



Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz

Alves, R.M.V.^{1*}; Jaime, S.B.M.¹; Gonçalves, M.P.¹; Suzuki, P.W.¹

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

Recebido 30/07/2008 - Aceito 03/11/2008

RESUMO

A estabilidade de produtos farmacêuticos fotossensíveis é afetada pela luz, que catalisa reações de degradação. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência de diferentes resinas, coloração, espessura e presença de absorvedores de radiação ultravioleta (UV) como promotores de barreira à luz em embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos. A Farmacopéia Americana estabelece limites entre 10 e 25% de transmissão de luz entre 290 e 450 nm para embalagens de medicamentos. Nenhum dos frascos sem coloração mostrou-se adequado, sendo aqueles que apresentaram menor transmissão foram o de vidro e o de politereftalato de etileno (PET), até 350 nm, e o de polietileno de baixa densidade (PEBD) no restante do espectro. A amostra de polipropileno (PP) apresentou a maior taxa de transmissão até 300 nm, ficando próxima das demais amostras a partir daí. No frasco de PET cristal com absorvedor de radiação UV, observou-se redução significativa nas transmitâncias até 350 nm, chegando à mesma percentagem que o PET sem absorvedor acima deste comprimento de onda. As amostras de PET âmbar, verde e branco apresentaram a melhor barreira à luz dentre os frascos de PET coloridos. As chapas de policloreto de vinila (PVC) apresentaram-se similares às de PET (tanto cristal quanto coloridas), sendo que as chapas de policloreto de vinila / policloreto de vinilideno (PVC/PVdC) e policloreto de vinila / policlorotrifluoretileno (PVC/Aclar) apresentaram transmissão similar à do PVC com absorvedor de UV. A embalagem de PP azul apresentou maior barreira que o PP natural, mas não é adequada segundo a Farmacopéia. A espessura se mostrou diretamente proporcional à barreira, tanto nas embalagens de PET quanto nas de vidro.

Palavras-chave: embalagens plásticas e de vidro; produtos farmacêuticos; barreira à luz.

INTRODUÇÃO

A energia radiante de fontes luminosas naturais ou artificiais, seja ultravioleta (UV) ou visível, é capaz de afetar a estabilidade de produtos fotossensíveis, uma vez que pode iniciar e acelerar reações de degradação fotoquímica. Tais reações alteram as características intrínsecas do produto através do aumento dos níveis energéticos dos compostos, formando produtos altamente oxidantes, como radicais livres e íons, que podem levar à alteração do princípio ativo do medicamento e diminuir a eficiência com relação à cura (Lockhart & Paine, 1996).

A fotossensibilidade dos medicamentos depende em grande parte de fatores intrínsecos do próprio produto, sendo particularmente importante a composição do medicamento, seja com relação ao princípio ativo ou ao tipo de excipiente empregado. Dentre estes fatores, destacam-se a concentração, polaridade e reatividade do princípio ativo, tipo de solvente utilizado, composição de aditivos e surfactantes, o pH do meio, a concentração de oxigênio dissolvido, a composição de sais e íons metálicos, a solubilidade, a viscosidade, no caso de medicamentos líquidos, o tamanho e forma das partículas, no caso de medicamentos sólidos, e a cor da formulação (Tennesen, 2002).

Tais fatores têm influência tanto na ocorrência de reações quanto na velocidade das mesmas. Em muitos casos, a velocidade de degradação depende grandemente da presença de metais. Neste caso, agentes quelantes e antioxidantes podem ser usados nas formulações, sendo os bissulfitos e o ácido etilendiaminotetracético (EDTA) os agentes mais utilizados em formulações aquosas (Tennesen, 2002).

Em alguns casos, a instabilidade de um medicamento é perceptível por alterações na cor, odor, sabor e viscosidade do produto. Por outro lado, algumas alterações químicas não são tão evidentes e podem ser confirmadas somente através de análises químicas.

Em decorrência disso, estudos de fotoestabilidade dos produtos são exigidos pela ANVISA para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos (Brasil, 2008a; 2008b). No guia de fotoestabilidade da ANVISA está

descrito o procedimento para exposição dos medicamentos em sua embalagem primária, dentro de câmara isolada com controle de ventilação, temperatura e incidência luminosa de 1,2 milhões de lux.hora, integrados à energia da radiação UV próxima de não menos que 200 watt.horas/m² (Brasil, 2008a). Para tanto, uma das opções é utilizar câmaras com lâmpada branca fluorescente combinada à lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320 nm e 400 nm, e emissão máxima de energia entre 350 nm e 370 nm. A Figura 1 apresenta espectros de lâmpadas fluorescentes UV e de xenônio, bem como o espectro de luz solar (Ciba, 2008).

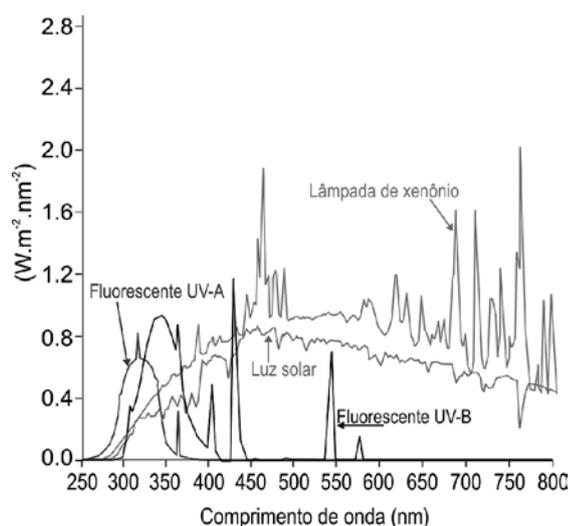


Figura 1. Espectros de emissão de diferentes lâmpadas e luz solar (Ciba, 2008).

O espectro de emissão da radiação solar abrange a faixa de 300 a 800 nm (Figura 1). Dentro desta faixa, a luz visível abrange comprimentos de onda de 380 a 780 nm. A radiação ultravioleta (UV) possui comprimentos de onda de 200 a 380 nm (Silverstein et al., 1987), sendo classificado como UV-B de 280 a 315 nm e UVA-A de 315 a 380 nm (Gugumus, 2001).

Os espectros de emissão das diferentes lâmpadas fluorescentes comerciais existentes no mercado, às quais os produtos podem ser expostos, variam nesta faixa de comprimento de onda, dependendo do tipo de lâmpada (Figura 2). Observa-se na Figura 2 que a lâmpada fluorescente amarela é a que tem menor emissão na região abaixo de 450 nm. Por outro lado, as lâmpadas branca e luz do dia são as que apresentam maior emissão nessa região (Bosset et al., 1994).

