estão apresentadas no Quadro 1.

Tipos de embalagem para soluções parenterais de grandes volumes

As embalagens destinadas ao acondicionamento de preparações para uso parenteral devem atender a alguns requisitos, dentre os quais ser fabricadas com material suficientemente transparente para possibilitar a verificação visual do aspecto primário da preparação; ser quimicamente inerte em relação à preparação com a qual está em contato e evitar a introdução de material estranho na preparação, assim como a difusão de componentes através do recipiente e deste para a preparação em contato, durante a vida útil do produto (Brasil, 1997; Le Hir, 1997).

O acondicionamento de preparações injetáveis pode ser realizado principalmente em frasco, frasco-ampola ou bolsa. Os principais tipos de material de embalagem empregados no acondicionamento de SPGV são o vidro e o plástico.

O vidro foi muito utilizado como material de embalagem para soluções parenterais na forma de frasco, apresentando vantagens relacionadas à transparência, resistência química, impermeabilidade e ao fato de ser facilmente esterilizável. Por outro lado, o peso e o custo elevados, além da alta taxa de perda por quebra, dentre outros fatores, contribuíram para sua substituição gradual pelos recipientes plásticos.

Quadro 1 - Soluções parenterais de grandes volumes disponíveis no mercado brasileiro.

SPGV	Tipo de Recipiente	Polímero	Volume (ml)	Uso Terapêutico
Glicose 5%	Frasco-Ampola	PE	100-250-500-1000	Hidratação, reposição calórica.
	Bolsa Flexível	PVC PP	100-250-500-1000	
Glicose 10%	Frasco-Ampola	PE	250-500-1000	Choque insulínico e reposição calórica
	Bolsa Flexível	PVC PP	100-250-500-1000 250-500-1000	
Glicofisiológico	Frasco-Ampola	PE	250-500-1000	Restauração do equilíbrio eletrolítico
	Bolsa flexível	PVC PP	100-250-500-1000 250-500-1000	
NaCl 0,9% (Fisiológico)	Frasco-Ampola	PE	100-250-500-1000	Reposição de fluido extracelular
	Bolsa Flexível	PVC PP	100-250-500-1000 100-250-500-1000-2000	
Ringer Lactato	Frasco-Ampola	PE	250-500-1000	Reposição de fluidos e eletrólitos
	Bolsa Flexível	PP	250-500-1000	
Ringer Fisiológico	Frasco-Ampola	PE	500	Reposição de fluidos e eletrólitos

PVC - Policloreto de vinila (Viaflex®/Baxter; JP); PE - Polietileno (Aster, JP) - PP; Polipropileno trilaminado (Propiflex®/Aster).

Ringer Lactato: Solução isotônica constituída por 0,6% de NaCl, 0,03% de KCl, 0,02% de CaCl₂, 0,3% de C₂H₅O₂Na.

Ringer Fisiológico: Solução isotônica constituída por 0,86% de NaCl, 0,03% de KCl, 0,033% de CaCl₂.

Fontes: Aster⁴; Baxter⁶; JP- Indústria Farmacêutica³¹; Turco & King⁵⁰

O plástico apresenta-se como uma boa alternativa para este tipo de embalagem, sobretudo nas formas de frasco-ampola e bolsa. Aliado ao baixo custo e peso, apresenta flexibilidade, transparência, resistência mecânica e propriedades de barreira adequadas dependendo do tipo de material plástico empregado.

A embalagem plástica flexível funciona fisicamente por forças da gravidade e pressão atmosférica. Particularmente no caso das bolsas flexíveis, quando o fluido deixa o recipiente, a bolsa colapsa e impede a entrada de ar do ambiente evitando contaminação. Além disso, a possibilidade de ocorrer embolias gasosas a partir deste sistema é reduzida. Outra vantagem das bolsas flexíveis em comparação com a embalagem de vidro inclui a redução de material particulado (Turco & King, 1987). Os hospitais representam os seus principais usuários.

Os materiais plásticos empregados atualmente como embalagens de SPGV tipo frasco-ampola e bolsa são: polietileno (PE), polipropileno (PP) e policloreto de vinila (PVC) (Ferro, 1999).

O PE é muito utilizado como material para embalagem de SPGV na forma de frasco-ampola. O PP é utilizado para SPGV na forma de laminados, visando aumentar as propriedades de barreira. O PVC é o principal material das bolsas flexíveis para SPGV e sangue. A embalagem plástica de PVC é constituída por misturas complexas, contendo elevada proporção de aditivos em sua composição.

Aditivos de embalagem plástica

Aditivos de embalagem plástica são substâncias empregadas na produção de polímeros para reforçar propriedades mecânicas, para reduzir os custos, para evidenciar determinadas propriedades e para modificação da estrutura polimérica, entre outras finalidades (Miles & Briston, 1975). São compostos de baixa massa molecular que estão fisicamente dispersos na matriz polimérica. Os aditivos usados em materiais plásticos são normalmente classificados segundo sua função específica (Fernandes et al., 1987). Dentre os requisitos mais importantes que um aditivo deve ter, destacam-se o de ser efetivo para o objetivo proposto, ser economicamente viável e o de não apresentar perigo para a saúde do consumidor (Monteiro, 1997).

Plastificantes

Os plastificantes são aditivos de embalagem usados para reduzir a viscosidade do polímero fundido durante o processamento e para conferir flexibilidade ao produto acabado. A adição de plastificantes visando aumentar a flexibilidade do plástico normalmente é feita com o objetivo de reduzir forças intermoleculares próprias da cadeia polimérica que tendem a torná-los duros, quebradiços e portanto, dificilmente moldáveis, permitindo que as moléculas deslizem umas sobre as outras. Polímeros como poliolefinas, poliestirenos e poliácrlatos não requerem, em

geral, plastificantes em sua composição. Cerca de 80% dos plastificantes produzidos mundialmente são consumidos pela indústria de PVC e seus copolímeros (Ferro, 1999).

