



Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo I para produtos farmacêuticos

Jaime, S.B.M.^{1*}; Alves, R.M.V.¹; Dantas, F.B.H.¹; Bordin, M.R.¹

¹Centro de Tecnologia de Embalagem. CETEA do Instituto de Tecnologia de Alimentos, ITAL, Campinas, SP, Brasil

Recebido 10/06/2010 / Aceite 03/12/2010

RESUMO

O objetivo deste estudo foi caracterizar e verificar a influência de microfissuras na manutenção da esterilidade e do desempenho mecânico de frascos de vidro tipo I, de 4 mL e 13 mL (terminação 13 mm) para produtos esterilizáveis e de 7 mL (terminação 20 mm) para produtos liofilizados, após acondicionamento em linha e simulação de transporte. Microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo I podem ser formadas devido ao contato entre o vidro e o ferramental, associado a variações na intensidade da chama, durante o processo produtivo da embalagem. Verificou-se que a tensão residual da embalagem não é alterada pela presença das microfissuras e que os sistemas de fechamento apresentam adequada integridade e propriedades de barreira à umidade. Mesmo com microfissuras superficiais, a manutenção da esterilidade do produto simulante, acondicionado nos frascos esterilizados (4 mL e 13 mL), não apresentaram alteração após o envase em linha e simulação de transporte. No caso do frasco de 7 mL, as microfissuras podem ter contribuído para a ocorrência de alteração de 1% do total das embalagens após o processo de liofilização. Uma maior incidência de quebra por carga vertical, localizada na região do ombro/terminação, foi observada devido à presença das microfissuras. O desempenho mecânico e térmico dos frascos estudados, contudo, não foi alterado pela presença das microfissuras.

Palavras-chave: Frascos de vidro tipo I. Produtos farmacêuticos. Microfissuras superficiais.

INTRODUÇÃO

Os produtos farmacêuticos possuem exigências tecnológicas para o acondicionamento muito superiores

comparativamente a qualquer outra categoria de produtos comercializados. As embalagens destinadas a esse mercado desempenham uma função de grande importância, constituindo-se, muitas vezes, a principal barreira para proteção do conteúdo contra agentes externos (Dean et al., 2000).

A embalagem tem inúmeras funções, dentre as quais oferecer proteção ao produto acondicionado. Primeiramente, o produto precisa ser protegido contra danos físicos e mecânicos durante a sua movimentação, seu transporte e sua distribuição. Em segundo lugar, o produto farmacêutico precisa ter proteção contra a ação de fatores ambientais como gases, luz, vapor d'água e odores estranhos. A propriedade de barreira de um determinado tipo de embalagem pode ser definida como a resistência que esta oferece contra a absorção ou a evaporação de vapores, gases ou passagem de luz (Sarantópoulos et al., 2008). Segundo Lockhart & Paine (1996), a embalagem para produtos farmacêuticos pode ser definida como um meio econômico para prover proteção, apresentação, identificação, informação e conveniência para um produto farmacêutico, desde a sua produção até a sua administração final.

Certos medicamentos podem ser sensíveis aos agentes externos, como luz, calor, umidade, oxigênio e micro-organismos, e uma especificação inadequada do material de embalagem e/ou do sistema de fechamento pode levar a alterações das características intrínsecas do produto e, conseqüentemente, ao comprometimento do princípio ativo do medicamento que, por sua vez, poderá levar a alguma ineficácia com relação à cura (Jenkins & Osborn, 1993). Algumas preparações farmacológicas, a exemplo de alguns antibióticos, vacinas, vitaminas e outros, cujos ingredientes são instáveis quando comercializados na forma líquida ou solução aquosa, usualmente são comercializados na forma de pó, obtidos por meio do processo de liofilização. A liofilização é um processo de secagem pelo qual a água contida no produto é removida por sublimação devido a mudanças no estado físico da água, em decorrência de alteração na temperatura e pressão a que o produto é submetido, conforme apresentado através do diagrama de fases da água na Figura 1 (Grueninger, 2008).

Autor correspondente: Sandra Balan Mendoza Jaime - Centro de Tecnologia de Embalagem - CETEA/ITAL - Av. Brasil, 2880 - CEP.13070-178 Campinas - SP - fone: (19)3743-1943/3743-1900 - fax: 19 3241-8445 e-mail:sandra@ital.sp.gov.br

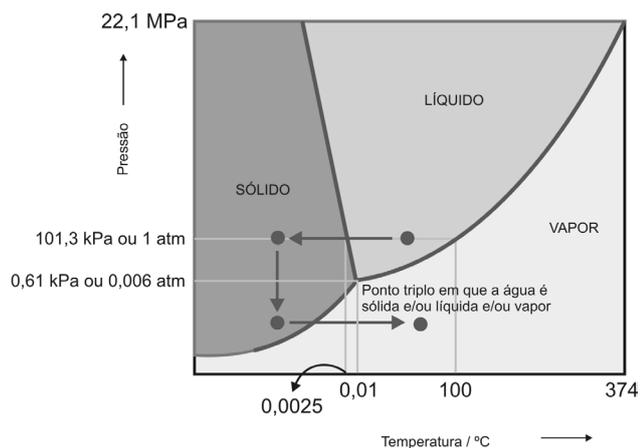


Figura 1. Diagrama de fases da água (Grueninger, 2008).

Inicialmente, o produto na forma líquida é submetido à diminuição da temperatura para congelamento e, em seguida, à diminuição da pressão (alto vácuo) para que a água contida no produto passe diretamente do estado sólido para o de vapor. Esse processo apresenta grande importância na tecnologia de fabricação dos medicamentos, pois permite a obtenção de produtos mais estáveis, com baixo teor de umidade residual e que, portanto, conservam, por um período de tempo prolongado, características indispensáveis a um produto farmacêutico (Dean et al., 2000). Outra vantagem da liofilização de medicamentos é que a degradação do produto por oxidação é reduzida, uma vez que o processo ocorre sob vácuo.

O processo de liofilização de um medicamento é conduzido com o produto previamente acondicionado na embalagem final - ampolas ou frascos de vidro (Jenkins & Osborn, 1993). Portanto, a liofilização é um processo rigoroso e demanda alto grau de desempenho mecânico da embalagem utilizada, comparativamente aos demais processos de acondicionamento.

O vidro utilizado como embalagem para medicamentos destaca-se por suas propriedades relacionadas à resistência mecânica e química, facilidade para limpeza e esterilização pelo calor, impermeabilidade a gases, umidade e aos contaminantes de natureza inorgânica ou microbiológica, conservando a esterilidade do produto. A embalagem de vidro permite a utilização de diversos tipos de tampas para a garantia da integridade do sistema de fechamento, necessário ao medicamento, podendo ainda estar associada a um sistema que evidencie a adulteração do produto comercializado (Jaime et al., 2003).