Embora os comprimentos de onda correspondentes à radiação ultravioleta sejam relativamente baixos – de 200 a 380 nm –, a radiação emitida nessa região tem maior energia que aquela emitida no espectro visível, entre 380 e 780 nm, pois a energia é diretamente proporcional à frequência e inversamente proporcional ao comprimento de onda da radiação (Silverstein et al., 1987). Desse modo, a radiação UV possui maior energia e induz a uma maior taxa

oxidação comparativamente à luz visível, o que justifica, o fato da radiação UV ser a responsável pela maioria das degradações fotoquímicas.

Nas embalagens plásticas são frequentemente utilizados aditivos que atuam como estabilizadores contra radiação UV, com o objetivo de prevenir a fotodegradação causada pela luz solar e pela radiação UV artificial. Os estabilizadores contra radiação UV são classificados como aditivos de antienvhecimento e podem estabilizar a radiação UV que incide na embalagem e nos produtos, evitando a degradação de ambos.

O mecanismo de ação desses aditivos é a absorção da energia, impedindo a fotossensibilização do polímero. Os absorvedores de radiação UV (hidroxibenzotriazóis e hidroxibenzofenonas), por exemplo, absorvem a radiação UV dissipando-a posteriormente na forma de calor. Substâncias que decompõem hidroperóxidos em produtos estáveis sem radicais livres, supressores de cromóforos excitados e bloqueadores de radicais livres, como é o caso das aminas estericamente impedidas (*HALS - Hindered Amine Light Stabilizers*), também são usados como estabilizantes contra radiação UV em material polimérico (Gugumus, 2001).

Os bloqueadores são amplamente utilizados em poliolefinas (PE e PP), devido à eficiência de seu desempenho (Gugumus, 2001). Normalmente, os benzotriazóis são adicionados à resina sob a forma de *masterbatch* e apresentam baixa concentração na embalagem final.

A pigmentação da embalagem plástica também interfere de forma significativa nas propriedades de barreira à luz.

A cor é uma percepção individual que é estimulada pela luz recebida pelos olhos. Os compostos que conferem cor a embalagens plásticas podem ser divididos em duas classes: pigmentos e corantes. Suas principais propriedades, que definem a aplicação mais adequada para cada polímero/embalagem, são: força da cor, poder de recobrimento, transparência, resistência à luz, resistência às condições climáticas, estabilidade ao calor, migração, dispersibilidade, e facilidade de incorporação (Scherrer, 2001).

Os pigmentos são compostos praticamente insolúveis, podendo ser orgânicos ou inorgânicos, coloridos, brancos ou pretos. São materiais sólidos constituídos de partículas, que absorvem e dispersam a luz. Os pigmentos inorgânicos têm sido substituídos pelos orgânicos, pois estes são livres de metais pesados (Sykes, 2001).

Pigmentos inorgânicos são particularmente utilizados quando se requer opacidade, alto poder de recobrimento, resistência à luz e às condições climáticas e estabilidade a altas temperaturas de processo. Porém, sua utilização é restrita, visto que a maioria apresenta algum tipo de incompatibilidade em meio ácido, básico ou salino. Além disso, a variedade de pigmentos inorgânicos existentes é escassa, o que limita a gama de tonalidades providas pelos mesmos (Herbst & Hunger, 1997).

Os pigmentos orgânicos, por outro lado, são

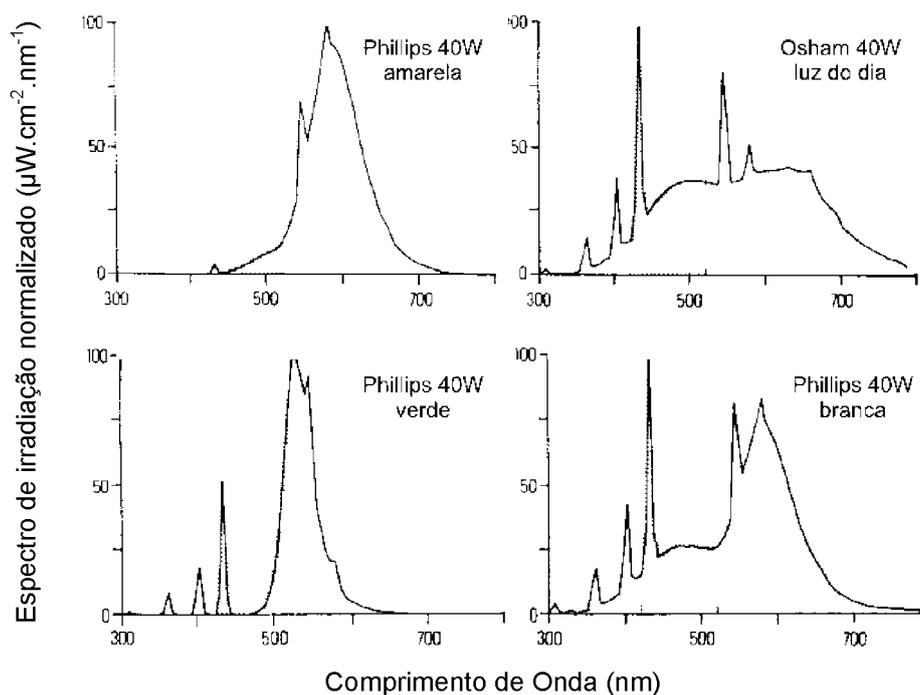


Figura 2. Espectros de emissão de diferentes lâmpadas fluorescentes comerciais (Bosset et al., 1994).

menos resistentes a altas temperaturas, apresentam menos restrições quanto ao meio de aplicação e possuem grande variedade de tonalidades disponíveis. Estes são usados em aplicações que requerem transparência e alta resistência da coloração, especialmente em embalagens plásticas de parede fina (Herbst & Hunger, 1997).

Já os corantes, apesar de possuírem estrutura química semelhante à dos pigmentos, são solúveis em seu meio de aplicação, não apresentando partículas visíveis e, portanto, mantém a transparência do polímero em que são adicionados (Scherrer, 2001).

