

AValiação de Embalagens para Produtos Farmacêuticos

Sandra Balan Mendoza Jaime

Rosa Maria Vercelino Alves

As embalagens para produtos farmacêuticos desempenham uma função importante e constituem a principal barreira para proteção do produto contra a ação dos agentes externos como luz, calor, umidade, oxigênio, microrganismos. Uma embalagem inadequada pode levar a alterações do princípio ativo e, conseqüentemente, levar à perda da eficácia do medicamento com relação à cura.

No mercado de embalagens para produtos farmacêuticos são utilizadas embalagens de vidro e plásticas contendo sistemas de fechamento com tampa plástica rosqueável. Ambos os tipos de embalagens possuem exigências quanto à integridade e barreira do sistema de fechamento, visando atender às características de preservação do produto. Entretanto, a compatibilidade dimensional, as alterações no torque de aplicação do sistema de fechamento e o tipo de material podem levar a um comprometimento da integridade e da barreira à umidade do sistema de embalagem (ganho ou perda de peso), inclusive durante a fase de transporte e distribuição do medicamento.

Direcionado a esse importante segmento de mercado, no período de abril de 2008 a outubro de 2010 o CETEA desenvolveu um estudo que teve por objetivo levantar informações técnicas a respeito dos fatores que influenciam no desempenho de embalagens para produtos farmacêuticos, em especial, com relação à perda de integridade e da barreira à umidade dos sistemas de embalagens de vidro e de plástico (PET - Politereftalato de etileno e PEAD – Polietileno de alta densidade), associados às alterações dimensionais, torque de aplicação de tampas plásticas rosqueáveis e tipo de material. O projeto de pesquisa foi realizado com o financiamento externo da FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e contribuiu na melhoria da infraestrutura e capacitação do Instituto nesta área. Por meio do apoio da FAPESP foram adquiridos um torquímetro digital com controle de velocidade de torque para a aplicação ou remoção de tampas e uma câmara climática, modelo Pharma, com controles de temperatura e umidade relativa, empregada nos estudos de barreira à umidade e/ou perda de peso de embalagens.

Para o estudo foram selecionadas embalagens que podem ser utilizadas para o acondicionamento de produtos líquidos ou drágeas fabricadas em vidro, PET e PEAD de mesma capacidade volumétrica e diâmetro da terminação. Foram avaliados os frascos com capacidade volumétrica nominal de 30 a 200 mL e diâmetro da terminação de 18, 24 e 28 mm.

Também foram avaliados frascos plásticos soprados com resinas de PEBD, PEAD, PP e blendas de PEBD/PEAD para produtos oftalmológicos de 20 mL e diâmetro da terminação de 15 mm.

No estudo foram aplicados os valores de torque de fechamento apresentados na Farmacopeia Americana – USP 33 (2010) em função de cada diâmetro da terminação de embalagem avaliada e determinado o torque de remoção imediato, correspondente ao torque de remoção medido em um intervalo de tempo estabelecido entre 1 a 5 minutos após a aplicação da tampa, conforme a norma ASTM D 2063 (2009). Foi observado que o torque de remoção imediato é influenciado pela velocidade empregada no momento da remoção da tampa, sendo recomendado, para estudos comparativos, o emprego da velocidade de 5 rpm, independente do diâmetro da tampa ou material de embalagem, pois essa condição permitiu monitorar, no momento da remoção da tampa, os dois valores de torque de tampas rosqueáveis, ou seja, o torque de remoção ou abertura e o torque de rompimento do lacre de segurança. Não foi verificada influência da velocidade na aplicação do sistema de fechamento, pois a intensidade de torque foi controlada no momento da aplicação da tampa. Sendo assim, a utilização de um torquímetro com ajuste e controle da velocidade de remoção de tampas rosqueáveis é fundamental para a realização de estudos comparativos entre sistemas de fechamento.

Outro resultado significativo obtido no estudo foi a não possibilidade de aplicação dos valores máximos de torque de fechamento estabelecidos na Farmacopéia Americana (USP 33) para as embalagens de diâmetro 24 e 28 mm, independentemente do material (vidro, PET ou PEAD), correspondente a 18 lbf.pol e 21 lbf.pol, respectivamente. Observou-se que a compatibilidade entre as dimensões da terminação dos frascos e as dimensões das tampas impediu a aplicação de valores mais elevados de torque de fechamento e, em alguns casos, promoveu a rotação em falso da tampa ou até mesmo o rompimento do lacre de segurança. Para os frascos de PEAD também foi possível somente a aplicação do torque mínimo de fechamento (10 lbf.pol), em virtude de divergências dimensionais entre a terminação do frasco e a tampa, pois a tampa utilizada é a mesma para todos os tipos de frascos estudados. No caso dos frascos de diâmetro de 18 mm foi possível a aplicação das duas intensidades de torque sugeridas na Farmacopéia Americana (USP 33). Mesmo quando aplicado o menor torque de fechamento nas embalagens avaliadas, observou-se que o sistema de fechamento apresentava-se hermético.