O frasco produzido em vidro borossilicato, denominado vidro neutro ou tipo I, é a embalagem especificada para o acondicionamento de produtos injetáveis e liofilizados em virtude de sua alta resistência química (baixa interação com o produto acondicionado) e excelente desempenho mecânico, especialmente com relação ao choque térmico. O vidro borossilicato apresenta, em sua composição, 67 a 72% de óxido de silício ou sílica (SiO_2), 4 a 10% de óxido de alumínio ou alumina (Al_2O_3), 7 a 10% de óxido de sódio (Na_2O) ou óxido de potássio (K_2O), 9 a 11% de óxido de boro (B_2O_3), 1 a 5% de óxido de cálcio (CaO), 1 a 3% de óxido de bário e, em alguns casos, pequena quantidade de óxido de magnésio (MgO), óxido de ferro (Fe_2O_3) e dióxido de titânio (TiO_2) (Dean et al.,

2000). O vidro tipo I não é alcalino e deve apresentar uma alcalinidade máxima de 1,0 mL de H_2SO_4 (0,01 mol/L) para 10 g de vidro moído (USP, 2009).

O vidro é um material isento de porosidade e totalmente impermeável a gases e umidade. Portanto, para garantir a mesma proteção do vidro utilizado como material de embalagem ao produto acondicionado, é de grande importância a utilização de um sistema de fechamento hermético e eficaz (Dean et al., 2000). Portanto, o sistema de fechamento empregado no segmento farmacêutico deve atender a requisitos específicos, muitas vezes mais rigorosos comparativamente a outros sistemas de fechamento. Como exemplo, os sistemas de fechamento empregados para produtos liofilizados devem ser: herméticos e apresentar elevada propriedade de barreira à umidade a fim de garantir a preservação do produto; compatíveis com o tipo de produto acondicionado para evitar qualquer tipo de interação entre o material da tampa e o produto; passíveis de limpeza ou esterilização para minimizar possíveis contaminações por particulados, etc (Jenkins & Osborn, 1993; Dean et al., 2000). Alguns fármacos, como a penicilina, podem absorver umidade da atmosfera e se tornarem totalmente inertes caso a embalagem não apresente boas propriedades de barreira à umidade (Lockhart & Paine, 1996).

A produção de frascos de vidro tipo I consiste na moldagem, por calor, de tubos de vidro produzidos por meio do processo Vello (Jenkins & Osborn, 1993) sob rigorosas especificações dimensionais e de composição química (Ortiz, 1998; Dean et al., 2000). Os tubos de vidro são, posteriormente, submetidos à moldagem com o uso de chama e ferramenta, em equipamentos contínuos e rotativos, para a obtenção da embalagem, conforme processo esquemático apresentado na Figura 2.

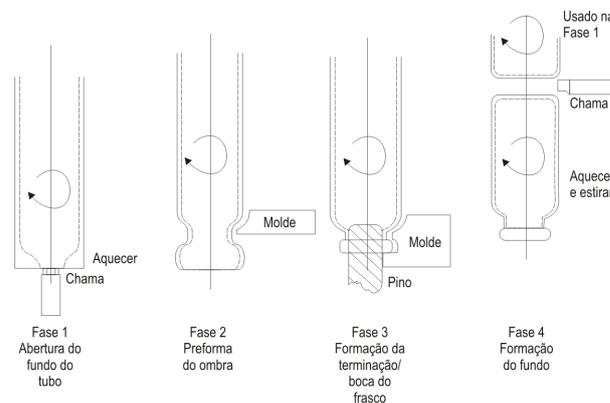


Figura 2. Representação esquemática das fases do processo de fabricação dos frascos de vidro tipo I (Ortiz, 1998).

Com o tubo em constante rotação, é efetuado a princípio o aquecimento do fundo para abertura do tubo e inicia-se o processo de moldagem da região do ombro com o uso de ferramentas metálicas específicas (fases 1 e 2). Na fase 3 do processo produtivo é feita a formação da boca (terminação) do frasco com o uso de um pino e um molde externo. Finalmente, na fase 4, em que se usa uma chama localizada juntamente com a rotação do tubo e estiramento, ocorre a formação do fundo do frasco e separação do restante do tubo, o qual será submetido à fase 1 para fabricação de uma nova embalagem (Ortiz, 1998).

Na sequência, os frascos de vidro são submetidos a um processo de recozimento para o alívio das tensões residuais, que surgem devido às diferentes taxas de resfriamento a que as superfícies externa e interna da embalagem são submetidas durante o processo produtivo. Uma superfície aquecida tende a se expandir mais que a superfície ainda fria. A superfície fria, por sua vez, impõe certa resistência à expansão da superfície aquecida, que fica submetida a um estado de tensão de compressão. Por outro lado, ao se opor ao estiramento promovido pela superfície aquecida, a superfície fria ficará submetida a um estado de tensão de tração. O processo de recozimento consiste em submeter a embalagem de vidro a um aquecimento à temperatura em torno de 580 °C (temperatura específica para o vidro borossilicato), seguido de um resfriamento lento e controlado (Annealing..., 1984; Dean et al., 2000).

Os frascos de vidro tipo I, entretanto, não estão isentos de apresentar algum tipo de não conformidade, a exemplo de microfissuras superficiais, em virtude da complexidade associada ao próprio processo produtivo, especialmente durante a formação da terminação do frasco, devido ao contato do vidro com o ferramental, associado às diferentes taxas de resfriamento no local. A norma ASTM C 162-05 (2005) define microfissuras superficiais, decorrentes de tensões térmicas localizadas e desenvolvidas durante a formação da embalagem, como *fire checks* ou *fire cracks*. Tais microfissuras superficiais, no entanto, podem ser agravadas em função das características de utilização do frasco (solicitações mecânicas em linha de acondicionamento ou mesmo no transporte e distribuição do produto), especialmente quando utilizado para produtos liofilizados, em virtude da condição rigorosa a que a embalagem é submetida durante o processo de liofilização (Grueninger, 2008).

A resistência teórica do vidro apresenta grande discrepância em relação à de engenharia (observada em condições experimentais) em virtude da existência de concentradores de tensão, localizados especialmente na superfície externa da embalagem de vidro, que aumentam o efeito da tensão aplicada sobre o local com alguma descontinuidade e diminuem a resistência mecânica do vidro. O vidro é altamente resistente a esforços mecânicos de compressão, mas pouco resistentes a esforços de tração. Assim, a resistência mecânica da embalagem de vidro depende da intensidade de tensão desenvolvida durante o uso que, por sua vez, encontra-se relacionada ao tipo, à intensidade e ao tempo de aplicação de uma determinada carga à presença de imperfeições superficiais e sua intensidade, massa de vidro/distribuição de espessura e formato (Jaime et al., 2003).