Nas embalagens de vidro, a cor é decorrente de adição de pigmentos inorgânicos, que são incorporados à massa de vidro para proporcionar as mais diversas colorações. O vidro de cor âmbar, coloração usualmente empregada no segmento de frascos de vidro para produtos farmacêuticos, é obtido pela combinação dos elementos ferro (Fe) e enxofre (S) em fornos com atmosfera fortemente redutora, obtida usualmente pela adição de compostos contendo carbono (carvão vegetal ou coque de petróleo). Para obtenção do vidro transparente (*flint*), entretanto, são utilizados agentes descolorantes, uma vez que dependendo da pureza da matéria-prima utilizada na fabricação do vidro, poderá ser favorecida a obtenção de um vidro com tonalidade amarelo-esverdeada, característica da presença do óxido de ferro como impureza na matéria-prima. Para minimizar esse efeito, são adicionados ao vidro agentes descolorantes que “mascaram” o efeito da cor amarelo-esverdeada do ferro. Os elementos descolorantes mais utilizados são o selênio (Se) combinado ao óxido de cobalto (Co_2O_3) e o processo consiste em sobrepor as cores complementares

à coloração indesejável. Nesse caso, o selênio promove uma cor vermelha, enquanto o cobalto introduz uma cor azul que, associada à coloração amarelo-esverdeada, leva à percepção de um tom acinzentado ao vidro transparente que, para o olho humano representa ausência de coloração (Jaime et al., 2003).

O vidro transparente oferece total barreira à luz na faixa do comprimento de onda dos raios ultravioleta até 320 nm. A partir desse comprimento de onda, o vidro transparente apresenta alto percentual de transmissão de luz. Para a obtenção de melhores propriedades de barreira das embalagens de vidro à radiação acima de 320 nm, são portanto adicionados pigmentos para conferir coloração ao vidro.

Outro fator que influencia as propriedades de barreira à luz de embalagens de vidro é a espessura da parede da embalagem. Paredes mais espessas absorvem maior quantidade de luz, devido à maior densidade ótica e, portanto, menor será a transmissão de luz (De Waal, 1984). Assim, a transmissão de luz no vidro é dependente da coloração e da espessura de parede da embalagem.

O objetivo deste estudo foi efetuar a caracterização da transmissão de luz em embalagens plásticas e de vidro utilizadas no acondicionamento de produtos farmacêuticos, de forma a disponibilizar informações técnicas sobre as características de barreira à luz dos diversos materiais empregados nesse segmento. Esse dados poderão ser ainda utilizados para uma seleção preliminar da embalagem a ser empregada no acondicionamento de determinado produto farmacêutico fotossensível, anteriormente aos estudos de estabilidade exigidos na legislação brasileira.

Tabela 1 - Embalagens plásticas e de vidro, na forma de frasco, avaliadas

Material	Característica / coloração	Massa (g)	Capacidade volumétrica nominal (mL)	Espessura do corpo-de-prova (mm)		
				Média	Mínimo – Máximo	
PP	Natural	5,1	20	1,10	1,00 – 1,18	
	Azul	5,1	20	1,10	0,98 – 1,25	
PEBD	Natural	5,2	20	1,27	1,16 – 1,38	
PET	Cristal	7,1	15	0,66	0,49 – 0,73	
	Cristal com UV	7,1	20	0,79	0,66 – 0,89	
	Vermelho	6,1	15	0,63	0,54 – 0,72	
	Âmbar 1	6,7	20	0,73	0,61 – 0,86	
	Verde	7,0	20	0,83	0,69 – 0,95	
	Azul 1	7,2	20	0,76	0,64 – 0,95	
	Azul 2	4,8	10	0,46	0,39 – 0,57	
	Branco	6,9	20	0,74	0,54 – 1,04	
	Âmbar 2 (0,66 mm)	7,1	20	0,65	0,58 – 0,75	
	Âmbar 3 (0,72 mm)	8,7	30	0,72	0,61 – 0,86	
	Âmbar 4 (0,83 mm)	12,1	60	0,83	0,80 – 0,86	
	Âmbar 5 (0,64 mm)	14,8	120	0,64	0,42 – 0,87	
	Vidro ¹	Transparente (60 mL VIC 23)	53,3	60	1,4	1,3 – 1,8
		Âmbar 1 (60 mL VIC 23)	52,7	60	1,3	1,2 – 1,7
		Âmbar 2 (120 mL GPI-400-24)	79,0	120	1,8	1,4 – 1,7
Âmbar 3 (200 mL GPI-400-24)		135,3	200	2,1	1,9 – 2,3	
Âmbar 4 (500 mL GPI-2700-24)		271,0	500	2,3	2,1 – 2,6	

1 – Foram apresentadas as nomenclaturas dos frascos de vidro analisados, conforme estabelecido na norma ABNT NBR 11819 (2004).

Tabela 2 - Embalagens plásticas na forma de chapa avaliadas

Material	Característica/ coloração	Espessura do corpo-de-prova (mm)	
		Média	Mínimo-Máximo
PVC cristal	Natural	0,25	0,25 – 0,25
PVC/PVdC	Natural	0,28	0,27 – 0,28
PVC/Aclar	Natural	0,23	0,21 – 0,26
PVC	Laranja	0,26	0,26 – 0,26
PVC	Marrom	0,24	0,23 – 0,24
PVC	Verde	0,24	0,24 – 0,25
PVC	Branco	0,25	0,24 – 0,25

MATERIAL E MÉTODOS

Material

No presente estudo foram avaliadas embalagens plásticas e de vidro na forma de frasco produzidas com os seguintes materiais: polipropileno (PP), polietileno de baixa densidade (PEBD), politereftalato de etileno (PET) e vidro sodo-cálcico (Tabela 1). Foram avaliadas também embalagens plásticas na forma de chapas, usadas anteriormente à termoformação das cavidades do blister empregado na comercialização de medicamentos em cápsulas produzidas com os seguintes materiais: policloreto de vinila (PVC), policloreto de vinila / policloreto de vinilideno (PVC/PVdC), policloreto de vinila / policlorotrifluoretileno (PVC/Aclar) (Tabela 2).

Metodologia

As embalagens plásticas, de vidro e as chapas foram avaliadas com relação à transmissão de luz total, ou transmitância (%T) – definida como a porcentagem total de luz incidente que é transmitida através do material – conforme metodologia apresentada na Farmacopéia Americana (The United States Pharmacopoeia, 2008) e na norma ASTM D1003-07 (2007).

A percentagem de transmissão de luz foi determinada empregando-se um espectrofotômetro UV-Visível da marca Analytik Jena, modelo Specord 210, equipado com detector de esfera integrada, na faixa de 200 a 800 nm, com velocidade de varredura de 120 nm/min.