A aditivação é a grande responsável pelos múltiplos usos do PVC. Devido à rigidez do PVC, seu uso como resina pura é bastante limitado como material de embalagem (Ferro, 1999). As embalagens de PVC podem conter uma proporção de aditivos capaz de atingir mais de 50% de sua composição, dos quais os plastificantes podem compreender 40% (WHO, 1992). Quando combinado com plastificantes, o PVC torna-se flexível, permitindo ajustar as características físicas e mecânicas exigidas pelo tipo de embalagem.

Os plastificantes podem ser classificados quimicamente em ésteres ftálicos, ésteres fosfóricos, ésteres adípicos, azeláicos e sebáicos, ésteres de ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos epoxidados, ésteres cítricos, ésteres dos ácidos acético, propiônico e butírico, ésteres dos ácidos etilbutírico e etilhexanóico, ésteres glicólicos, poliésteres (plastificantes poliméricos), hidrocarbonetos clorados, hidrocarbonetos, ésteres benzóicos, ésteres trimelíticos, ésteres sulfônicos e sulfonamidas (Sommer, 1987).

Os ftalatos compreendem o principal grupo de plastificantes monoméricos empregados na produção de PVC (Buszard, 1984). Dentre os mesmos, o ftalato de di-(2-etilhexila) (DEHP) é o plastificante mais utilizado, abrangendo 50% de todos os plastificantes ftalatos (WHO, 1992). A Figura 1 apresenta a estrutura química do DEHP. Estima-se que, no mínimo, 95% do DEHP produzido seja utilizado como plastificante, particularmente em produtos de PVC (EPA, 1996; WHO, 1992).

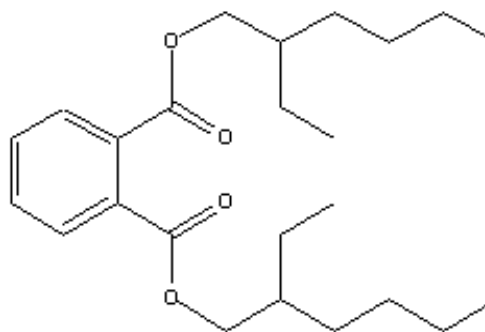


FIGURA 1 - Estrutura química do DEHP.

PVC plastificado e os efeitos adversos do DEHP

O PVC flexível é utilizado na produção de embalagens em geral, em bolsas para soluções parenterais, para sangue, para urina e para colostomia; em cateteres para administração de soluções parenterais e para equipamentos de hemodiálise, além de outros dispositivos para uso hospitalar. O conteúdo de DEHP nestes produtos varia de 20 a 40%, podendo atingir mais de 50% (EPA, 1996; WHO, 1992). O PVC também é muito utilizado em diversos itens dos segmentos de construção civil, tapeçaria

e brinquedos (EPA, 1996).

Os plastificantes são suscetíveis à migração da embalagem plástica para o produto em contato. Devido à sua estrutura e à sua lipossolubilidade, os ftalatos são migrantes potenciais e podem ser absorvidos mais facilmente pelo organismo, podendo produzir efeitos adversos à saúde humana. Esta é a razão pela qual o principal plastificante desta classe, DEHP, tem sido objeto de inúmeros estudos toxicológicos (WHO, 1992).

Vias de exposição humana involuntária ao DEHP e que levam a concentrações elevadas deste plastificante no organismo, resultam principalmente de procedimentos médicos durante os quais pode ocorrer a liberação de DEHP do plástico para o interior do fluido. Tais procedimentos incluem infusões intravenosas, transfusões de sangue, hemodiálise e outros procedimentos que utilizam dispositivos plásticos (EPA, 1996). Outra via importante de exposição humana ao DEHP é a ingestão de alimentos e bebidas acondicionados em embalagens de PVC (EPA, 1996; WHO, 1992).

Smistad et al., 1989 e Arbin & Östelius, 1980, detectaram DEHP em soluções de NaCl 0,9% e de glicose 5% contidas em bolsas flexíveis de PVC durante um período de 24 horas e de 15 dias a 14 meses, respectivamente. Dine et al., 1991, por outro lado, não detectaram DEHP em água, em solução de NaCl 0,9% e em solução de glicose 5% armazenadas por um ano em bolsas de PVC. Jaeger & Rubin, 1972, detectaram a presença de DEHP em sangue humano acondicionado em bolsas flexíveis de PVC e determinaram que a migração de DEHP para o sangue foi de 2,5 mg/ml por dia à 4 °C. DEHP também foi encontrado nas frações de plasma com lipídios e livre de lipídios, enquanto na fração de eritrócitos a quantidade encontrada foi menor. Sete das 12 amostras de tecidos de pulmão tomadas para autópsia de pacientes que tinham recebido transfusões de sangue armazenado em bolsas flexíveis de PVC continham DEHP nas concentrações de 13,4 a 91,5 mg/kg (peso seco) (Jaeger & Rubin, 1972). Schneider et al., 1989, estimaram que a maior exposição ao DEHP associada com dispositivos médicos ocorreu durante procedimentos de oxigenação com membrana extracorpórea, a qual acarretou numa exposição de 14 mg de DEHP/kg/dia.

Estudos em ratos e camundongos demonstraram a ocorrência de hiperplasia e hipertrofia hepática, caracterizadas pela proliferação de peroxissomos, através da administração de DEHP. A dose para proliferação de peroxissomos em ratos foi de aproximadamente 50 mg/kg/dia. Doses mais elevadas (12 g DEHP/kg de dieta para ratos; 6 g DEHP/kg de dieta para camundongos) em um estudo de alimentação resultaram num aumento da incidência de tumores hepáticos em ratos e camundongos (WHO, 1992). A atrofia testicular foi um dos efeitos mais evidentes associados à exposição ao DEHP em uma variedade de espécies animais. Ratos e camundongos mais jovens foram mais suscetíveis à atrofia testicular do que animais mais velhos (WHO, 1992).