O efeito da distribuição de tensão e do desempenho mecânico de frascos de vidro tipo I de 5 mL, com raios de curvatura de fundo diferentes, foi estudado por Davis & Kovac (1998). No estudo, foi observado que a concentração de tensão no frasco de vidro, sob carga vertical, encontra-se localizada na região de apoio da embalagem (junção entre o fundo e o corpo) e uma redução da resistência à carga vertical pôde ser observada para o frasco de vidro contendo raio de curvatura de fundo mais agudo e acentuado.

Em formulações submetidas ao processo de liofilização, muitas vezes são observados altos índices de ruptura de frascos de vidro tipo I e alguns estudos foram

desenvolvidos com o objetivo de identificar as principais causas e atuar na prevenção e redução do índice de quebra. Jiang et al., (2007) avaliaram a influência de diversos parâmetros no mecanismo de ruptura de frascos de vidro tipo I utilizando o manitol como excipiente (usualmente, tanto os excipientes cristalinos como os amorfos são utilizados como estabilizantes em formulações submetidas ao processo de liofilização). Utilizando-se de operações de congelamento/aquecimento, Jiang et al., (2007) observaram que frascos de vidro de 5 mL, contendo uma solução concentrada a 15 % de manitol, apresentaram maior percentual de quebra comparativamente a frascos com solução concentrada a 5%, especialmente quando empregado taxas de resfriamento mais elevadas durante o processo. Assim, uma redução do índice de quebra pôde ser associada ao emprego de menores gradientes de temperatura durante o processo de congelamento/aquecimento do produto. Uma vez que baixas taxas de resfriamento usualmente não são empregadas em condição industrial, uma redução significativa do índice de ruptura dos frascos foi observada também quando utilizada uma etapa intermediária de resfriamento a -30 °C anteriormente ao ciclo completo de congelamento da solução à temperatura de -70 °C. Por meio de análises térmicas específicas, Jiang et al., (2007) verificaram que a principal causa de ruptura dos frascos de vidro encontra-se relacionada ao uso do manitol como excipiente, que apresenta uma cristalização primária parcial durante o processo de congelamento e uma cristalização secundária durante o processo de aquecimento do produto, com consequente expansão de volume. Essa expansão de volume foi constatada como sendo significativamente maior na solução contendo 15 % de manitol, comparativamente à solução concentrada a 5%. Com o emprego da etapa intermediária de congelamento a -30 °C, observou-se que a cristalização secundária no aquecimento do produto era minimizada e a expansão volumétrica eliminada.

Não foi observada na literatura a existência de estudos sobre a influência da presença de microfissuras na alteração da integridade ou no desempenho mecânico de frascos de vidro para produtos farmacêuticos estéreis e liofilizados.

Assim, esse estudo teve por objetivo efetuar a caracterização de microfissuras superficiais decorrentes do próprio processo produtivo de frascos de vidro tipo I para produtos farmacêuticos estéreis e liofilizados e verificar a influência da presença de tais microfissuras na manutenção da esterilidade do produto e do desempenho mecânico após acondicionamento em linha e simulação de transporte.

MATERIAL E MÉTODOS

No presente estudo, foram avaliados frascos de vidro tipo I, produzidos em vidro neutro de borossilicato com capacidade volumétrica nominal de 4 e 13 mL e diâmetro de terminação de 13 mm, utilizados no acondicionamento de produtos líquidos estéreis. Foram avaliados também frascos de vidro tipo I, com capacidade volumétrica nominal de 7 mL e diâmetro de terminação de 20 mm, para produtos liofilizados (Tabela 1).

Tabela 1. Frascos de vidro tipo I avaliados

Frasco de vidro (volume nominal / terminação)	Massa (g)	Capacidade volumétrica total (mL)	Diâmetro de corpo (mm)	Altura total (mm)	Diâmetro externo da terminação (mm)
4 mL / 13 mm	5,1	4,3	16,5	38,8	12,9
13 mL / 13 mm	10,3	13,0	21,4	62,1	12,8
7 mL / 20 mm	7,5	7,5	20,4	41,6	19,7

Embora microfissuras superficiais possam ser formadas durante o processo produtivo desse tipo de embalagem, para este estudo foram avaliados frascos de vidro contendo microfissuras intencionalmente provocadas durante o processo produtivo, por meio de ajustes específicos da temperatura da chama. Como referência, foram utilizados frascos de vidro de mesma capacidade volumétrica, produzidos com tubos provenientes de um mesmo lote produtivo e sob o controle rigoroso dos parâmetros de processo.

Rolha (batoque) de borracha e anel de alumínio, aplicados na terminação dos frascos de vidro, constituem o tipo de sistema de fechamento empregado no acondicionamento de produtos esterilizados (Figura 3-a). Para produtos liofilizados, a rolha de borracha apresenta uma abertura lateral e possibilidade de posicionamento intermediário, necessária para a saída de vapor durante o processo de liofilização do produto (Figura 3-b).



Figura 3. Sistema de fechamento composto por rolha de borracha e anel de alumínio empregado em frascos de vidro tipo I para produtos esterilizados (a) e rolha de borracha com abertura lateral e anel de alumínio utilizada em frascos para produtos liofilizados (b).

Caracterização química e física das embalagens

As embalagens foram caracterizadas quanto à resistência hidrolítica, conforme metodologia apresentada na Farmacopeia Americana (USP, 2009), para comprovação de vidro tipo I, realizada em vidro moído. Uma vez que a resistência hidrolítica está diretamente relacionada à composição química do vidro, esse ensaio foi conduzido somente nos frascos utilizados como referência.

A verificação da tensão residual (têmpera real) dos frascos foi determinada conforme metodologia apresentada na norma ASTM C 148 (2000) em polariscópio da *American Glass Research* (AGR), utilizando-se discos-padrão da B-Gira.

Caracterização da integridade e propriedade de barreira à umidade do sistema de fechamento

Uma vez que o sistema de fechamento empregado é parte integrante da embalagem de vidro, foram avaliadas tanto a integridade como a propriedade de barreira à umidade do sistema de fechamento empregado nos frascos de vidro tipo I estudados.

A integridade do sistema de fechamento foi avaliada por meio da técnica de detecção de vazamentos com gás hélio em espectrômetro de massa, com base na norma ASTM E499 (1995), utilizando-se um equipamento produzido pela *BOC Edwards*, modelo *Spectron 5000*, cujo limite de detecção é de 1×10^{-10} mbar.L/s.

A barreira, à umidade das embalagens estudadas, foi caracterizada quanto à taxa de transmissão ao vapor d'água a $38 \text{ }^\circ\text{C}/90 \text{ \% UR}$, por método gravimétrico, segundo a metodologia ASTM D 4279-95 (2009). O método baseia-se na verificação do ganho de peso do cloreto de cálcio anidro (CaCl_2) colocado no interior da embalagem (0 %UR internamente). O ganho de massa foi quantificado em balança analítica Mettler, modelo AT 400, com resolução de 10^{-4} g, e as embalagens foram condicionadas em câmara Vötsch VC 0033 à temperatura de $38 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ e $90 \pm 1,0 \text{ \% UR}$.