Inicialmente foi avaliado o efeito do material nas características de transmissão de luz da embalagem. Em seguida, o efeito da coloração do material e da espessura do corpo de prova nas características de transmissão de luz da embalagem também foi avaliado.

RESULTADOS

Efeito do material e do uso de absorvedor UV na transmissão de luz

Embalagens na forma de frasco

Os frascos de PP e PEBD sem pigmentação analisados apresentam estruturas semi-cristalinas e, portanto, são classificados como translúcidos. Mesmo assim, ambos apresentaram percentual de transmissão de luz superior aos demais frascos transparentes nos comprimentos de onda inferiores a 300 nm (Figura 3). Comparando ainda o PP e PEBD, observou-se maior transmissão de luz no PP, o que indica melhor visualização do produto acondicionado nesta embalagem (Coltro & Borghetti, 2007). Para comprimentos entre 300 e 450 nm, a amostra de PEBD apresentou percentual de transmissão de até 70%, enquanto o PP apresentou transmissão de até 80%.

O frasco de PET cristal apresentou percentual de transmissão de luz nula para os comprimentos de onda inferiores a 300 nm. Acima de 300 nm, o frasco de PET cristal foi o que apresentou menor barreira à luz, com valores próximos de 90% de transmitância na faixa correspondente ao espectro da luz visível. Esse desempenho é devido à estrutura amorfa desse tipo de resina e que permite que o material apresente elevada transparência.

O PET cristal com aditivo absorvedor de radiação UV promove proteção com relação à incidência de luz em comprimentos de onda abaixo de 370 nm e acima dessa faixa, observa-se comportamento similar ao PET cristal não aditivado.

O vidro transparente apresentou percentual transmissão de luz cerca de 10% para comprimentos de onda em torno de 300 nm e, para valores acima dessa faixa, o vidro apresentou transmissão de luz em torno de 80%, o que se deve a sua estrutura amorfa e elevada transparência.

A Farmacopéia Americana determina que embalagens plásticas e de vidro, quando empregadas para o acondicionamento de produtos farmacêuticos fotossensíveis, devem apresentar uma transmitância de, no máximo, 12% e 10%, para embalagens com capacidade nominal de 20 mL ou \geq 50 mL, respectivamente, numa faixa de comprimento de onda entre 290 e 450 nm (The United States Pharmacopoeia, 2008).

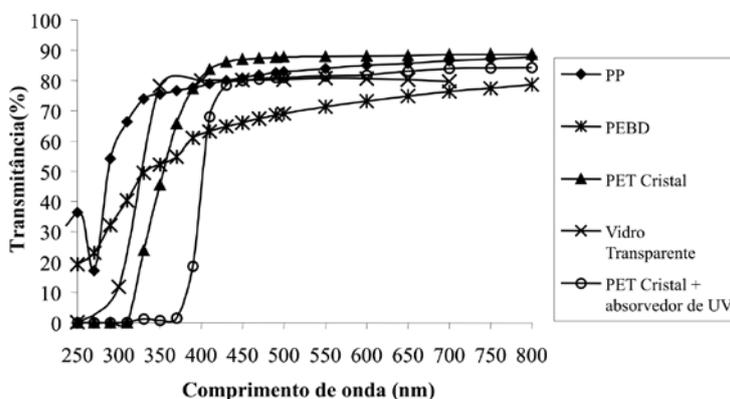


Figura 3. Espectros de transmissão de luz dos diferentes tipos de material de embalagem empregados no segmento farmacêutico.

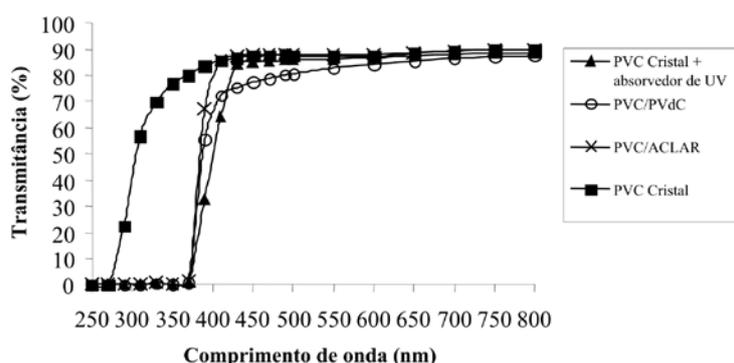


Figura 4. Espectros de transmissão de luz dos diferentes tipos de material de embalagem analisados na forma de chapa.

Com base nessa especificação, nenhuma das amostras apresentou requisitos suficientes para ser utilizada no acondicionamento de produtos farmacêuticos fotossensíveis.

Embalagens plásticas na forma chapa

O espectro de transmissão de luz das diferentes chapas, empregadas na termoformação das cavidades dos blister para medicamentos, são apresentados na Figura 4.

A chapa de PVC cristal é caracterizada por uma estrutura amorfa, o que lhe proporciona grande transparência e, conseqüentemente, alto percentual de transmissão de luz. O PVC cristal, quando formulado com aditivo absorvedor de UV, apresentou transmitância nula até 370 nm (Hancock, 1990).

As chapas de PVC laminadas com PVdC e ACLAR apresentaram transmitância similar ao PVC aditivado com absorvedor de radiação UV, o que se deve, provavelmente, às estruturas do PVdC $[-(\text{CH}_2-\text{CCl}_2)_n-]$ e do ACLAR $[-(\text{CF}_2-\text{CFCl})_n-]$. O PVdC apresenta um átomo de cloro a mais que o PVC $[-(\text{CH}_2-\text{CHCl})_n-]$, e o ACLAR apresenta três átomos de flúor a mais que o PVC (Belizario, 2006).

Uma vez que as chapas foram analisadas quanto ao percentual de transmissão de luz anteriormente ao processo de termoformação do blister, foi estimado que após sua termoformação, cada cavidade apresentaria um volume aproximado de 1 a 2 mL. Para embalagens com volumes correspondentes a 1 e 2 mL, a Farmacopéia Americana especifica uma transmitância de, no máximo, 25% e 20%, respectivamente, numa faixa de comprimento de onda entre 290 e 450 nm (The United States Pharmacopoeia, 2008). Tomando-se essa especificação como referência, observou-se que nenhuma das chapas mostrou-se adequada para o uso em produtos farmacêuticos fotossensíveis.

Efeito da coloração na transmissão de luz

Frascos de PET

Em embalagens de PET pigmentadas (Figuras 5a e 5b), existe diferença na percentagem de transmitância se for utilizado pigmento insolúvel na matéria prima, que deixa a embalagem mais opaca/translúcida, ou o uso de corante, que por ser compatível praticamente dissolve-se no PET e por isso obtêm-se embalagens com maior transmitância de luz.

