

Requisitos da Farmacopeia Americana para avaliação da durabilidade química de frascos de vidro Tipo I

*Paula F. Janetti Bócoli
Sandra Balan M. Jaime
Pesquisadoras – Cetea*

Desde 2012, as atualizações anuais da Farmacopeia Americana (USP) trazem em seus compêndios o capítulo <1660> *Evaluation of the inner surface durability of glass container*, com informações sobre os fatores que afetam a durabilidade da superfície interna dos recipientes de vidro para medicamentos, e o potencial de um fármaco em causar a formação de partículas de vidro dispersas no produto, fenômeno conhecido como delaminação.

A introdução desse capítulo na Farmacopeia Americana ocorreu em resposta ao aumento significativo no número de “recalls” de produtos de uso parenteral devido à presença de partículas de vidro (“*glass flakes*” ou “*lamellae*”) em frascos de vidro Tipo I (*vials*) (ZHAO et al., 2014), juntamente com o aumento da conscientização da indústria farmacêutica sobre a qualidade do vidro utilizado na comercialização de seus produtos.

O conteúdo do capítulo é destinado especialmente à avaliação de embalagens de vidro Tipo I (ou vidro borossilicato), uma vez que este é o tipo de vidro amplamente utilizado na indústria farmacêutica e biofarmacêutica para produtos de uso parenteral, embora as orientações apresentadas possam ser igualmente aplicadas ao vidro Tipo II e Tipo III, desde que comprovadamente adequados para a comercialização de produtos de uso parenteral (EVALUATION..., 2020), comercializadas no formato de frascos (produzidos pelo processo tubular ou moldado) e ampolas, seringas e carpules (produzidos pelo processo tubular).

Quando um vidro entra em contato com uma solução aquosa, mudanças químicas e estruturais podem ocorrer em sua superfície (BÓCOLI et al., 2013). A delaminação do vidro pode ser descrita como um ataque químico agressivo ao vidro, com o aparecimento de finas lascas de vidro de dimensão entre 50 a 200 µm, decorrente de uma forte interação entre o fármaco e a superfície do vidro (EVALUATION..., 2020).

De forma geral, no capítulo são apresentados fatores capazes de influenciar na durabilidade química de frascos destinados ao mercado de produtos farmacêuticos. Em relação às embalagens de vidro, devem ser considerados os teores dos óxidos presentes na composição química do vidro, a exemplo, dos percentuais de sódio, boro, alumínio etc., o tipo de processo e a temperatura utilizada na conformação da embalagem de vidro, o processo de recozimento, a aplicação de tratamentos superficiais internos e processos de limpeza e esterilização com altas temperaturas, como a despirogenização (EVALUATION..., 2020; ZHAO et al., 2014).

Correlacionada ao medicamento, a crescente demanda para o desenvolvimento de novas fórmulas farmacêuticas com ingredientes e formulações complexas contendo citratos ou fosfatos de potássio, ou

ainda, ingredientes ativos farmacêuticos agressivos (*Active Pharmaceutical Ingredients* – API) e, muitas vezes, com pH muito alcalino (superior a 8), exige-se um desempenho cada vez mais elevado das embalagens destinadas a esse segmento de mercado. Dessa forma, o tipo de produto, as condições de armazenamento (sob refrigeração ou temperatura ambiente controlada) e os processos térmicos de esterilização dos produtos são fundamentais na tentativa de mitigar o processo de delaminação do vidro.

De acordo com o capítulo <1660>, cada lote de embalagem de vidro recebido pelo laboratório farmacêutico deve atender aos requisitos estabelecidos no capítulo <660> *Containers: glass*, especialmente com relação à resistência hidrolítica de superfície, que pode fornecer uma indicação da durabilidade química da superfície interna da embalagem, utilizando-se água como meio extrator (CONTAINERS..., 2020). Entretanto, a formulação do medicamento, uma variável importante para a avaliação da durabilidade química da superfície de frascos de vidro, não é considerada neste ensaio e, por isso, métodos adicionais para demonstrar a adequação dos frascos quanto à durabilidade química, conforme apresentados no capítulo <1660>, devem ser utilizados anteriormente aos estudos de estabilidade do medicamento (EVALUATION..., 2020).

Para avaliar e selecionar uma embalagem de vidro para o acondicionamento de produtos farmacêuticos líquidos com melhor resistência química, a Farmacopeia Americana apresenta três exemplos de soluções consideradas agressivas ao vidro, e as condições de contato (tempo *versus* temperatura), conforme indicado na Tabela 1.

TABELA 1. Soluções e condições de contato para estudo acelerado indicadas na Farmacopeia Americana (EVALUATION..., 2020).