Hipolipidemia e aumento na densidade e no tamanho dos peroxissomos hepáticos (Barber et al., 1987; Eagon et al., 1994), aumento da síntese hepática de fosfolipídeos (Yanagita et al., 1987) e inibição da β -oxidação mitocondrial (Winber & Badr, 1995) têm sido os efeitos hepatotóxicos relatados em roedores. Alterações histológicas na tireóide de ratos foram descritas por Poon et al., 1997, como resultado da exposição ao ftalato de di-n-octila (DNOP) e ao DEHP através da dieta, durante 13 semanas, embora somente o DEHP tenha provocado proliferação peroxissomal e alterações testiculares. Segundo os autores (Poon et al., 1997), o NOAEL (*no observed-adverse-effect level*) para DEHP foi considerado como 50 ppm na dieta ou 3,7 mg/kg peso corpóreo/dia para machos e 4,2 mg/kg peso corpóreo/dia para fêmeas.

Alterações no peso corpóreo e no peso dos rins, acompanhadas de modificações na morfologia do órgão, de diferentes magnitudes, dependendo da idade e do nível da exposição e alterações histológicas no fígado também foram observadas por Arcadi et al., 1998, em ratos Long-Evans durante a exposição pela ingestão de água contaminada com DEHP (32,5 e 325 μ l/l).

A carcinogenicidade do DEHP em ratos foi observada em diversos estudos. Rao et al., 1990, encontraram uma incidência de 78% em grupo de 14 ratos Fischer-344 alimentados com uma dieta contendo 20 g DEHP/kg durante 108 semanas, enquanto a incidência nos 10 ratos do grupo controle foi de 10%. Popp et al., 1987, encontraram carcinomas hepatocelulares ou nódulos neoplásicos em 6 de 20 ratas Fischer-344 após exposição à uma dieta contendo 12 g DEHP/kg durante dois anos. Entretanto, até o momento, não há nenhum estudo que comprove a toxicidade dos ftalatos em seres humanos (Tickner et al., 2001; Instituto do PVC, 2005).

A Organização Mundial de Saúde recomenda que dispositivos médicos e produtos que possam contribuir para a introdução de DEHP no organismo devem ser estudados visando reduzir a exposição ao DEHP por via intravenosa (WHO, 1992).

Interações fármaco e embalagem

Para a indústria farmacêutica, é essencial que a embalagem preserve adequadamente a integridade do produto. Na escolha de uma embalagem é imprescindível considerar as propriedades de barreira oferecidas pela embalagem visando atender as características físicas e químicas do produto, além das exigências do mercado. O material do recipiente deve proteger o produto das contaminações ambientais, não deve alterar as características organolépticas do produto, não deve ser tóxico e não deve reagir com o produto (Croce et al., 1986). Um importante aspecto do desenvolvimento de embalagens para contato com produtos farmacêuticos envolve a avaliação das interações recipiente-produto. Fenômenos de grande interesse atualmente incluem a adsorção de

fármacos na embalagem e a migração de componentes da embalagem para o medicamento (Craig et al., 1997; Faouzi et al., 1999; Jenke, 1993; Kambia et al., 2001).

Os processos fundamentais pelos quais substâncias migram das embalagens para os medicamentos baseiam-se na teoria de difusão (Figge, 1980). A difusão tende a ocorrer em maior extensão em medicamentos líquidos, sendo a mesma influenciada pelo tempo e temperatura de contato, estrutura e massa molecular do migrante, afinidade relativa do composto migrante pelo polímero e pelo medicamento (polaridade do componente migrante e do polímero, espessura do polímero), entre outros fatores.

Os riscos provenientes das interações entre recipiente e medicamento estão relacionados à administração de substâncias tóxicas. Além da forma farmacêutica, é importante considerar o risco potencial que uma substância migrante poderá representar dependendo da via de administração do medicamento. Deste modo, existe uma maior preocupação com relação aos recipientes plásticos para injetáveis do que para aqueles utilizados para comprimidos.

No caso dos alimentos, autoridades da área de saúde, como o *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, o *Scientific Committee for Food* (SCF) da União Européia e o MERCOSUL, entre outras, têm demonstrado maior interesse no fenômeno de migração de substâncias tóxicas da embalagem para o alimento. Nos alimentos, a migração vai depender do tipo de alimento e da embalagem plástica, do tipo de processamento do alimento e das condições de contato durante a estocagem e o uso (Monteiro, 1997). As mesmas variáveis atuam no caso das preparações farmacêuticas, como consequência da diversidade de estruturas químicas dos inúmeros fármacos e componentes de formulações farmacêuticas existentes.

As soluções parenterais utilizadas como veículos para administração de medicamentos também são susceptíveis à migração de substâncias provenientes da embalagem para a solução em contato. Cabe ressaltar que a introdução de tais substâncias diretamente na circulação sanguínea é completa e relativamente rápida. Tensoativos essenciais à solubilização de fármacos pouco hidrossolúveis também podem servir como potentes extratores de aditivos plásticos. Particular atenção deve ser dada à possibilidade de migração de substâncias para o interior de soluções parenterais administradas em grandes volumes.

Interações entre soluções parenterais de grandes volumes e a embalagem plástica

O crescente uso do procedimento de infusão intravenosa na administração de fármacos, tornou imperativo a avaliação da estabilidade e das interações do fármaco no veículo de administração e a embalagem plástica. No caso da embalagem plástica e das SPGV contendo medicamento é essencial conhecer previamente

a inocuidade da solução que será administrada (Benaji et al., 1999).