O frasco de PET branco apresentou transmitância inferior a 30% em toda a faixa de 250 a 800 nm, e no máximo 12% entre 290 e 450 nm. Neste frasco foi utilizado apenas pigmento branco, o que o torna opaco.

Dentre os demais frascos pigmentados, o frasco PET vermelho apresentou a maior transmissão percentual de luz, tanto na faixa da radiação UV quanto na faixa da luz visível, desempenho bastante similar ao PET cristal. Nesta embalagem foi utilizado apenas corante, mantendo a transparência da resina.

O frasco de PET verde foi, dentre os pigmentados, o que apresentou melhor barreira à luz (a exceção da faixa entre 450 e 550 nm, onde o frasco âmbar apresentou menor transmitância). O pigmento verde consiste em uma mistura de pigmento orgânico azul (maior porcentagem) e corante amarelo (menor porcentagem). A presença do corante amarelo promove maior barreira à luz, mantendo certa translucidez, maior do que a obtida caso tivesse sido utilizado apenas o pigmento verde.

O frasco de PET âmbar também possuía apenas corante. Apesar disso, esta amostra apresentou baixa transmissão de luz, o que se deve ao efeito dessa cor sobre a luz visível. Em frascos de PET âmbar, a transmissão de luz até 370 nm depende da quantidade de corante utilizado e da espessura do frasco, o que será discutido na seqüência deste trabalho.

O frasco de PET azul 1 era colorido com mistura composta de 50% de corante e 50% de pigmento, o que proporcionou melhor barreira à luz do que o frasco de PET azul 2, que possuía apenas corante.

Entre os frascos de PET pigmentados, apenas o âmbar e o verde atendem aos requisitos da Farmacopéia.

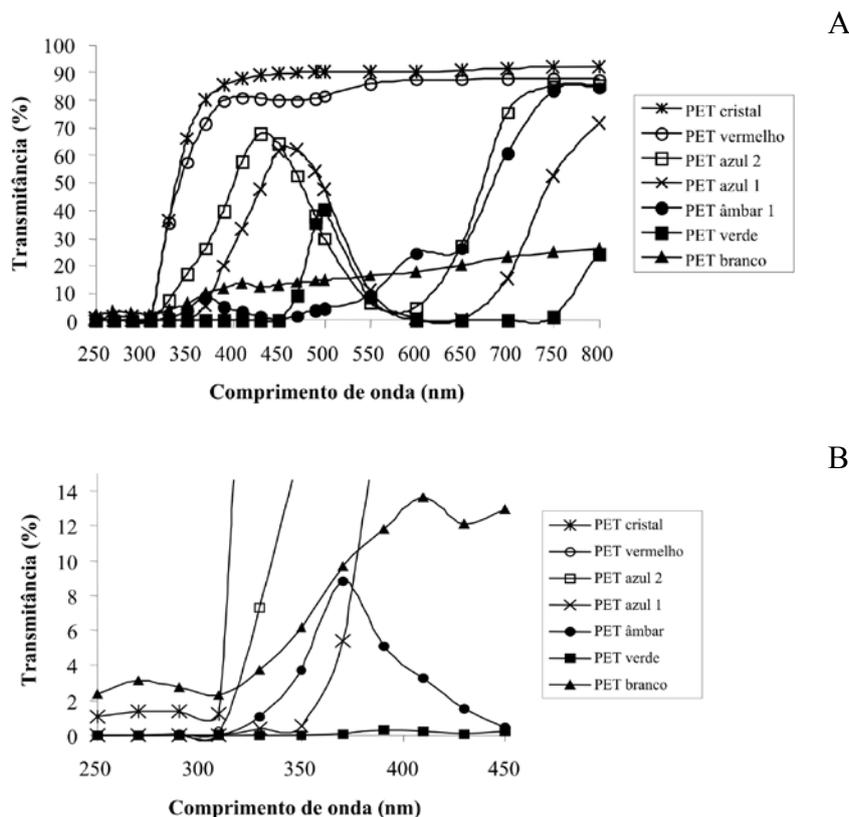


Figura 5. Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de PET pigmentados e avaliados na faixa do comprimento de onda de: (A) 250 a 800 nm e (B) 250 a 450 nm.

Frascos de PP

Embora translúcido, o frasco de PP natural (Figura 6) possui transmitância de até 80% entre 300 e 400 nm e, portanto, não é adequado para utilização no acondicionamento de medicamentos fotossensíveis.

Quando pigmentado, como por exemplo, o PP azul, a pigmentação aumenta a barreira à luz na faixa entre 300 e 400 nm. Para outros comprimentos de onda, a transmissão de luz de ambas as amostras é também elevada, não havendo a adequação da embalagem aos requisitos da Farmacopéia Americana. Sendo assim, ambas as amostras de PP são inadequadas para acondicionamento de produtos farmacêuticos fotossensíveis.

Chapas de PVC

A redução do percentual de transmissão de luz em chapas de PVC na faixa de 290 a 450 nm, conforme requisito da Farmacopéia Americana, somente é obtido com a pigmentação do material, conforme ilustra a Figura 7.

Observa-se que todas as chapas de PVC pigmentadas têm potencial para proteger produtos fotossensíveis conforme requisito da Farmacopéia Americana. Entretanto, seu emprego será ainda dependente da profundidade da cavidade do blister, necessária para acondicionar o

medicamento, visto que, com a redução de espessura decorrente da termoformação, será favorecido o aumento da percentagem de transmissão de luz do material.

Frascos de Vidro

Com base na Figura 8, pode-se observar que o vidro âmbar apresenta transmissão percentual de luz bastante inferior a 10% na faixa de comprimento de onda de 290 a 450 nm, atendendo aos requisitos da Farmacopéia Americana, o que o torna adequado para o uso no acondicionamento de medicamentos fotossensíveis.

O frasco de vidro transparente apresenta transmitância próxima de 90% para valores acima de 350 nm, não estando de acordo com os requisitos da Farmacopéia.