Identificação e caracterização das microfissuras

As microfissuras presentes nos frascos de vidro foram identificadas individualmente quanto à localização por meio de avaliação visual e por meio de um estereomicroscópio ótico, Olympus, modelo SZ1145TR, com capacidade de ampliação de imagem de até 110 vezes.

A composição química das microfissuras presentes nos frascos de vidro foi também caracterizada por meio de microscópio eletrônico de varredura (MEV) e microanálise de raios-X por dispersão de energia (EDX) nos equipamentos ZEISS, modelo DSM 940A, e Oxford, modelo Link Isis, utilizando janela de berílio para a verificação dos elementos presentes. Anteriormente à análise por MEV, os corpos-de-prova foram submetidos a recobrimento com carbono por meio de um metalizador, marca *Balzers*, modelo SCD 050.

Acondicionamento de produto em linha industrial e simulação de transporte

Os frascos de vidro contendo microfissuras superficiais e os de referência foram submetidos ao processo de acondicionamento de produto em linha industrial, empresa nacional e ambiente estéril, seguindo-se os padrões de qualidade usualmente empregados para esse tipo de produto. Utilizou-se como produto simulante o meio de cultura *Tryptic Soy Broth* (TSB), objetivando permitir a percepção visual de qualquer alteração do produto decorrente de contaminação microbiana durante as diversas etapas do processo produtivo. A quantidade de embalagens submetidas ao acondicionamento em linha foi de 110 unidades de frascos de 13 mL/13 mm e de 200 unidades de frascos de 4 mL/13 mm e 7 mL/20 mm para cada condição (referência e com microfissura).

Todas as embalagens foram inicialmente submetidas ao processo convencional de lavagem, seguido de esterilização em estufa de despirogenização à temperatura de 220 °C por, aproximadamente, três horas.

Os frascos de 4 mL e 13 mL foram submetidos ao acondicionamento do produto simulante em condições assépticas, seguido do fechamento dos frascos, com aplicação da rolha de borracha e anel de alumínio, também em condições assépticas.

Os frascos de 7 mL para produtos liofilizados também foram inicialmente submetidos ao processo convencional de lavagem e esterilização em condição industrial. Em seguida, o produto na forma líquida foi acondicionado no frasco de vidro à temperatura em torno de 8 °C. Na sequência, ocorreu a aplicação da rolha (batoque) de borracha a uma posição intermediária para permitir a saída do vapor durante a etapa de evaporação da água contida no produto.

O processo de liofilização teve início com o resfriamento prévio do produto a -5 °C e, em seguida, submetido ao congelamento à temperatura da ordem de -50 °C por cinco horas, permanecendo sob vácuo durante todo o processo restante. O estágio seguinte envolveu o aumento de temperatura para a retirada da água do produto por sublimação, sendo inicialmente submetido à temperatura de -10 °C por, aproximadamente, 20 horas e, em seguida, ao aquecimento por seis horas até atingir 30 °C, mantendo-se, posteriormente, essa temperatura por até 15 horas. No último estágio, a rolha de borracha foi completamente aplicada no frasco de vidro, seguida da aplicação do anel de alumínio em condições assépticas. O tempo necessário para a completa remoção da água do produto liofilizado pode variar de acordo com o volume e tipo do produto. O tempo total empregado no processo de liofilização utilizado no estudo foi de cerca de 55 horas.

Na sequência, os frascos de vidro foram mantidos em quarentena, correspondente a um período de 14 dias, à temperatura ambiente, sendo que os produtos liofilizados foram mantidos em câmara fria com temperatura variando entre 2 e 8 °C.

Os frascos de vidro foram posteriormente dispostos em embalagens secundárias (cartuchos de cartão e bula), embalagens terciárias (caixas de papelão) e, em seguida, em um arranjo colunar para a simulação de transporte. Anteriormente ao seu acondicionamento nas embalagens secundárias e terciárias, os frascos de vidro com produto liofilizado foram previamente dispostos em berços termoformados de polipropileno.

A simulação de transporte foi efetuada em sistema de vibração MTS, modelo 495-10, controlado em vibração randômica pelo equipamento Random Vibration Controller Schlumberger, modelo 1209, utilizando-se um espectro de densidade de potência sugerido para caminhões com valor eficaz de aceleração de 5,10 m/s² durante seis horas (ASTM D4728, 2006).

Após o período de quarentena e a simulação de transporte, todas as embalagens foram submetidas à avaliação visual, individualmente, para verificação de ocorrência de alteração do produto simulante. Essa verificação foi efetuada por meio de um analisador visual, com fonte de luz branca e fundo de contraste claro/escuro, marca NOX Com.

Avaliação da influência da presença de microfissuras no desempenho mecânico e térmico dos frascos de vidro

A influência da presença de microfissuras no desempenho mecânico dos frascos de vidro foi verificada com relação às resistências à carga vertical e ao choque térmico.

Para a determinação da resistência à carga vertical foi utilizado um dinamógrafo INSTRON, modelo 5500R, com velocidade de aplicação de carga de 25 mm/min e célula de carga de 5 kN.

A resistência ao choque térmico foi determinada sob um diferencial de temperatura de 120 °C, utilizando-se uma estufa da marca Fanen, modelo 515 e resfriamento em água à temperatura ambiente (IRAM 9071-1, 1995). Nesse caso, foram avaliados frascos de vidro contendo microfissuras e frascos referência após o processo de acondicionamento em linha e simulação de transporte, além de frascos referência sem uso, ou seja, que não foram submetidos ao acondicionamento em linha.

Os resultados de resistência à carga vertical foram tratados estatisticamente por meio de análise de variância e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey Honest Significant Difference (HSD), considerando-se um nível de erro de 5%, através do programa *Statistica* (Statsoft, 1995).

RESULTADOS

Propriedades química e física das embalagens

Todas as embalagens avaliadas apresentaram resultados de resistência hidrolítica inferiores ao limite máximo de 1,0 mL de H₂SO₄ (0,01 mol/L) para 10 g de vidro moído, conforme estabelecido na Farmacopeia Americana (USP, 2009) (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados de resistência hidrolítica dos frascos de vidro estudados

Frasco de vidro (volume nominal / terminação)	Volume de ácido sulfúrico 0,01 mol/L por 10 g de vidro moído (mL) ¹		
	Média	Intervalo de variação	Coefficiente de variação (%)
4 mL/13 mm	0,5	0,4 – 0,6	12
13 mL/13 mm	0,4	0,3 – 0,4	15
7 mL/20 mm	0,8	0,8 – 0,9	6

¹ Valores médios de três determinações.

