

FATORES QUE FAVORECEM A DELAMINAÇÃO DE FRASCOS DE VIDRO TIPO I

*Paula F. Janetti Bócoli
Sandra Balan M. Jaime
Fiorella B. Hellmeister Dantas*

O vidro tipo I ou vidro borossilicato, também denominado de vidro neutro, é largamente utilizado na fabricação de frascos (*vials*), ampolas e seringas para produtos parenterais ou injetáveis.

A participação do vidro borossilicato nesse mercado é da ordem de 98% e, por ano, mais de 23 milhões de embalagens são utilizadas no acondicionamento de soluções parenterais em todo o mundo (AMERICAN PHARMACEUTICAL REVIEW, 2012)

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 & EVANS, 2000). O vidro tipo I é considerado não alcalino e deve apresentar uma alcalinidade máxima de 0,1 mL de HCl (0,02 mol/L) por grama de vidro moído (CONTAINERS..., 2011).

O vidro é um material considerado inerte, quimicamente estável, isento de porosidade e totalmente impermeável a gases e umidade. De forma geral, o vidro tipo I possui excelente desempenho mecânico especialmente com relação ao choque térmico comparativamente ao vidro sodo-cálcico. Assim, o vidro tipo I é o material ideal para produtos farmacêuticos que são submetidos ao processo de liofilização ou esterilização, devido às condições de variação brusca de temperatura a que a embalagem é submetida durante o processamento do próprio medicamento.

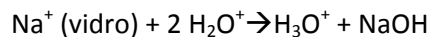
Mesmo com sua característica intrínseca, o vidro tipo I ainda pode sofrer algum tipo de ataque químico, sob certa condição específica e, recentemente, alguns trabalhos vem sendo reportados em literatura a respeito da ocorrência de delaminação de embalagens de vidro tipo I.

A delaminação do vidro é um fenômeno que pode ocorrer quando uma solução injetável (parenteral) ou suspensão é incompatível com o tipo de vidro e, esse fato, favorece a ocorrência de “flakes” ou lascas de vidro dispersas no produto, inicialmente não detectadas por inspeção visual (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).

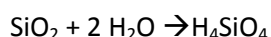
Quando um vidro entra em contato com uma solução aquosa, mudanças químicas e estruturais podem ocorrer em sua superfície. Além disso, no decorrer da reação, a formação e o acúmulo de produtos de corrosão provocam mudanças na composição química e aumentam o pH da solução. É importante enfatizar

que o vidro não resiste a pH elevados, o que pode levar à dissolução da rede de sílica, que é a substância vitrificante e que garante a estrutura do vidro (ZANOTTO, 2002).

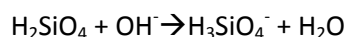
Em vidros que contenham óxidos alcalinos, a exemplo do vidro sodo-cálcico, primeiramente ocorre a etapa de lixiviação, na qual parte dos íons hidrogênio da solução (H^+) se difunde no vidro, deslocando uma quantidade equivalente de sódio (Na^+), conforme apresenta a equação a seguir (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).



Uma vez que o vidro tipo I (borossilicato) possui uma menor quantidade de óxido de sódio disponível para as reações de lixiviação, o mecanismo dominante, neste caso, passa a ser a dissolução e ocorre por meio da quebra das ligações principais (Si-O-Si), conforme apresentado a seguir.



Em soluções com pH acima de 8, o ácido silícico é ionizado, de acordo com a seguinte equação. A ionização aumenta a solubilidade do ácido silícico na solução e, na sequência, pode levar à dissolução da sílica (substância formadora do vidro).



Assim, em especial, em contato com soluções alcalinas com pH acima de 8, o vidro tipo I pode sofrer o ataque químico, sendo a delaminação o ataque mais agressivo que pode ocorrer nesse tipo de embalagem.