Efeito da espessura na transmissão de luz

Frascos PET âmbar

Pode-se observar que, mesmo pigmentados, nem todos os frascos PET âmbar (Figuras 9a e 9b) atenderam ao limite de transmissão de luz de 12 ou 10% para embalagens com capacidades de 20 ou ≥ 50 mL, respectivamente, para a faixa do comprimento de onda de 290 a 450 nm. Pode-se

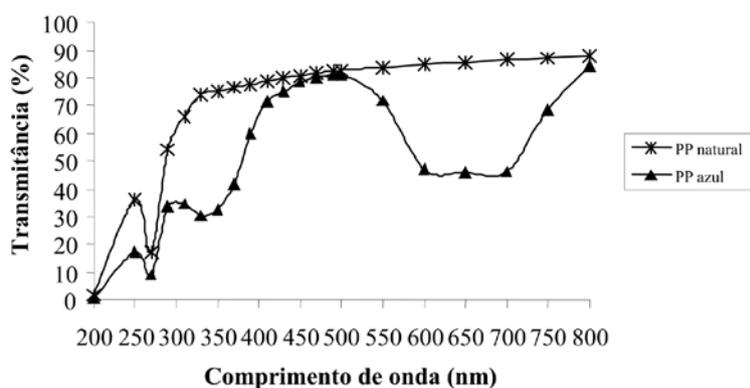
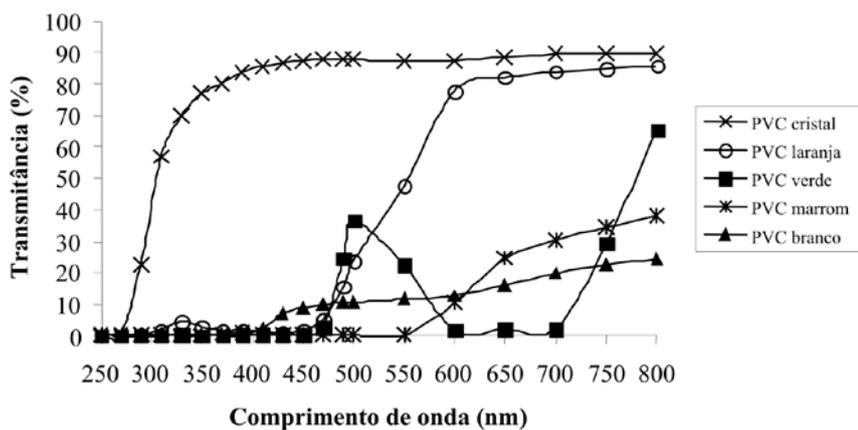
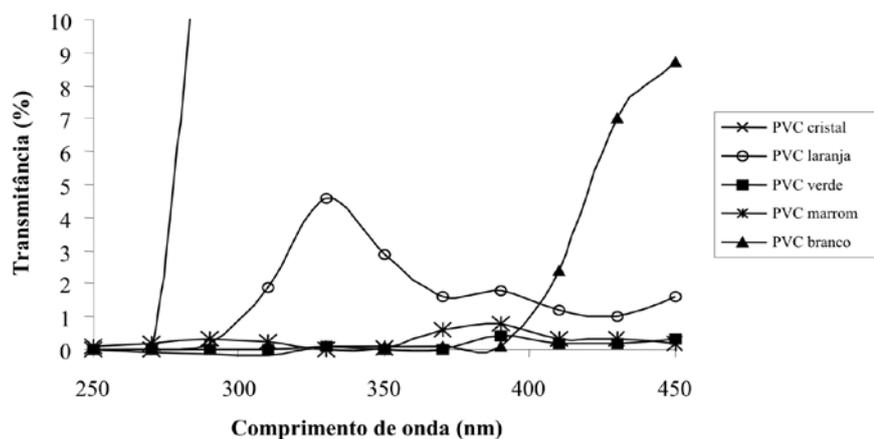


Figura 6. Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de PP translúcido e pigmentado de azul.



A



B

Figura 7. Espectros de transmissão de luz em amostras de chapas de PVC cristal e pigmentado na faixa do comprimento de onda de: (A) 250 a 800 nm e (B) 250 a 450 nm.

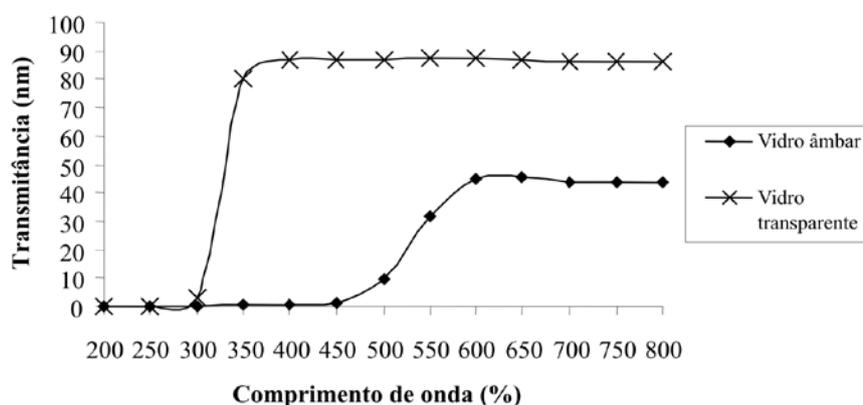
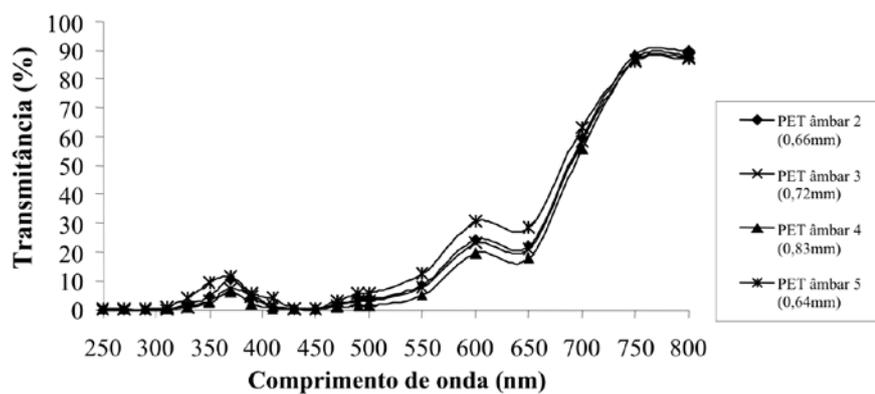


Figura 8. Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de vidro transparente e âmbar.