Os resultados de têmpera real, variando entre 1 e 2 discos-padrão, indicaram que os frascos de vidro estudados apresentaram uma baixa intensidade de tensões residuais, sendo que essa condição não foi alterada pela presença das microfissuras superficiais (Tabela 3). Uma vez que o processo de recozimento das embalagens ocorre posteriormente à sua formação e ocorrência das microfissuras, é esperado que, caso alguma tensão residual ocorra na região próxima à formação das microfissuras, esta também seja atenuada durante o processo de recozimento da embalagem.

Tabela 3. Resultados de têmpera real dos frascos de vidro estudados

Frasco de vidro (volume nominal / termina�o)	Condi�o	T�mpera real (número de discos-padrão)		
		Média	Intervalo de varia�o	Coefficiente de varia�o (%)
4 mL/13 mm	Referência	1	1 – 2	0,4
	Com microfissura	1	1 – 2	0,3
13 mL/13 mm	Referência	1	1 – 2	0,4
	Com microfissura	1	1 – 2	0,5
7 mL/20 mm	Referência	2	1 – 2	0,5
	Com microfissura	2	1 – 2	0,4

¹ Valores médios de 20 determina es.

Integridade e propriedade de barreira   umidade dos sistemas de fechamento

A integridade dos sistemas de fechamento avaliados apresentou resultados de fluxo de gás hélio inferiores ao limite de detec o da técnica empregada, ou seja, inferiores a 1×10^{-10} mbar.L/s.

Com rela o aos resultados da taxa de transmissão ao vapor d'água, obteve-se resultado médio (em 10 determina es) inferior a 0,001 g água.embalagem⁻¹.dia⁻¹ a 38  C/90 % UR, correspondente ao limite de detec o do método analítico empregado, para os três frascos de vidro estudados.

Tais resultados indicam que o tipo de sistema de fechamento empregado nos frascos de vidro tipo I estudados apresenta elevada integridade e baixa taxa de transmissão ao vapor d'água, adequado   manuten o das propriedades e esterilidade do produto farmacêutico acondicionado.

Uma vez que os sistemas de fechamento não apresentaram problemas com rela o a vazamentos, e mesmo sendo os resultados de taxa de transmissão ao vapor d'água bastante reduzidos, pode-se dizer que, pelo fato de o vidro ser totalmente impermeável a gases e umidade, os resultados obtidos são decorrentes da permea o ocorrida através do sistema de fechamento empregado (tampa de borracha).

Identifica o e caracteriza o das microfissuras

Todos os frascos de vidro estudados apresentaram microfissuras superficiais decorrentes do próprio processo produtivo.

Do total de frascos de vidro de 4 mL/13 mm avaliados, 90% da incidência de microfissuras encontravam-se localizadas sobre a superfície de veda o, ou seja, na parte superior da termina o (Figura 4), e 10% encontravam-se localizadas abaixo do anel da termina o.



Figura 4. Microfissura localizada sobre a área de veda o da termina o do frasco de vidro tipo I de 4 mL/13 mm. Imagem obtida em estereomicroscópio, com aumento de imagem de 18 vezes.

No caso dos frascos de 13 mL/13 mm, observou-se que 70% das embalagens apresentaram microfissuras localizadas sobre e abaixo do anel da termina o (Figura 5) e o restante (30%) apresentou pequenas microfissuras localizadas na região do ombro e fundo.



Figura 5. Exemplo de microfissura localizada abaixo do anel da termina o do frasco de vidro tipo I de 13 mL/13 mm. Imagem obtida em estereomicroscópio, com aumento de imagem de 18 vezes.

Para os frascos de 7 mL/20 mm, observou-se que 99% das embalagens apresentaram grande quantidade de microfissuras, localizadas abaixo do anel da termina o (Figura 6), e apenas 1% apresentou microfissuras, localizadas na região do fundo.



Figura 6. Exemplo de microfissura localizada abaixo do anel da termina o do frasco de vidro tipo I de 7 mL/20 mm para produtos liofilizados. Imagem obtida em estereomicroscópio, com aumento de imagem de 18 vezes.

Através de microanálise obtida em sistema MEV/EDX, observou-se que a massa vítreas dos frascos de vidro tipo I analisados (em regiões que não apresentavam a forma o de microfissuras superficiais) apresentaram os elementos silício (Si), alumínio (Al) e cálcio (Ca) em quantidade majoritária e, em menor quantidade, os elementos sódio (Na), bário (Ba) e ferro (Fe), considerados elementos-traço por apresentarem percentual relativo inferior a 1% (Figuras 7a, 7b e 7c). Vale enfatizar que, embora o vidro tipo I apresente o óxido de boro (B₂O₃) em sua composi o, o elemento boro (B) não pôde ser detectado na microanálise, devido ao seu baixo poder de emissão de raios X.

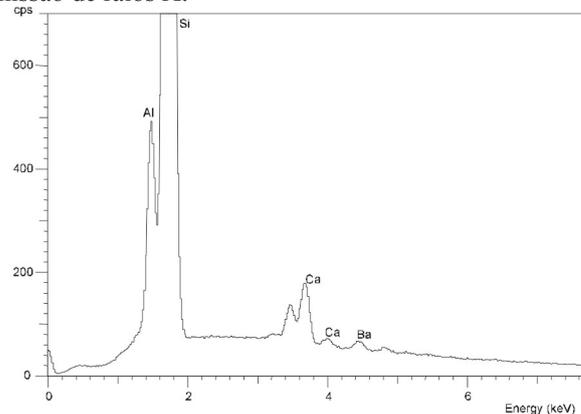


Figura 7a

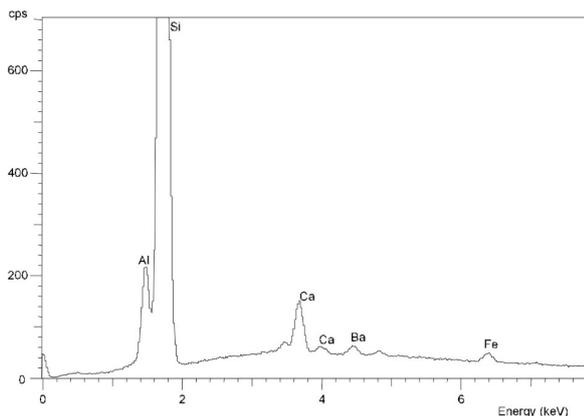


Figura 7b

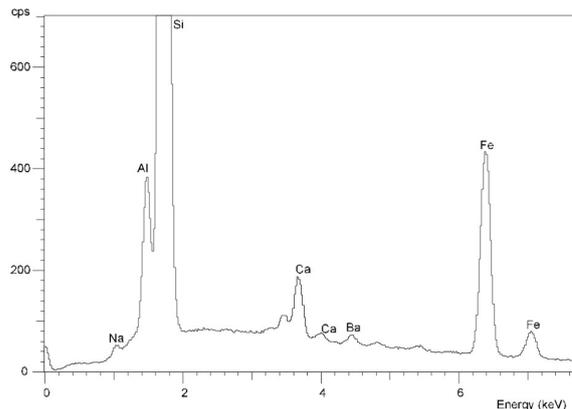


Figura 7f

Figura 7. Espectros de microanálise dos frascos de vidro tipo I obtidos em sistema MEV/EDX e operando com 20kV, aumento de 1000 vezes e distância de trabalho de 25mm; microanálises efetuadas sobre a massa vítrea dos frascos de 4 mL/13 mm (a), 13 mL/13 mm (b) e 7 mL/20 mm (c) e microanálises efetuadas sobre as microfissuras existentes nos frascos de 4 mL/13 mm (d), 13 mL/13 mm (e) e 7 mL/20 mm (f).