A Farmacopéia Brasileira, 1988, descreve que bolsas de PVC para SPGV devem satisfazer os ensaios estabelecidos para recipientes plásticos para soluções injetáveis aquosas. Entretanto, no caso dos materiais plásticos utilizados nos recipientes para sangue e produtos de sangue, a Farmacopéia Brasileira, 1988, estabelece que não devem ser transferidos monômeros ou qualquer substância em quantidade nociva ou que acarrete modificações no sangue. Para tal, dentre os ensaios estabelecidos, está incluído, para bolsas de PVC, o teste de extração de ftalatos, em que a concentração não deve ser superior a 10 mg de ftalato/100 ml.

Cabe ressaltar que não existem recomendações na Farmacopéia Européia, 1981, e na Farmacopéia Brasileira, 1988, quanto à transferência de substâncias do material de embalagem para as soluções injetáveis aquosas, dentre as quais estão as SPGV. Além disso, as diversas legislações também não prevêm o controle e a regulamentação de materiais da embalagem em contato com medicamentos (Brazil, 1999; EC, 1982 e 1985; FDA, 1997).

Ciclosporina

As ciclosporinas correspondem a um grupo de oligopeptídeos cíclicos, apolares, produzidos principalmente pelo fungo *Tolypocladium inflatum* Gams. O maior componente deste grupo entre outros metabólitos menores é a ciclosporina A (Figura 2). Um grande número de análogos tem sido preparados sinteticamente (Korolkovas, 2002; The merck index, 2001). A ciclosporina é um potente fármaco imunossupressor, utilizado na prevenção da rejeição de órgãos transplantados e no tratamento de doenças auto-imunes graves (Spadaro et al., 1999). A ciclosporina também é indicada na prevenção da rejeição do enxerto após transplante de medula óssea e no tratamento da rejeição de transplantes de pacientes que foram previamente tratados com outros agentes imunossupressores (Korolkovas, 2002).

Os protótipos de fármacos imunossupressores –

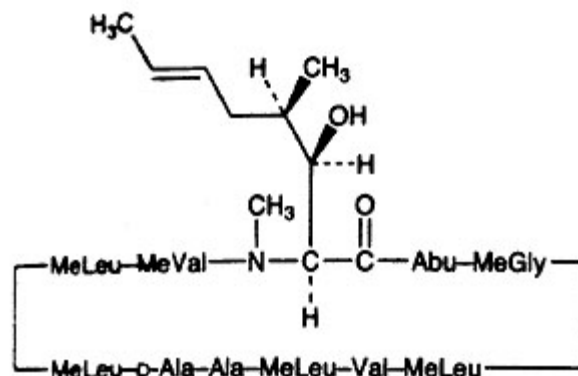


FIGURA 2 - Estrutura da Ciclosporina A

azatioprina e corticosteróides adrenais – inibem a divisão celular e a produção de citocinas, respectivamente. A ciclosporina, por outro lado, inibe seletivamente a resposta imune adaptativa (células B e células T) e não causa supressão da medula óssea. Entretanto, esse mecanismo de ação não é totalmente conhecido (Korolkovas, 2002). O emprego da ciclosporina tem sido responsável pelos recentes avanços no tratamento de pacientes e considera-se que esse fármaco revolucionou a área de transplantes de órgãos. Melhora significativa tem sido observada na sobrevida inicial e a longo prazo dos pacientes submetidos a transplantes renais (Showstack et al., 1989). Além disso, a ciclosporina tem reduzido a incidência de rejeição de órgãos alogênicos, a morbidez, o período de hospitalização inicial e a taxa de readmissão hospitalar. A redução da incidência e severidade dos episódios de rejeição tem sido mais evidente em transplantes alogênicos de pele, coração, fígado, coração-pulmão combinadamente, pulmão, pâncreas e em transplantes de múltiplos órgãos (Kahan, 1989).

A ciclosporina também tem sido muito efetiva nos casos de diversas doenças auto-imunes (Kahan, 1989). No tratamento imuno-regulatório da doença intestinal inflamatória, resultante da hiperatividade do sistema imunológico no intestino, a ciclosporina atua suprimindo a ativação das células T (Sachar, 1989). Além disso, tem sido descrito que a ciclosporina também é indicada no tratamento da psoríase e de diversas formas de uveíte. Nefropatias IgA que podem ser tratadas com outros agentes imunossuppressores também são sensíveis à ciclosporina. A dose terapêutica de ciclosporina indicada em casos de artrite reumatóide tem sido seriamente comprometida pelo aumento da incidência de nefrotoxicidade induzida por fármaco, possivelmente relacionada à administração concomitante de agentes antiinflamatórios não-esteroidais a longo prazo (Kahan, 1989).

Administração de ciclosporina por infusão intravenosa

Existem poucas informações disponíveis na literatura em relação ao uso da ciclosporina e suas interações com embalagens plásticas quando administrada em veículos acondicionados em frascos, frasco-ampolas e bolsas durante terapia de infusão contínua.

Por apresentar baixa solubilidade em água, a formulação de ciclosporina para administração intravenosa comercialmente disponível no mercado contém elevada quantidade do tensoativo não-iônico óleo de rícino polioxiethylado (Cremophor EL®). Cada mililitro do concentrado de ciclosporina para infusão intravenosa contém 650 mg de Cremophor EL®, 50 mg de ciclosporina e 33% de álcool (p/V) (Sandimmun, 1996).

Os fabricantes recomendam que o concentrado de ciclosporina para infusão intravenosa seja diluído de 1:20 a 1:100 em solução de NaCl 0,9% ou de glicose 5% e administrado lentamente durante aproximadamente 6 horas. Entretanto, os fabricantes advertem que a presença

de óleo de rícino polioxiethylado pode favorecer a migração de ftalatos do PVC e recomendam que a terapia de infusão empregue recipientes de vidro e que embalagens plásticas, quando utilizadas, estejam de acordo com os requisitos estabelecidos pela Farmacopéia Européia para bolsas de sangue, que não devem conter mais do que 40% de DEHP (Sandimmun, 1996).