A



B

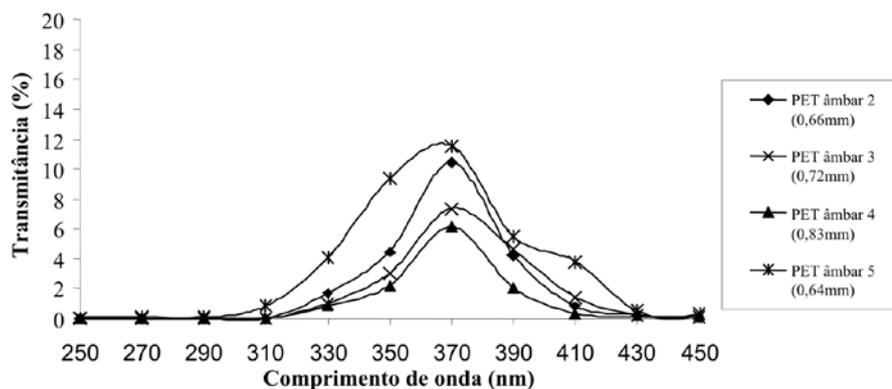


Figura 9. Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de PET âmbar na faixa do comprimento de onda de: (A) 250 a 800 nm e (B) 250 a 450 nm.

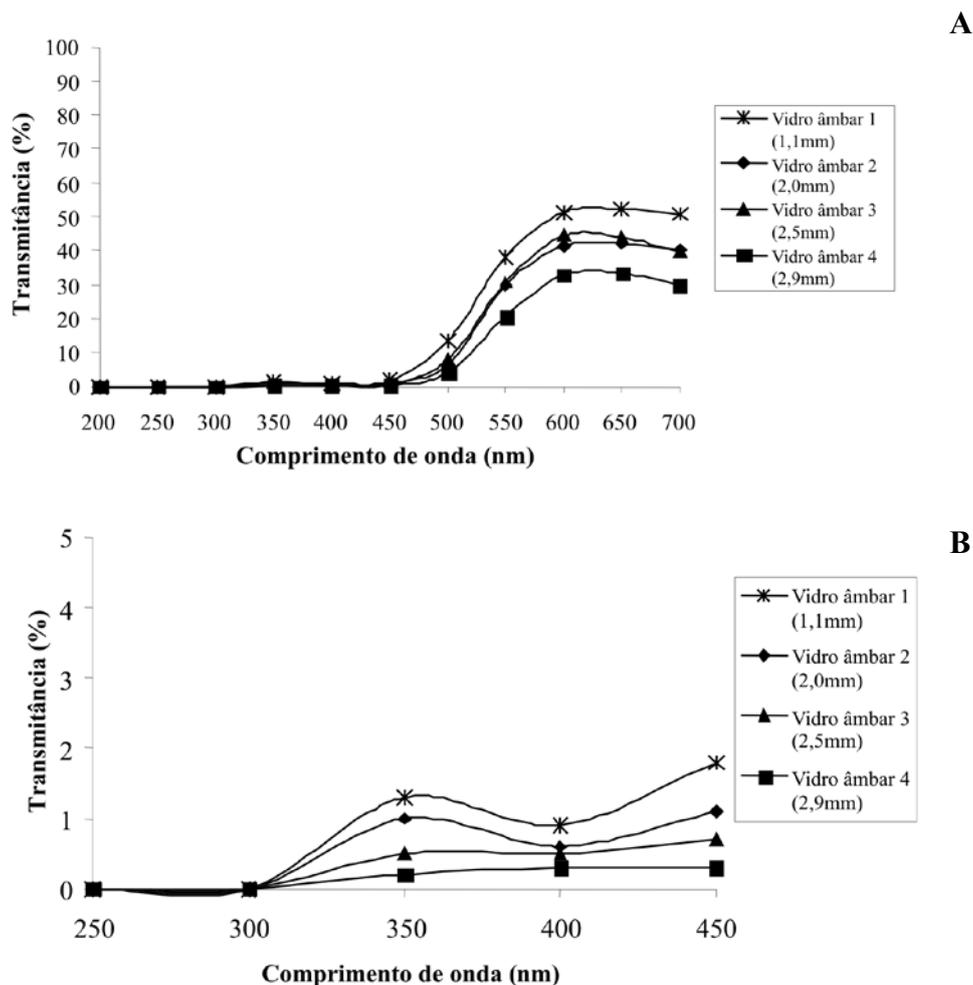


Figura 10. Espectros de transmissão de luz em amostras de frascos de vidro âmbar na faixa do comprimento de onda de: (A) 250 a 800 nm e (B) 250 a 450 nm.

observar ainda que esse desempenho encontra-se associado especialmente à variação de espessura do material, sendo observada maior transmissão de luz para espessuras do corpo-de-prova em torno de 0,6 mm. Portanto, para garantir que os frascos PET âmbar sejam adequados à utilização em medicamentos sensíveis à luz, deve-se controlar a espessura de parede de forma a atender aos requisitos da Farmacopéia Americana.

Assim, considerando-se que as amostras apresentam a mesma composição, é possível afirmar que a espessura possui grande influência na propriedade de barreira à luz do PET, pois quanto maior a espessura, menor é a porcentagem de transmissão de luz que atravessa o material.

Frascos de vidro âmbar

Independentemente da capacidade volumétrica do frasco de vidro analisado (Figura 10) e, conseqüentemente, da espessura do corpo de prova, observa-se que todas as amostras apresentaram porcentagem de transmissão de luz inferior a 4% na faixa do comprimento de onda de 290 a 450 nm, atendendo ao requisito estabelecido

na Farmacopéia Americana e se mostrando adequadas para o acondicionamento de produtos farmacêuticos fotossensíveis.

Para o vidro âmbar observa-se também grande influência da espessura de parede da embalagem no percentual de transmissão de luz emitido, sendo que quanto maior a espessura, menor a transmissão de luz e melhor a propriedade de barreira à luz da embalagem.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados obtidos no estudo, pode-se constatar que o Polipropileno – PP – e Polietileno de Baixa Densidade – PEBD – apesar de possuírem estruturas semicristalinas, o que lhes confere translucidez, não apresentam boas características de barreira à luz, mesmo com adição de pigmentação (observado na amostra de PP). Outros materiais de embalagem transparentes, de estrutura amorfa, a exemplo do PET cristal com ou sem absorvedor de radiação UV e o vidro transparente, também não apresentam propriedades suficientes e adequadas de barreira à luz ao

acondicionamento de produtos fotossensíveis.

Os materiais de embalagens avaliados na forma de chapa, anteriormente ao processo de termoformação das cavidades dos blister, apresentaram potencial para utilização em medicamentos fotossensíveis somente se pigmentados, tendo em vista que o tipo de estrutura empregada nas chapas apresentou pouca alteração das propriedades de barreira à luz do material. Deve-se ressaltar, entretanto, que o processo de termoformação irá promover uma redução de espessura do material e poderá favorecer o aumento da percentagem de transmissão de luz.