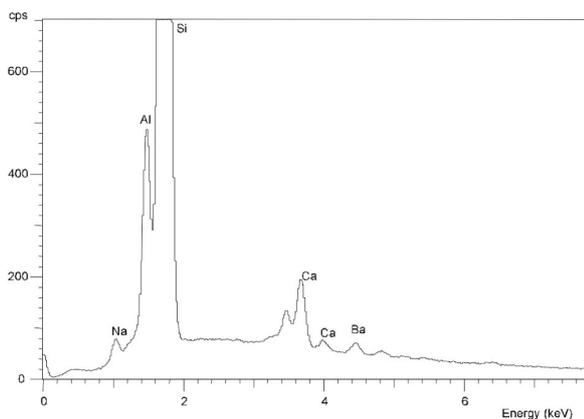


Figura 7c

Através de microanálise sobre as regiões dos frascos de vidro contendo as microfissuras, pode-se observar um aumento significativo no percentual relativo de ferro (Fe) em comparação à massa vítrea (Tabela 4 e Figuras 7d, 7e e 7f), especialmente no que se refere ao frasco de 7 mL/20 mm para produtos liofilizados. Para os frascos de 4 mL e 13 mL, observou-se também um ligeiro aumento no percentual relativo de cálcio (Ca) nas regiões das microfissuras.

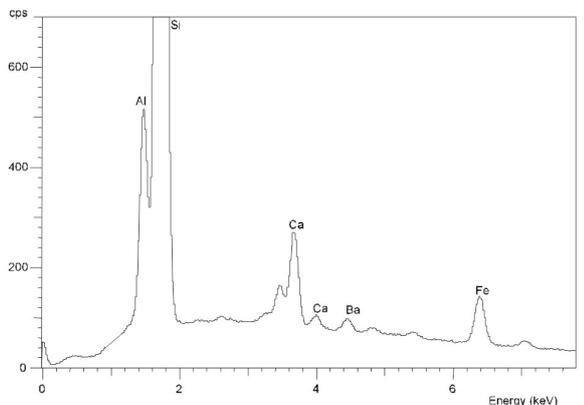


Figura 7d

Tabela 4. Microanálise semiquantitativa dos elementos Fe e Ca presentes nos frascos de vidro tipo I analisados

Frasco de vidro (volume nominal / terminação)	Elemento	Porcentagem semiquantitativa dos elementos presentes no frasco de vidro (%)	
		Sobre a massa vítrea	Sobre as microfissuras
4 mL/13 mm	Fe	0,3	1,6
	Ca	2,0	4,2
13 mL/13 mm	Fe	0,7	2,1
	Ca	2,9	3,7
7 mL/20 mm	Fe	0,2	12,1
	Ca	2,8	2,9

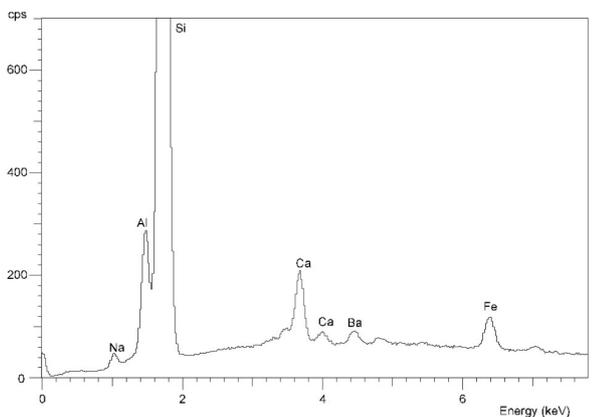


Figura 7e

Uma vez que a formação das microfissuras ocorre especialmente na região de formação da terminação do frasco de vidro, pode-se dizer que, provavelmente, o aumento da concentração de ferro em tais regiões seja decorrente do contato entre o vidro e o ferramental utilizado durante o processo produtivo da embalagem. Também é provável que o aquecimento local dessa região possa favorecer o deslocamento ou a migração pontual de alguns elementos do próprio vidro, o que justificaria o aumento da concentração de cálcio nas proximidades dessa região. Sendo assim, uma vez que uma alteração da composição química do vidro pode influenciar nas propriedades de dilatação térmica do vidro, é provável que uma pequena alteração da composição tenha contribuído para o aparecimento das microfissuras durante o resfriamento da embalagem no processo produtivo.

Verificação da ocorrência de alteração do produto após acondicionamento de produto em linha industrial e simulação de transporte

Observou-se um pequeno percentual de quebra das embalagens durante o processo de acondicionamento em linha que variou de 1 a 2% para os frascos referência e de 1 a 3% para os frascos de vidro contendo microfissuras superficiais, mesmo quando submetidos ao processo de liofilização. Em virtude da proximidade dos percentuais de quebra observados para os frascos referência e contendo microfissuras, pode-se dizer que não foi observada uma evidência de que a presença das microfissuras tenha contribuído para um aumento do índice de quebra dos frascos. As quebras das embalagens em linha, contudo, podem estar associadas especialmente aos ajustes efetuados no equipamento, em função da quantidade limitada de embalagens submetidas ao processo industrial de envase.

Para os três tipos de frascos referência estudados, ou seja, sem a presença de microfissuras superficiais, não foi observada a alteração do produto, seja após a etapa de quarentena, seja após a simulação de transporte das embalagens avaliadas, independentemente da condição de envase empregada (esterilização ou liofilização).

Para os frascos de vidro com capacidade de 4 mL e 13 mL (terminação 13 mm) e que apresentam microfissuras superficiais, também não foi constatada a ocorrência de alteração/contaminação do meio de cultura, seja após a etapa de quarentena dos produtos, seja após a etapa de simulação de transporte.

No caso dos frascos de vidro com capacidade de 7 mL/20 mm, foi observada a ocorrência de alteração do meio de cultura de duas unidades de frascos com microfissuras, correspondente a 1% do total de frascos (200 unidades) submetidos ao processo de liofilização após a etapa de quarentena do produto. As demais unidades de frascos submetidos à etapa de simulação de transporte não apresentaram alteração do meio de cultura.