Migração de DEHP para SPGV contendo fármacos

O DEHP normalmente não migra ou migra em pequena quantidade para soluções aquosas acondicionadas em bolsas de PVC, devido à sua baixa solubilidade em água. Porém, quando agentes solubilizantes, como Cremophor® ou solventes como etanol estão contidos na formulação de um medicamento adicionado à solução, a migração de DEHP pode ocorrer em níveis mais elevados (Allwood & Martin, 1996; Venkataramanan et al., 1986).

Diversos estudos de migração de DEHP presente em bolsas de PVC para SPGV contendo medicamentos foram descritos na literatura (Allwood & Martin, 1996; Faouzi et al., 1994, 1995 e 1999; Venkataramanan et al., 1986; Waugh et al., 1991). Tais estudos foram realizados basicamente utilizando dois tipos de ensaio: a infusão simulada e o armazenamento. O primeiro tipo compreende a quantificação do DEHP migrado após tempos de contato definidos enquanto era simulada a administração da SPGV contendo o medicamento ao paciente. Para tanto, uma bomba controlava a vazão do medicamento administrado e alíquotas eram coletadas a cada tempo e analisadas. No ensaio de armazenamento, a SPGV contendo o medicamento ficava em contato com a bolsa, sob condições controladas de tempo e temperatura. Após cada período de contato alíquotas eram coletadas e o DEHP quantificado.

Venkataramanan et al., (1986), realizaram um estudo de migração de DEHP presente em bolsas de PVC para glicose 5% contendo concentrado de ciclosporina na concentração de 3 mg/ml. As concentrações de DEHP obtidas foram 1,7, 18, 67 e 130 µg/ml após 0, 2, 4 e 8 horas de contato, respectivamente. Estes valores corresponderam a aproximadamente 6,5 mg de DEHP para 50 ml de solução após 8 horas de contato. Os autores consideraram que o paciente que recebesse SPGV contendo o medicamento após esse tempo de contato estaria sendo submetido a níveis muito elevados de DEHP, embora deva também ser considerado que a concentração de ciclosporina utilizada tenha sido mais elevada do que aquelas recomendadas pelo fabricante (Sandimmun, 1996). Os autores também descreveram como relativamente alta a concentração de DEHP que migrou para solução de glicose 5% contendo concentrado de ciclosporina armazenada em bolsa de PVC por dois dias, cujo valor foi 450 µg/ml.

Waugh et al., (1991), estudaram a migração de DEHP para SPGV acondicionada em bolsa de PVC contendo paclitaxel, um fármaco antineoplásico. Para o ensaio de infusão simulada, o paclitaxel foi diluído em solução de NaCl 0,9% e de glicose 5%. Tais soluções não apresentaram

DEHP quando em contato com frascos de vidro ou de poliolefinas. Entretanto, as soluções em contato com bolsas de PVC apresentaram quantidades elevadas de DEHP (150 e 340 µg/ml, após 9 e 25 horas de contato, respectivamente). O estudo também demonstrou que o paclitaxel sem seus componentes de formulação não contribuiu para a migração do DEHP.

Faouzi et al., (1994), determinaram a migração de DEHP para solução de NaCl 0,9% e de glicose 5% contendo teniposídeo (fármaco antineoplásico) após 48 horas de armazenamento em bolsa de PVC a 4 e a 20-24 °C e em alíquotas retiradas em diferentes períodos de tempo de infusão simulada. Os autores descreveram que após 48 horas de contato quantidades substanciais de DEHP migraram para a SPGV contendo teniposídeo. À temperatura ambiente foram obtidos 52 mg de DEHP enquanto que à 4 °C apenas 19 mg foram quantificados. Os resultados do ensaio de infusão simulada demonstraram que a quantidade de DEHP migrada variou de zero a 10 µg/ml, aumentando progressivamente até uma hora de infusão. Os resultados também revelaram que não houve diferença significativa na quantidade de DEHP migrada das bolsas de PVC que continham NaCl 0,9% ou glicose 5%.

Outro estudo que avaliou a migração de DEHP de bolsas de PVC foi relatado por Faouzi et al., 1995. Tal estudo compreendeu um procedimento de infusão simulada das soluções de glicose 5% e de NaCl 0,9% contendo miconazol (fármaco com atividade antifúngica de amplo espectro) acondicionadas em bolsas e equipo de PVC. Alíquotas foram retiradas e analisadas durante duas horas de infusão. Além disso, o armazenamento destas soluções em bolsas de PVC por 24 horas à 4 °C e à temperatura ambiente também foi estudado. A quantidade de DEHP determinada na preparação que efluiu do equipo de administração foi de 1,35 mg, enquanto que a quantidade de DEHP que migrou das bolsas de PVC para as SPGV contendo miconazol, durante o armazenamento, foi de 0,64 mg.

Alwood & Martin, (1996), realizaram um estudo para verificar a migração de DEHP presente em bolsa de PVC para glicose 5% contendo paclitaxel em duas diluições (5 e 10%, V/V). Tal estudo envolveu dois tipos de ensaio: uma infusão simulada de 3 horas, na qual alíquotas foram retiradas e analisadas para a quantificação do DEHP, e o armazenamento das preparações nas bolsas por 3 horas seguido do procedimento de infusão simulada. A quantidade de DEHP migrada para a solução de glicose 5% contendo as diluições de 5 e 10% do paclitaxel na SPGV após 3 horas de infusão foi de 15,45 e de 44,30 mg, respectivamente. Quando o paclitaxel foi diluído na SPGV e armazenado por 3 horas antes da infusão, as quantidades de DEHP migradas para as duas diluições utilizadas - 5 e 10% - foram de aproximadamente 27,4 e 70,0 mg, respectivamente.