Com relação à coloração empregada em frascos PET, pode-se observar que nem todos os tipos de pigmentos/corantes analisados atenderam plenamente ao requisito da Farmacopéia Americana (The United States Pharmacopoeia, 2008) com relação à barreira à luz.

No caso da embalagem de vidro, somente o vidro âmbar atende ao requisito da Farmacopéia Americana (The United States Pharmacopoeia, 2008) com relação à barreira à luz, mesmo tendo sido verificado que uma menor espessura resulta em maior percentual de transmissão de luz.

Embalagens de PET âmbar também apresentam alteração com relação ao percentual de transmissão de luz em função da espessura. Dentre as amostras analisadas, foi verificado que uma espessura inferior a 0,6 mm apresenta percentual de transmissão de luz superior ao estabelecido na Farmacopéia Americana.

Com base no estudo realizado, pode-se observar que existem vários fatores que podem influenciar no desempenho da embalagem/material com relação à barreira à luz, e a sua avaliação preliminar poderá fornecer informações técnicas importantes com relação ao atendimento às especificações requeridas e a sua adequação para medicamentos fotossensíveis.

Ressalta-se ainda a importância no controle de qualidade do material de embalagem especialmente com relação à contaminação microbiana, visando o atendimento aos critérios estabelecidos na Resolução Brasileira (Fiorentino et al., 2008).

AGRADECIMENTOS

À Fapesp, pela concessão da bolsa de Iniciação Científica à bolsista Paula Wako Suzuki, que executou parte dos ensaios.

ABSTRACT

Plastic and glass packages for pharmaceutical products: evaluation of light barrier properties

The stability of photosensitive pharmaceutical products is affected by light, which catalyzes their degradation. The aim of this study was to assess the efficiency of various materials, colors, thickness and ultraviolet

(UV) absorbers as light-barrier enhancers in plastic and glass packaging for pharmaceutical products. The United States Pharmacopoeia (USP) stipulates a limit of 10 to 25% for the light transmission by drug packaging between 290 and 450 nm. None of the colorless samples complied with this specification. The lowest transmission rate was shown by polyethylene terephthalate (PET) and transparent glass packages, up to 350 nm, and by low density polyethylene (LDPE) over 350 nm, while polypropylene (PP) samples showed the highest transmission rate up to 300 nm, reaching about the same rate as other materials at higher wavelengths. PET bottles with UV absorbers showed significantly reduced transmission rates up to 350 nm, rising to the same rate as PET without absorbers at wavelengths higher than 350 nm. The amber, green, and white PET samples gave the best light protection among the colored bottles. Flat sheets of polyvinyl chloride (PVC) showed similar behavior to the PET samples (both colorless and colored). Polyvinyl chloride / polyvinylidene chloride (PVC/PVdC) and polyvinyl chloride / polychlorotrifluoroethylene (PVC/ACLAR) were similar to PVC with UV absorbers. Blue PP bottles were better barriers than colorless PP. However, blue PP does not satisfy the criteria of the USP. The thickness of the material was directly proportional to the light protection offered by both PET and glass packaging.

Keywords: plastic and glass packages; pharmaceutical products; light barrier

REFERÊNCIAS

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 11819: Embalagens de vidro para produtos farmacêuticos – Requisitos e métodos de ensaio. Rio de Janeiro; 2004. 36 p.

ASTM. American Society for Testing and Materials. D 1003-07: Standard test method for haze and luminous transmittance of transparent plastics. Philadelphia; 2007. 7p.

Belizario A. Tecnologia em blister. In: *Seminário de embalagens para produtos farmacêuticos e odonto-médico-hospitalares*; 2006 Set 27; Campinas, Br. Campinas: CETEA/ITAL; 2006.

Bosset JO, Gallmann PU, Sieber R. Influence of light transmittance of packaging materials on the shelf-life of milk and dairy products – a review. In: Mathlouthi M, editor. *Food packaging and preservation*. London: Blackie Academic & Professional; 1994. p.222-68.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Estudo de fotoestabilidade. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/fotoestabilidade.pdf>. [04 Jun 2008a].

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RE nº1 de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do guia para realização de estudos de estabilidade. *Diário Oficial da União*. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>. [09 Jun 2008b].
- Ciba. Light stabilizers for polyolefins. 25 p. Disponível em URL: <http://www.specialchem4polymers.com/tc/UV-Light-Stabilizers/index.aspx?id=2294> [13 Out 2008].
- Coltro L, Borghetti J. Plastic packages for personal care products: evaluation of light barrier properties. *Polímeros*; 2007; 17(1):56-61.
- De Waal H. *Course on manufacturing and properties of glass containers*. Campinas: ITAL/ONUUDI; 1984. 48 p.
- Fiorentino FAM, Ricarte PC, Correa MA, Giannini MJSM, Isaac VLB, Salgado HRN. Análise microbiológica de embalagens destinadas ao acondicionamento de medicamentos e cosméticos. *Lat Am J Pharm* 2008; 27(5):20-5.
- Gugumus F. Light stabilizers. In: Zweifel H, editor. *Plastics additives handbook*. 5th. ed. Munich: Hanser; 2001. p.141-425.
- Hancock ED. PVC Packaging for light-sensitive products. *J Packag Technol*. 1990:28-9.
- Herbst W, Hunger K. General. In: *Industrial organic pigments: production, properties, applications*. 2nd.ed. Weinheim: VCH; 1997. p.1-185.
- 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. 193p. (CD-ROM).
- Lockhart H, Paine FA. *Packaging of pharmaceuticals and healthcare products*. London: Blackie Academic & Professional; 1996. 211p.
- Scherrer R. Colorants – part 1: color, pigments and dyes. In: Zweifel H, editor. *Plastics additives handbook*. 5th. ed. Munich: Hanser; 2001. p.813-50.
- Silverstein RM, Bassler GC, Norril TC. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. Rio de Janeiro: Guanabara; 1987. p.203.
- Sykes RC. Colorants – part 1: coloring technology. In: Zweifel H, editor. *Plastics additives handbook*. 5th.ed. Munich: Hanser; 2001. p.851-82.
- Tennesen HH. Photodecomposition of drugs. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker; 2002. v.3, p.2197-203.
- The United States Pharmacopoeia. 31th.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2008. Containers - Performance testing. Part 671, 10 p.