A ausência de contaminação do produto acondicionado nos frascos de 4 e 13 mL (terminação 13 mm) é um indicativo de que as microfissuras superficiais existentes nessas embalagens não são críticas, pois não promoveram uma alteração da característica de integridade e proteção ao produto acondicionado. Entretanto, sob tensão, pequenas microfissuras existentes nas embalagens de vidro podem atingir uma dimensão crítica o suficiente para promover a fratura da embalagem de vidro (Grueninger, 2008).

No presente estudo, verificou-se que as solicitações mecânicas impostas aos frascos de vidro durante o processo de acondicionamento não foram suficientemente intensas para promover a quebra das embalagens em linha, porém podem ser críticas o suficiente para influenciar na característica de integridade da embalagem, especialmente quando submetidas ao processo de liofilização, devido às condições severas a que as embalagens são impostas durante esse tipo de processamento.

Pode-se observar que, após a etapa de simulação de transporte, não houve uma alteração da integridade das embalagens avaliadas, independentemente da condição de processamento em linha a que os frascos foram submetidos.

Influência das microfissuras no desempenho mecânico e térmico das embalagens

Para todos os frascos referência analisados, pode-se constatar que não houve uma alteração significativa nos resultados de resistência à carga vertical quando analisados na condição referência sem uso e após envase/simulação de transporte (Tabela 5), pois os resultados não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre si. Para ambas as condições, observou-se que o percentual de quebra por carga vertical na região do fundo foi superior à da região do ombro, independentemente da capacidade volumétrica / terminação do frasco de vidro.

TABELA 5. Resistência à carga vertical dos frascos de vidro tipo I analisados

Frasco de vidro (volume nominal / terminação)	Condição	Valor	Resistência à carga vertical ¹ (kgf)	Incidência de quebra por região (%)
4 mL/13 mm	Referência (sem uso)	Médio I.V. C.V. (%)	131 ^a 91 – 176 18	70 % Fundo 30 % Ombro
	Referência (após envase / transporte)	Médio I.V. C.V. (%)	122 ^a 68 – 168 18	65 % Fundo 35 % Ombro
	Com microfissura (após envase / transporte)	Médio I.V. C.V. (%)	145 ^b 99 – 228 25	30 % Fundo 70 % Ombro
13 mL/13 mm	Referência (sem uso)	Médio I.V. C.V. (%)	120 ^a 60 – 173 21	70 % Fundo 30 % Ombro
	Referência (após envase / transporte)	Médio I.V. C.V. (%)	121 ^a 58 – 172 22	75 % Fundo 25 % Ombro
	Com microfissura (após envase / transporte)	Médio I.V. C.V. (%)	125 ^a 51 – 167 20	40 % Fundo 60 % Ombro
7 mL/20 mm	Referência (sem uso)	Médio I.V. C.V. (%)	134 ^a 49 – 213 36	70 % Fundo 30 % Ombro
	Referência (após envase / transporte)	Médio I.V. C.V. (%)	146 ^a 55 – 226 41	65 % Fundo 35 % Ombro
	Com microfissura (após envase / transporte)	Médio I.V. C.V. (%)	149 ^a 58 – 208 28	25 % Fundo 75 % Ombro

¹ Resultados de 20 determinações - I.V. / C.V. (%) – Intervalo de Variação / Coeficiente de Variação. a,b – Valores médios acompanhados pela mesma letra, para um mesmo tipo de frasco de vidro, não apresentam diferença estatisticamente significativa pelo teste de Tukey (HSD - Honest Significant Difference) ao nível de erro de 5%.

Para os frascos de 4 mL com microfissuras, observaram-se resultados médios de resistência à carga vertical 19% acima do resultado obtido para o frasco referência, ambos analisados após acondicionamento em linha/simulação de transporte, evidenciando diferença estatística significativa. Os frascos de 13 e 7 mL com microfissura, embora tenham apresentado ligeiro aumento na resistência à carga vertical correspondente a 3% e 2%, respectivamente, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa em relação ao

desempenho do respectivo frasco referência analisado após acondicionamento em linha/simulação de transporte.

Para os frascos contendo microfissuras, observou-se, contudo, uma alteração na incidência de quebra, passando da região do fundo para a região do ombro. Assim, pode-se concluir que a presença das microfissuras, localizadas especialmente nas proximidades da região do ombro/terminação, favoreceu a maior incidência de quebra por carga vertical nessa região, independentemente do frasco de vidro ou da condição de processamento empregado. Não foi possível evidenciar, contudo, se a microfissura atuou como agente propagador de trinca durante a quebra por carga vertical, devido ao elevado grau de estilhaçamento da região.

Pode-se constatar ainda que os frascos de vidro referência (sem uso) apresentaram desempenhos com relação à resistência à carga vertical similares entre si, independentemente da capacidade volumétrica ou diâmetro da terminação. Assim, conclui-se que a capacidade volumétrica ou o diâmetro da terminação dos frascos de vidro não são parâmetros que influenciam de forma significativa o desempenho da embalagem sob carga vertical. Esse desempenho também foi observado por Davis & Kovac (1998), que concluíram que o raio de curvatura do fundo, assim como o formato da região do ombro, são fatores que influenciam na resistência à carga vertical de frascos de vidro tipo I.

Não foi constatada a ocorrência de quebra ou formação de microfissuras adicionais nos frascos de vidro tipo I submetidos ao ensaio de resistência ao choque térmico (sob o diferencial de temperatura de 120 °C), independentemente da capacidade volumétrica / terminação do frasco, seja quando analisado na condição referência ou com microfissura. A ausência de alteração da embalagem quando submetida a uma variação brusca de temperatura é decorrente da baixa intensidade de tensões residuais identificadas nas embalagens, mesmo quando apresenta microfissuras superficiais.

DISCUSSÃO

Pode-se constatar que a presença de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo I não promoveram uma alteração da intensidade de tensões residuais presentes nas embalagens em estudo.

As regiões contendo microfissuras apresentaram aumento significativo do percentual de Fe e, em alguns casos, também aumento do percentual de Ca em comparação ao observado para a massa vítrea (regiões sem microfissura), o que pode ter contribuído para a formação das microfissuras superficiais presentes nos frascos de vidro analisados. Assim, pode-se concluir que, além do contato do vidro com o ferramental durante o processo produtivo das embalagens estudadas, a intensidade da chama aplicada no local também favoreceu o aparecimento das microfissuras superficiais.

O sistema de fechamento empregado em frascos de vidro tipo I, constituído por rolha de borracha e anel de alumínio, demonstrou integridade e propriedade de barreira à umidade adequadas à manutenção da esterilidade do produto acondicionado.

A presença das microfissuras não favoreceu um aumento do índice de quebra dos frascos de vidro tipo I estudados após o processo de acondicionamento em linha industrial, pois foram observados percentuais reduzidos de quebra, tanto para os frascos referência quanto para os frascos contendo microfissuras, independentemente da condição de envase empregada (esterilização ou liofilização).