Para avaliar os riscos da exposição de pacientes ao DEHP durante uma infusão utilizando bolsas e equipos de administração de PVC, Faouzi et al., 1999, estudaram a migração de DEHP para a solução de glicose 5%

armazenada em bolsas de PVC contendo quinina e também analisaram a preparação quando esta efluiu do equipo de administração durante uma infusão simulada. Tal ensaio foi realizado até duas horas e os tempos de armazenamento estudados foram 48 e 72 horas à 4 °C e 8 horas à temperatura ambiente. Quando a preparação foi armazenada à 4 °C por 48 horas, a migração de DEHP foi de 4,5 µg/ml e quando o armazenamento foi à temperatura ambiente por 8 horas a concentração de DEHP migrada foi de 5,5 µg/ml. O nível de migração de DEHP após 1 ou 2 horas de infusão simulada foi 2 µg/ml.

Corroborando os resultados descritos na literatura, nosso grupo de pesquisa verificou que o DEHP presente em bolsas de PVC migrou para SPGV (NaCl 0,9%) contendo ciclosporina (Gotardo & Monteiro, 2005). O estudo foi realizado utilizando SPGV contendo ciclosporina nas diluições 1:20 e 1:100 p/V, armazenada em bolsa de PVC. O contato da SPGV contendo ciclosporina em cada diluição e a bolsa de PVC foi realizado durante 12 horas. Os resultados revelaram que DEHP não migrou para NaCl 0,9% durante todo o tempo de estudo e sua presença não foi detectada na SPGV contendo ciclosporina nas duas diluições até 3 h de contato. Após 4 h de contato DEHP foi detectado e as quantidades migradas aumentaram até 6 h de contato, estabilizando-se e aumentando novamente após 9-10 h. Níveis mais elevados de DEHP migraram para SPGV contendo ciclosporina em 12 h de contato, 4,30 e 3,37 µg/ml, para as diluições 1:20 e 1:100, respectivamente (Figura 3). A quantidade de DEHP migrada representou 0,02-0,08 % daquela presente na bolsa. As diluições usadas de ciclosporina, 1:20 e 1:100 p/V, são as diluições limite recomendadas pelo fabricante, e portanto os resultados de migração representam os níveis mínimo e máximo de DEHP que poderiam migrar quando o medicamento é administrado a pacientes para prevenção da rejeição de órgãos transplantados ou para outros tratamentos. As quantidades de DEHP obtidas em nosso estudo de migração foram menores, em todos os tempos estudados, do que aquelas descritas por Venkataramanan et al., 1986, Waugh et al., 1991, Pearson & Trissel, 1993, Faouzi et al., 1994, 1995 e 1999, Allwood & Martin, 1996, que estudaram a migração de DEHP presente em bolsas de PVC para SPGV contendo medicamentos. Tal fato pode ser atribuído às diferenças dos procedimentos e das condições empregadas nos estudos de migração. Além disso, no presente estudo, previamente à migração foi realizada a quantificação do DEHP presente nas bolsas estudadas, enquanto que os autores citados anteriormente (Venkataramanan et al., 1986; Waugh et al., 1991; Pearson & Trissel, 1993; Faouzi et al., 1994, 1995 e 1999; Allwood & Martin, 1996) não determinaram DEHP nas bolsas, o que sugere que a quantidade do plastificante presente em tais bolsas pudesse ser expressivamente mais elevada do que nas bolsas de PVC empregadas em nossa pesquisa.

Cabe ainda destacar a advertência do fabricante quanto à presença de óleo de rícino polioxiethylado, usado como agente tensoativo da forma farmacêutica contendo a

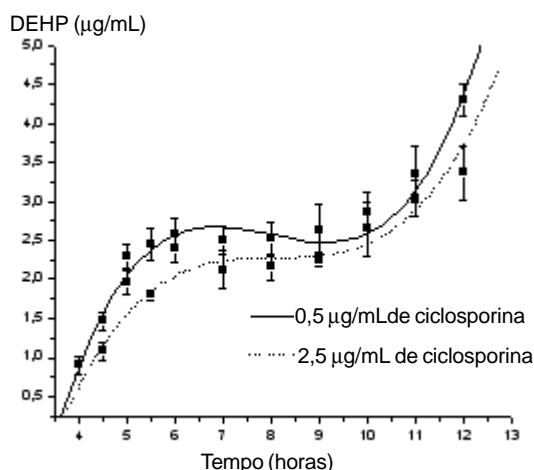


FIGURA 3 - Curva de migração do DEHP de bolsa de PVC para SPGV (0,9% NaCl) contendo ciclossporina nas diluições 1:20 e 1:100 V/V (Gotardo & Monteiro, 2005).

ciclossporina, que pode favorecer a migração de ftalatos do PVC. Diversos estudos de migração de DEHP presente em bolsa de PVC para SPGV contendo medicamentos que apresentam óleo de rícino polioxielilado (Cremophor EL[®]) em sua composição têm sido relatados (Alwood & Martin, 1996; Pearson & Trissel, 1993; Venkataraman et al., 1986).

Venkataraman et al., (1986), observaram a migração de DEHP para glicose 5% contendo apenas os veículos (etanol e Cremophor EL[®]) presentes no concentrado para infusão intravenosa de ciclossporina. A concentração de DEHP na SPGV contendo o veículo, após 8 horas de contato, foi de 116 µg/ml, a qual foi semelhante à quantidade de DEHP migrada para a solução de glicose 5% contendo ciclossporina (130 µg/ml).