Segundo a FDA (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, s.d.), as condições associadas à incidência de delaminação em ampolas e frascos tipo I podem ser associadas à:

- Produção das embalagens por meio de tubo e posterior moldagem sob altas temperaturas.
- Produtos farmacêuticos formulados em pH elevado (alcalino) ou com alguns tampões (citratos e tartaratos).
- Tempo de contato entre o produto e a embalagem.
- Produtos armazenados à temperatura ambiente têm maior probabilidade de apresentar o problema, quando comparados aos produtos armazenados sob baixa temperatura.
- Produtos submetidos à esterilização.

Produtos com esse tipo de alteração não deverão ser comercializados, sob o risco de sua administração intravenosa causar embolia, trombose e outros problemas vasculares, e sua administração subcutânea levar a problemas de reações localizadas (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, s.d.).

Nesse contexto, pesquisas têm sido realizadas para o levantamento dos fatores que podem favorecer a ocorrência da delaminação de frascos de vidro tipo I.

No que diz respeito ao processo produtivo dos frascos de vidro tipo I, é importante enfatizar que estes são produzidos a partir de um processo de conformação secundária, por meio da moldagem de tubos de vidro, com o uso de chamas para corte e formação do fundo da embalagem e o uso de ferramental para a formação da terminação. Mudanças no processo produtivo das embalagens pelo convertedores podem ter efeitos significativos sobre as propriedades da superfície (AMERICAN PHARMACEUTICAL REVIEW, 2012).

Os tubos de vidro, por sua vez, podem ser produzidos por meio de dois processos distintos denominados: processo *Danner* e processo *Vello*. O processo Danner consiste introdução do vidro fundido dentro de um refratário oco rotativo, com injeção de ar pressurizado no interior para formação do tubo. No processo Vello, ocorre a inserção de um mandril oco num molde refratário contendo vidro fundido, o molde é girado e o ar é soprado através do mandril, formando o interior do cano de vidro (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).

Segundo IACOCCA & ALLGEIER (2007), aumentar a temperatura da massa de vidro pode favorecer um aumento da taxa de produção. No entanto, essa característica pode levar a um impacto negativo sobre a qualidade da embalagem. Ao longo do processo de produção do tubo e do processo de formação do frasco, o perfil térmico do vidro deve ser rigorosamente controlado, pois o aumento da temperatura do vidro pode favorecer a migração de sódio para a superfície internada embalagem (que ficará em contato o produto farmacêutico), aumentando assim a alcalinidade da superfície e reduzindo a sua durabilidade química. Esse é um tipo de alteração física que não pode ser alterado ao longo da vida útil da embalagem de vidro. O autor afirma ainda que um processo de recozimento e/ou tratamentos superficiais insuficientes podem favorecer a delaminação de frascos de vidro tipo I.

Alguns frascos tipo I podem ser ainda submetidos a um tratamento com sulfato de amônio para reduzir possíveis alterações de pH quando acondicionados de soluções aquosas e alterações nesse processo podem favorecer a delaminação (AMERICAN PHARMACEUTICAL REVIEW, 2012).

A Figura 1 apresenta imagens de “flakes” ou lascas de vidro retiradas de produto com ocorrência de delaminação e o aspecto da superfície interna do frasco de vidro tipo I.