Não houve alteração da integridade ou alteração dos produtos acondicionados nos frascos de 4 mL e 13 mL (terminação 13 mm), referência ou com microfissura, submetidos ao processo de esterilização, seja após a etapa de acondicionamento em linha, seja após a etapa de simulação de transporte. Para os frascos de 7 mL/20 mm contendo microfissuras, contudo, foi constatada a alteração do meio de cultura de 1% do total de frascos submetidos ao processo de liofilização após o período de quarentena do produto e nenhuma alteração foi observada após a etapa de simulação de transporte.

Segundo Gruening (2008), as pequenas microfissuras existentes nas embalagens de vidro, sob tensão, podem atingir uma dimensão crítica o suficiente para promover a fratura da embalagem de vidro. Entretanto, de acordo com os resultados obtidos e uma vez que o sistema de fechamento demonstrou propriedades de barreira adequadas, pode-se dizer que a intensidade de sollicitação mecânica imposta às embalagens, especialmente quando submetidas ao processo de liofilização, pode ser um fator de contribuição para a propagação da microfissura e, como consequência, influenciar na perda de esterilidade do produto. Durante a etapa de simulação de transporte, contudo, a sollicitação mecânica imposta às embalagens não apresentou intensidade suficiente para alterar a integridade do sistema de embalagem estudado.

Pode-se concluir que a capacidade volumétrica e o diâmetro da terminação dos frascos de vidro tipo I não influenciam de forma significativa no desempenho da embalagem sob carga vertical, o que coincide com os dados apresentados por Davis & Kovac (1998), em que o raio de curvatura do fundo, assim como o formato da região do ombro, é o principal fator que influencia na resistência à carga vertical deste tipo de embalagem. Sob carga vertical, no entanto, a presença de microfissuras, localizadas especialmente nas proximidades da região do ombro/terminação, favoreceu a maior incidência de quebra nessa região, independentemente do frasco de vidro ou da condição de processamento empregada. A baixa intensidade de tensões residuais nas embalagens, mesmo quando apresentam microfissuras superficiais, favoreceu a não alteração do desempenho da embalagem com relação à resistência ao choque térmico (sob o diferencial de temperatura de 120 °C), independentemente da capacidade volumétrica / terminação do frasco.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fapesp - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - pelo apoio financeiro concedido ao desenvolvimento do estudo.

ABSTRACT

Assessment of the influence of microcracks in type I glass vials for pharmaceutical products

The objective of this study was to ascertain the influence of microcracks on the maintenance of sterility and mechanical performance of type 1 (i.e. borosilicate) glass vials, of 4 mL and 13 mL (neck 13 mm) for sterile pharmaceutical products and 7 mL (neck 20 mm) for freeze-dried products, after in-line filling and transport simulation. Microcracks in type I glass vials can be formed by contact between the glass and metal tools, when variations in the flame temperature occur during manufacturing. It was found that the residual stress in the glass vials is not altered by the presence of microcracks and that the closure systems are secure and have adequate moisture barrier properties. Even with surface microcracking, the sterility of the simulated product in the vials (4 mL and 13 mL) was maintained after the in-line filling and transport simulation; for the 7 mL glass vial, microcracks may have contributed to the loss of sterility of 1% of the products after freeze-drying. A higher incidence of breakage in the region of the shoulder and neck of the glass vials under vertical load was observed in the presence of microcracks. The mechanical and thermal performance of the glass vials, however, was not impaired by the presence of microcracks.

Keywords: Type I glass vials. Pharmaceutical products. Surface microcracks.

REFERÊNCIAS

- Annealing and tempering. In: Tooley FV. The handbook of glass manufacture. 3rd. ed. New York: Ashlee Publishing; 1984. 801 p.
- ASTM. American Society for Testing and Materials. C148-00: standard test methods for polariscopic examination of glass containers. Philadelphia; 2000. 3 p.
- ASTM. American Society for Testing and Materials. C 162-05 (Reapproved 2010): Standard terminology of glass and glass products. Philadelphia; 2005. 14 p.
- ASTM. American Society for Testing and Materials. D 4728-06: standard test method for random vibration testing of shipping containers. Philadelphia; 2006. 7 p.
- ASTM. American Society for Testing and Materials. D 4279-95 (Reapproved 2009): standard test methods for water vapor transmission of shipping containers-constant and cycle methods. Philadelphia; 2009. 4 p.
- ASTM. American Society for Testing and Materials. E 499-95 (Reapproved 2006): standard test methods for leaks using the mass spectrometer leak detector in the detector probe mode. Philadelphia; 1995. 6 p.
- Davis MW, Kovac MJ. Stress analysis and strength testing of pharmaceutical glass containers. In: 98th Proceedings of the Pharmaceutical Packaging meeting, Atlantic City, NJ, March 3-4, 1998. 23 p.
- Dean DA, Evans ER, Hall IH, editors. Pharmaceutical packaging technology. London: Taylor and Francis; 2000. 635 p.
- Grueninger P. El vidrio en el proceso de liofilización. In: 3rd Schott Pharma Symposium, 2008, Itupeva. Anais... Itupeva: Schott Brasil; 2008. 33 p.
- IRAM. Instituto Argentino de Racionalización de Materiales. 9071-1: frascos ampolla de vidrio elaborados a partir de tubos para preparaciones medicinales. Buenos Aires, 1995. 14 p.
- Jaime SBM, Dantas FBH, Alves RMV, Oliveira LM, Queiroz GC, Bordin MR, Garcia AE. Embalagens de vidro para produtos farmacêuticos e veterinários: tipos de vidro, características, propriedades e avaliação da qualidade. Campinas: CETEA/ITAL; 2003. 193 p. (ICD).
- Jenkins WA, Osborn KR. Packaging drugs and pharmaceuticals. Basel: Technomic Publishing Company; 1993. 353 p.
- Jiang G et al. Mechanistic studies of glass vial breakage for frozen formulations. I. vial breakage caused by crystallizable excipient mannitol. PDA J Pharm Sci Technol. 2007; 61(6):441-51.
- Lockhart H, Paine FA. Packaging of pharmaceuticals and healthcare Products. London: Blackie Academic & Professional; 1996. 211 p.
- Ortiz SA. Ampolas e frascos de vidro tipo I para produtos de uso parenteral. Informativo CETEA, Campinas, 1998; 10(3):6.
- Sarantópoulos CIGL, Coltro L, Padula M, Alves RMV. Propriedades de barreira. In: Oliveira LM, Queiroz GC, Org. Embalagens plásticas rígidas: principais polímeros e avaliação da qualidade. Campinas: CETEA/ITAL; 2008. p.215-53.
- Statsoft INC. Statistica for Windows, versão 5.0. Statsoft: Tulsa, USA, 1995. Computer program manual.
- USP. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia . USP 32; NF 27. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2009. part 660, 11 p. Containers - Glass.