Pearson & Trissel, (1993), avaliaram a migração de DEHP presente em bolsas de PVC para SPGV contendo solventes orgânicos e tensoativos utilizados em diversas formulações farmacêuticas, bem como 12 diferentes fármacos que continham estes solventes ou tensoativos. Os solventes orgânicos (etanol, polietilenoglicol e propilenoglicol), os tensoativos (polissorbato 80 e óleo de rícino polioxielilado) e os 12 fármacos foram diluídos separadamente em glicose 5% armazenada em bolsas de PVC. As concentrações mais elevadas de DEHP, 46,6, 81,1 e 197,8 µg/ml, após 4, 8 e 24 horas de contato, respectivamente, migraram para a mistura de óleo de rícino polioxielilado 5% e etanol 5%. Dentre os fármacos estudados, a maior concentração de DEHP foi encontrada na solução de ciclossporina: 10,2, 27,2, 98,8 µg/ml, após 4, 8 e 24 horas de contato. Deve-se ressaltar entretanto que, a concentração do tensoativo na SPGV após a diluição final da ciclossporina era de 3,6%.

Ao estudar a migração de DEHP presente em bolsa de PVC para glicose 5% contendo paclitaxel em duas diluições (5 e 10%, V/V), Alwood & Martin, 1996, também

verificaram a migração de DEHP para glicose 5% contendo somente o veículo do medicamento (Cremophor EL[®] e etanol). Os resultados foram muito próximos daqueles obtidos na solução de glicose 5% contendo o medicamento, demonstrando que a presença do fármaco não influenciou na quantidade de DEHP migrada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O acondicionamento de SPGV em embalagens plásticas destinadas à administração de fármacos torna importante a avaliação das interações existentes entre o fármaco e os componentes da formulação, no veículo de administração e a embalagem em contato.

As SPGV utilizadas como veículos para a administração de medicamentos são susceptíveis à migração de substâncias provenientes da embalagem para a solução em contato. A introdução de tais substâncias diretamente na circulação sanguínea é completa e relativamente rápida.

Os plastificantes podem migrar da embalagem plástica para o produto em contato e os ftalatos são considerados migrantes potenciais.

Finalmente, é importante ressaltar a necessidade do estabelecimento de limites para os diversos aditivos usados em embalagens plásticas de medicamentos, no sentido de garantir seu uso seguro durante os procedimentos médicos, uma vez que as diversas legislações ainda não prevêm o controle e a regulamentação dos materiais de embalagem em contato com medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allwood MC, Martin H. The extraction of diethylhexyl phthalate (DEHP) from polyvinyl chloride components of intravenous infusion containers and administration sets by paclitaxel injection. *Int J Pharm* 1996; 127: 65-71.
- Arbin A, Östelius J. Determination by electron-capture gas chromatography of mono and di (2-ethylhexyl) phthalate in intravenous solutions stored in poly (vinyl chloride) bags. *J Chromatogr* 1980; 193: 405-12.
- Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M, Trimarchi GR, Costa G. Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 963-70.
- Aster Produtos Médicos Ltda. Produtos. Disponível em: <<http://www.aster.com.br>>. Acesso em: 10 ago. 2005.
- Barber ED, Astill BD, Moram EJ, Schneider BF, Gray TJB, Lake BG, Evans JG. Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol Ind Health* 1987; 3: 7-24.
- Baxter Products. Medication management Disponível em: <http://www.baxter.com/products/medication_management/iv_tubing_and_access_devices/index.html>. Acesso em: 10 jun. 2005.
- Benaji B, Faouzi MA, Dine T, Goudaliez F; Luyckx M, Brunet C, Kablan J, Gressier B, Cazin M, Cazin JC.

- Compatibility study of 5-fluorouracil with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. *Thérapie* 1999; 54: 659-63.
- Brasil. Portaria nº 500, de 9 de outubro de 1997, da Secretaria de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde. Regulamento Técnico - Soluções Parenterais de Grandes Volumes - SPGV. *Diário Oficial da União*, Brasília, 13 de outubro. 1997. Seção 1, p. 22996 - 23027.
- Brasil. Resolução nº 105, de 19 de maio de 1999, da Agência de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde. Regulamento Técnico - Disposições gerais para embalagens e equipamentos plásticos em contato com alimentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 de maio de 1999.
- Buszard DL. Theoretical Aspects of Plasticisation. In: Titow WV. *PVC Technology*. 4th ed. New York: Elsevier 1984; Ch. 5, p. 117-143.
- Craig SB, Bhatt UH, Patel K. Stability and compatibility and plasticizer extraction of topotecan hydrochloride for injection with common infusion solution and containers. *J Biomed Anal* 1997; 16 (2):199-205.
- Croce C P, Fischer A, Thomas RH. Packaging Materials Science, In: Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., 3rd ed. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986, Cap.24, p. 711-732.
- Dine T, Luyckx M, Cazin M, Brunet C, Cazin JC. Rapid determination by high performance liquid chromatography of di-2-ethylhexyl phthalate in plasma stored in plastic bags. *Biomed Chromatogr* 1991; 5: 94-97.
- Eagon PK, Chandan N, Epley MJ, Elm MS, Brady EP, Rao KN. Di-(2-ethylhexyl)phthalate-induced changes in liver estrogen metabolism and hyperpasia. *Int J Cancer* 1994; 58: 736-43.
- EC. Council Directive 82/711/EEC of 18 October 1982, laying down the basic rules necessary for testing migration of the constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. *Official J Eur Commun* 1982; L297: 26-30.
- EC. Council Directive 85/572/EEC of 31 December 1985, laying down the list of simulants to be used for testing migration of the constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. *Official J Eur Commun* 1985; L372: 14-21.
- European pharmacopoeia, 2nd. ed. 1981, Saint-Ruffine: Maisonneuve.
- EPA - Environment Protection Agency. Phthalate esters by gas chromatography with electron capture detection, SW-846. Update III, Revision 1, December, 1996.
- Fauzi MA, Luyckx M, Gressier B, Goudaliez F, Mallevais ML, Brunet C, Cazin M, Cazin JC. Leaching of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous teniposide solution. *Int J Pharm* 1994; 105 (1): 89-93.
- Fauzi MA, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Mallevais ML, Goudaliez F, Gressier B, Cazin M, Kablan J, Cazin JC. Stability, compatibility and plasticizer extraction of miconazol injection added to infusion and stored in PVC containers. *J Pharm Biomed Anal* 1995; 13 (11): 1363-72.
- Fauzi MA, Khalifi F, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Gressier B, Goudaliez F, Cazin M, Kablan J, Belabed A, Cazin JC. Stability, compatibility and plasticizer extraction of quinine injection added to infusion and stored in PVC containers. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21 (5): 923-30.
- Farmacopéia brasileira. 4 ed. parte I. São Paulo: Atheneu;1988.
- FDA, Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I – Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Subchapter B, Part 177 Indirect food additives: Polymers. U.S. Government Printing Office, Washington. 215-328, 1997.
- Fernandes MHC, Garcia EEC, Padula M. Migração de componentes de embalagens plásticas para alimentos. Campinas: Centro de tecnologia de Embalagem de Alimentos-CETEA, ITAL/SBCTA, 1987. 175p.
- Ferro S. Aditivos exibem novas estruturas e tecnologias. *Plástico Moderno*, 1999, 295: 36-40.
- Figge K. Migration of components from plastic -packaging materials into packed goods - test methods and diffusion models. *Progr Polym Sci* 1980; 6: 187-252.
- Gotardo MA, Monteiro M. Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 38: 709-13.
- Instituto do PVC. Disponível em: <<http://www.institutodopvc.org>>. Acesso em: 16 ago. 2005.
- Jaeger RJ, Rubin RJ. Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. *New Eng J Med* 1972; 30: 1114-18.
- Jenke DR. Modeling of solute sorption by polyvinyl chloride plastic infusion bags. *J Pharm Sci* 1993; 82 (11): 1134-39.
- JP-Indústria Farmacêutica S/A. Lista geral de produtos. Disponível em: <<http://www.jpfarma.com.br/produtos.htm>>. Acesso em: 16 ago. 2005.
- Kahan BD. Cyclosporine. *Med Intelligence* 1989; 321 (25): 1725-38.
- Kambia K, Dine T, Gressier B, Germe AF, Luyckx M, Brunet C, Michaud L, Gottrand F. High-performance liquid chromatographic method for the determination of di(2-ethylhexyl) phthalate in total parenteral nutrition and in plasma, *J Chromatogr B* 2001; 755: 297-303.
- Korolkovas A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001-2002. p.22.2-22.3.
- Le Hir A. *Noções de Farmácia Galênica*. 6 ed. São Paulo: Andrei, 1997, p.108-135.