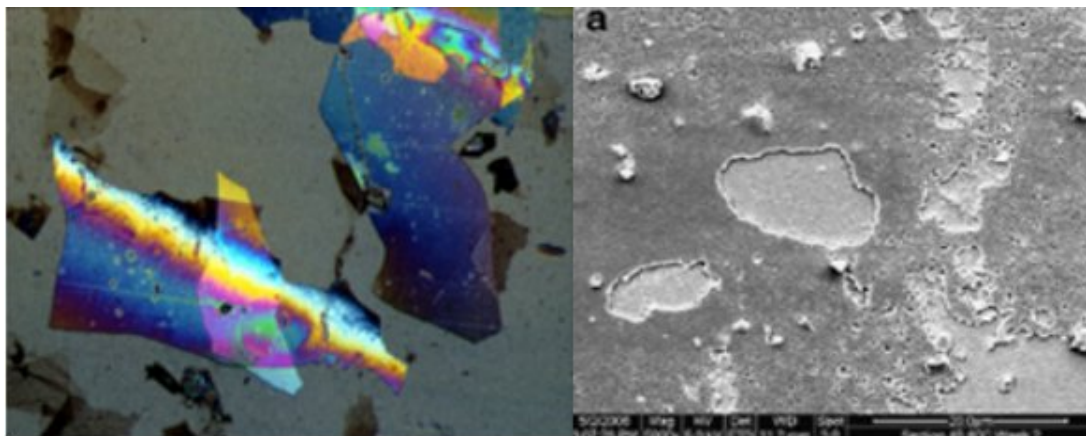


FIGURA 1. Imagens de “flakes” ou lascas de vidro (à esquerda) e aspecto da superfície do vidro tipo I com ocorrência de delaminação (à direita) (AMERICAN PHARMACEUTICAL REVIEW, 2012).

Durante o processo de fabricação de produtos farmacêuticos, as embalagens de vidro tipo I podem ser submetidas a várias etapas a exemplo de lavagem, despirogenização, esterilização terminal e armazenamento por tempo e condições diferenciadas dependendo do tipo de produto. Os medicamentos de pH elevados ou contendo citratos e fostatos de potássio ou ainda contendo soluções ativas e agressivas ao vidro, são fatores de grande relevância que podem levar à ocorrência de delaminação (AMERICAN PHARMACEUTICAL REVIEW, 2012).

Em estudo conduzido por IACOCCA & ALLGEIER (2007), foram avaliados frascos de vidro tipo I obtidos pelo processo Vello (frasco A) e pelo processo Danner (frasco B). No caso do frasco A, utilizaram-se temperaturas mais elevadas comparativamente ao processo produtivo do frasco B. Os frascos também foram expostos a altas temperaturas nos processos de limpeza e esterilização, o que também pode aumentar a migração do sódio para a superfície do frasco. Ambos os frascos (A e B) foram mantidos em contato com um produto simulante de pH aproximado de 8,2 sob as temperaturas de estocagem de 30°C e 40°C. Um terceiro lote do frasco B foi mantido sem o contato com o produto para ser utilizado como controle.

O estudo permitiu a percepção de partículas visíveis a olho nu, após cerca de 30 dias de estocagem, a 40°C. Na condição de estocagem a 30°C, as partículas foram observadas após 8 semanas. Por microscopia eletrônica de varredura identificou-se que as partículas apresentavam a mesma composição química do vidro e para confirmar a sua origem, a superfície interna dos frascos foi também avaliada por microscopia eletrônica de varredura, conforme ilustra a Figura 2 (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).

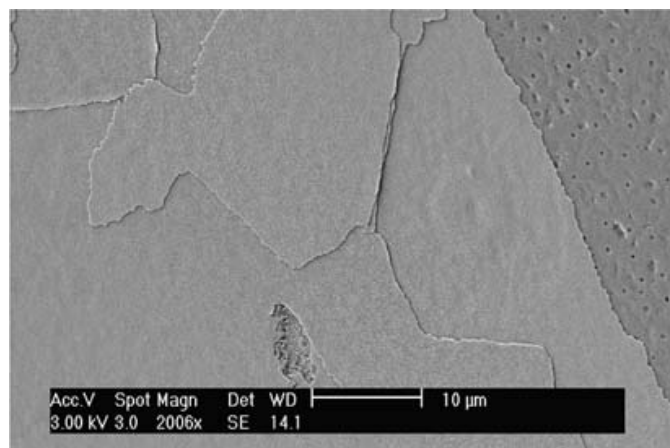


FIGURA 2. Imagem obtida por microscopia eletrônica da região de delaminação na superfície interna do frasco de vidro Tipo I (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).