Formulação	Solução de KCl 0,9% (pH 8,0)	Citrato de sódio 3% (pH 8,0)	Glicina 20 mM (pH 10,0)
Condição de contato (tempo X temperatura)	1 h a 121 °C (1 ou 2 ciclos)	24 h a 80 °C	24 h a 50°C

A avaliação das embalagens por meio das soluções/condições de contato citadas na Tabela 1 pode ser útil para verificar se houve algum tipo de alteração na qualidade do vidro e/ou assegurar a qualidade da embalagem posteriormente à realização de alguma modificação no processo de fabricação da embalagem.

Outros tipos de solução/condição de contato, entretanto, poderão ser estabelecidos pelos usuários das embalagens de vidro, mediante a necessidade de avaliar a durabilidade química da embalagem de vidro em contato com um produto específico. Neste caso, é importante estar atento à temperatura ideal de estudo, uma vez que, algumas formulações podem ser armazenadas a baixas temperaturas e/ou os componentes do produto podem não ser resistentes às temperaturas ou a pHs elevados. Além disso, temperaturas elevadas podem levar a um resultado falso positivo, causando sinais de delaminação do vidro, enquanto que, se exposta a uma temperatura moderada, não evidenciaria nenhum tipo de incompatibilidade com o vidro. Outra importante ressalva é quanto ao tempo de contato, uma vez que, quanto menor a temperatura adotada, maior deverá ser o tempo de exposição do vidro à solução simulante.

Para avaliar a ocorrência ou não de um ataque ao vidro, após o contato com as soluções simulantes, a Farmacopeia Americana sugere alguns protocolos de ensaios para caracterizar a superfície interna da embalagem de vidro e verificar uma possível alteração na solução de contato e a formação de partículas visíveis ou subvisíveis, conforme descrito na Tabela 2.

TABELA 2. Técnicas analíticas para estudos de durabilidade química de embalagens de vidro (EVALUATION..., 2020).

Parâmetro	Teste	Instrumentação
Avaliação da superfície interna do vidro	Presença de “ <i>pitting</i> ” ¹ na superfície Composição química das regiões com “ <i>pitting</i> ”	Microscopia de contraste diferencial (DIC), Espectrometria de massa de íons secundários (SIMS) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV/EDX)
Elementos extraídos na solução	pH/conductividade Concentração de SiO ₂	pHmetro/conduvímetero ICP-MS ou ICP-OES
Partículas de vidro visíveis e subvisíveis (lamelas)	Presença e número de partículas de vidro visíveis e morfologia e composição química das partículas	Avaliação visual e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV/EDX)

1- *Pitting*: pequenas depressões no vidro.

Pelo exposto e considerando a importância do assunto, em 2017 o Cetea submeteu uma proposta de projeto à Fapesp (Fundação de Amparo à pesquisa do estado de São Paulo) com o objetivo de estudar o processo associado ao ataque químico de frascos de vidro Tipo I para produtos farmacêuticos, com base no conteúdo apresentado no capítulo <1660> da Farmacopeia Americana.

No período entre 2018 a 2020, o Cetea trabalhou no desenvolvimento do projeto, o que possibilitou a melhoria das condições analíticas, com a aquisição de equipamentos e insumos necessários para o desenvolvimento das análises, assim como o aumento da capacidade intelectual de seu corpo técnico sobre o assunto. Junto ao desenvolvimento desse projeto, obteve-se ainda a aprovação de duas bolsas de iniciação científica junto ao CNPq, o que colaborou para a formação de recursos humanos na área de pesquisa e a divulgação dos resultados do estudo em dois Congressos de Iniciação Científica (CIIC).

O projeto permitiu ainda a participação dos pesquisadores envolvidos em dois congressos nacionais e um congresso internacional, o que favoreceu uma maior divulgação do estudo e um intercâmbio de conhecimentos entre a equipe e outros profissionais do setor.

Com o amadurecimento da equipe e com os conhecimentos adquiridos durante o desenvolvimento do projeto, o Cetea pôde implantar em seu escopo de atividades as principais metodologias para avaliação da durabilidade química da superfície interna de frascos de vidro, de acordo com os requisitos sugeridos na Farmacopeia Americana.

Referências Bibliográficas

BÓCOLI, P.F.J. et al. Fatores que favorecem a delaminação de frascos de vidro tipo I. **Informativo Cetea**, v. 25, n. 2, p. 1-5, 2013.

CONTAINERS: glass. In: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States Pharmacopeia**. USP 43; NF 38. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2020. Part 660, p. 6881.

EVALUATION of the inner surface durability of glass containers. In: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States Pharmacopeia**. USP 43; NF 38. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2020. Part 1660, 6p.

ZHAO, J.; LAVALLEY, V.; MANGIAGALLI, P.; WRIGHT, J. M.; BANKSTON, T. E. Glass delamination: a comparison of the inner surface performance of vials and pre-filled syringes. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, n. 6, Dec. 2014.