- Miles DC, Briston JH. *Tecnologia de polímeros*. São Paulo: Polígono; 1975; 213p.
- Monteiro M. Absorvedores de radiação ultravioleta em embalagens plásticas e óleos vegetais: metodologia analítica e estudo de migração. Campinas. 1997. [Tese de doutorado] - Faculdade de Engenharia de Alimentos - UNICAMP].
- Pearson SD, Trissel LA. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1405-09.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di- η -octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 225-39.
- Popp JA, Garvey LK, Cattley RC. *In vivo* studies on the mechanism of di (2-ethylhexyl) phthalate carcinogenesis. *Toxicol Ind Health* 1987; 3: 151-63.
- Rao, M.S.; Yeldandi, A.V.; Subbarao, V. Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats. *J Toxicol Environm Health* 1990; 30 (2): 85-89.
- Sachar, D.B. Cyclosporine treatment for inflammatory bowel disease: a step backward or a leap forward? *New Eng J Med*, 1989, 321 (13): 894-96.
- Sandimmun: concentrado para infusão intravenosa. Responsável técnico Marco A. J. Siqueira. Brasília: Novartis Pharma AG, 1996. Bula de medicamento.
- Schneider R, Schena J, Troug R, Jacobson M, Kevy S. Exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate in infants receiving extracorporeal membrane oxygenation. *New Eng J Med* 1989; 320: 1563.
- Showstack J, Katz P, Amend W, Bernstein L, Lipton H, O'leary M, Bindman A, Salvatierra O. The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney transplantation. *New Eng J Med* 1989; 321 (16): 1086-99.
- Smistad G, Waaler T, Roksvaag PO. Migration of additives plastics from soft polyvinyl chloride bags into normal saline and glucose infusions. *Acta Pharm Nord* 1989; 1: 287-90.
- Sommer W. Plasticizers. In: Gächter R, Müller H. *Plastic Additives Handbook*. 2nd ed. New York. Hanser Publisher, 1987, Ch 5, p. 251-296.
- Spadaro A, Ferreira F, Oliani C, Tanasescu C, Serbanescu A, Lopes HV. Comparação de duas preparações de ciclosporina A em microemulsão, em voluntários sadios. *Rev Bras Med* 1999; 56 (10): 24-27.
- The Merck Index. 13th. ed. New Jersey: MERCK & CO, 2001. p.480.
- Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. *Am J Ind Med* 2001; 39: 100-11.
- Turco S, King RE. *Sterile dosage forms*. 3rd.ed. Philadelphia. Lea&Febiger, 1987. 409p.
- Venkataramanan R, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, Blaha R, Logue LW, BAHNSON A, Giam CS, Brady JE. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous cyclosporine solution. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 2800-02.
- Waugh WN, Trissel LA, Stella VJ. Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC - 125973) injection diluted in infusion solution solution and stored in various containers. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1520-24.
- Winberg LD, Badr MZ. Mechanism of phthalate-induced inhibition of hepatic mitochondrial beta-oxidation. *Toxicol Letters* 1995; 76 (1): 63-69.
- World Health Organization. Diethylhexyl Phthalate. Geneva, 1992, 141p. (Environmental Health Criteria 131).
- Yanagita T, Satoh M, Enomoto N, Suganom. Di (2-ethylhexyl) phthalate enhances hepatic phospholipid-synthesis in rats. *Biochim Biophys Acta*, 1987, 919 (1): 64-70.