Esse desempenho indica que maiores temperaturas de estocagem aceleram a ocorrência de delaminação de frascos de vidro tipo I em contato com soluções alcalinas.

A superfície interna do frasco B, utilizado como controle, também foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura, conforme mostra a Figura 3. Nesse caso, pode-se demonstrar que o produto farmacêutico acondicionado na embalagem de vidro é, de fato, o grande favorecedor da degradação do vidro tipo I, pois os frascos que não foram expostos ao produto ou que foram expostos apenas à água ultrapurificada não apresentaram delaminação, enquanto os frascos que foram colocados em contato com o produto sofreram significativo ataque (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).

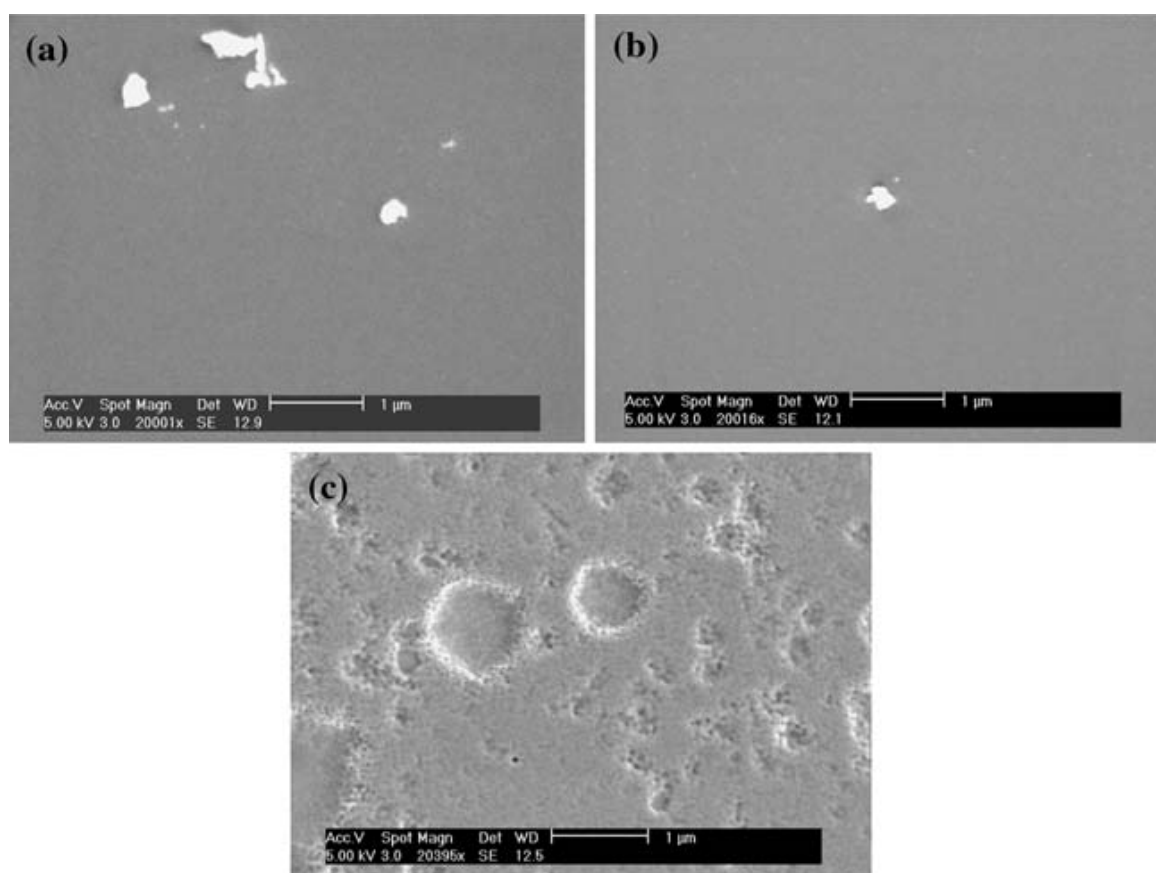


FIGURA 3. Imagens da superfície interna do frasco B, obtidas por microscopia eletrônica de varredura, e mantido em contato com: (a) água ultrapurificada, (b) água ultrapurificada e esterilizado a 121 °C por 15 minutos e (c) fármaco por 30 dias.