Confirmou-se para as embalagens plásticas que a propriedade de barreira à umidade é influenciada principalmente pelo tipo de material de embalagem (PET, PEAD, PEAD ou PP) e que variações nos valores de torque de aplicação da tampa não resultaram em alteração significativa desse parâmetro, pois não alteraram a hermeticidade do sistema de fechamento. Foi observado que nesse caso a permeabilidade à umidade da parede da embalagem plástica é superior à permeabilidade que pode ocorrer através do sistema de fechamento (integridade) e/ou por permeação pelo próprio material da tampa. Sendo assim, a propriedade de barreira à umidade que ocorre através da parede/corpo do frasco plástico é o que determina a transmissão ao vapor d'água desse tipo de embalagem. Embora frascos de menor volume tenham menor área exposta, estes acondicionam menores quantidades de produto e, nesse caso, quanto menor a embalagem, maior é a relação área exposta da embalagem por quantidade de produto. Assim, a relação área exposta da embalagem por quantidade de produto é significativa para a propriedade de barreira à umidade da embalagem plástica, seja quando realizados os estudos de ganho ou perda de umidade. Assim, para os frascos plásticos de menor capacidade pode não haver o atendimento ao limite de ganho de umidade ou perda de peso de, no máximo, 5% do valor de análise inicial sob estocagem a 40 °C /25 %UR, conforme estabelecido na Resolução RE nº1/05 (BRASIL, 2009).

Para os frascos de vidro, a propriedade de barreira da embalagem com sistema de fechamento hermético encontra-se diretamente relacionada ao tamanho do diâmetro da terminação/bocal. Portanto, pelo fato do vidro ser um material isento de porosidade, um maior diâmetro de fechamento favoreceu um maior ganho de umidade comparativamente a uma embalagem de menor diâmetro, uma vez que maior é a área exposta para a permeação de vapor d'água pelo material da tampa (polipropileno).

Quando avaliadas as embalagens para produtos oftalmológicos, observou-se que o tipo de resina influencia significativamente nas propriedades de barreira à umidade do frasco. Resinas como o PEAD e o PP melhoram as características de barreira à umidade comparativamente ao PEBD, embora aumentem a rigidez de parede da embalagem, dificultando a retirada do produto. A propriedade de barreira da Embalagem é influenciada pela condição de estocagem empregada durante o ensaio, seja quando realizados estudos de ganho de umidade ou perda de peso. Assim, pode-se observar que a condição de estocagem mais elevada estabelecida na Resolução nº 01/05 (BRASIL..., 2009), correspondente a 40 °C /75 % UR para estudos de estabilidade acelerada, resultou em maiores valores de taxa de transmissão de vapor d'água comparativamente aos resultados obtidos quando empregada a condição de estocagem estabelecida na Farmacopéia Americana (25°C/ 75% UR).

Nesse estudo foi avaliada ainda a influência da presença de dessecante incorporado à tampa plástica. Nesse caso, quando empregada a tampa com dessecante no frasco de vidro, pode-se comprovar que a sílica gel é capaz de adsorver toda a umidade que entrar pelo sistema de fechamento por até 15 meses de estocagem a 40 °C/ 75%UR. Entretanto, no frasco de PET, a sílica gel irá atingir a capacidade máxima de adsorção de umidade em torno de 5 meses de estocagem a 40 °C/ 75%UR. Assim, dependendo da higroscopicidade do produto, apenas 1 g de sílica gel incorporado à tampa não será suficiente para adsorver toda a umidade que poderá permear pelo frasco de PET na condição de estocagem a 40 °C/ 75%UR.

Os resultados obtidos neste estudo serão publicados em revistas técnicas nacionais e internacionais, sendo que sua maior relevância está no fato de ter demonstrado que produtos farmacêuticos requerem uma avaliação prévia das características de fechamento e da permeação das embalagens anteriormente ao desenvolvimento de estudos de estabilidade do medicamento, resultando em significativa contribuição científica para a seleção prévia de embalagens em função dos requisitos de proteção ao produto a ser acondicionado.

Referências

ASTM INTERNATIONAL. **ASTM D 2063/D 2063M-09 (2009)**: standard test methods for measurement of torque retention for packages with continuous thread closures. Philadelphia, 2009. 4 p.

BRASIL. Ministério da Saúde - ANVISA. Resolução nº1, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do “Guia para a realização de estudos de estabilidade” para produtos farmacêuticos. Revoga a Resolução nº398, de 12 de novembro de 2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id=18109>. Acesso em: 10 fev. 2009.

CONTAINERS: performance testing. In: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States Pharmacopeia**. USP 33; NF 28. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2010. part 671, 8 p.