Um segundo estudo publicado por IACOCCA et al. (2010) avaliou três tipos de frascos de vidro tipo I, sendo um tipo de frasco avaliado sem e com um tratamento superficial interno com sulfato de amônio (para reduzir a alcalinidade) e um outro frasco com *coating* interno de óxido de silício.

A primeira fase do estudo foi realizada para examinar o efeito da limpeza dos frascos de vidro antes do enchimento com o produto. Os frascos de vidro foram submetidos a vários ciclos térmicos e os resultados confirmaram que a estrutura química da superfície de vidro não sofre modificações após essa etapa (IACOCCA et al., 2010).

Os frascos foram ainda mantidos em contato com uma solução com ácido glutárico sob diferentes condições de temperatura. Foi constatado que a dissolução da sílica e o aparecimento das partículas de vidro menos visíveis ocorrem anteriormente ao aparecimento dos “flakes” de vidro, e podem ser considerados um indicador da diminuição da vida útil da embalagem. O autor sugere ainda que, para prevenir a delaminação, os frascos de vidro com *coating* à base de óxido de silício oferecem proteção contra a formação de partículas visíveis e a liofilização do produto farmacêutico também é uma alternativa viável (IACOCCA et al., 2010).

Considerando os aspectos descritos e apresentados nos estudos, pode-se dizer que o problema de delaminação de frascos de vidro tipo I pode ser decorrente de um conjunto de fatores, sendo o pH elevado do produto, o tempo de contato entre o produto e a embalagem e a condição de estocagem os fatores mais críticos.

Referências Bibliográficas

AMERICAN PHARMACEUTICAL REVIEW. **Pharmaceutical glass containers**: proven solution for primary parenteral packaging. 08 feb. 2012. Disponível em:

<<http://www.americanpharmaceuticalreview.com/1488-White-Papers/38057-Pharmaceutical-Glass-Containers-Proven-Solution-for-Primary-Parenteral-Packaging/>>. Acesso em: 28 mai. 2013.

CONTAINERS: glass. In: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. The United States Pharmacopeia. USP 35; NF 30. Rockville: The United States Pharmacopeia I Convention, Inc., 2011. part 660, p. 5150-5153.

FLYNN, Carol R. et al. Dealing with delamination in pharmaceutical packaging. **Glass International**, Emigsville, v. 34, n. 10, p. 36-38, Nov. 2011.

IACOCCA, Ronald G.; ALLGEIER, Matthew. Corrosive attack of glass by a pharmaceutical compound. **Journal of Materials Science**, v. 42, n. 3, p. 801-811, 2007.

IACOCCA, Ronald G. et al. Factors affecting the chemical durability of glass used in the pharmaceutical industry. **AAPS Pharm SciTech**, v. 11, n. 3, p. 1340-1349, 2010.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Questions and answers on current good manufacturing practices, good guidance practices, level 2 guidance - control of components and drug product containers and closures**. 11. What should drug manufacturers do to prevent formation of glass lamellae (glass fragments) in injectable drugs filled in small-volume glass vials? Silver Spring, MD: FDA, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124780.htm#11>> Acesso em: 23 maio 2013.

ZANOTTO, Edgar D. A santa das vidraças: mais um mito do vidro. **Pesquisa FAPESP**, São Paulo, n. 79, p. 8-14, set. 2002.