

StevanatoGroup

Como Assegurar a Integridade do Fármaco através dos Recipientes
de Vidro – Perspectiva Técnica

Daniel Martinez - Gestor de Produto

Stevanato Group

Introdução aos Recipientes de Vidro

Extraíveis do Vidro

Extraíveis da Borracha

Integridade da Tampa do Recipiente

Soluções de Mercado

StevanatoGroup

Introdução aos Recipientes de Vidro para Medicamentos Parentais

Introdução aos Recipientes de Vidro para Medicamentos Parentais

Recipientes de vidro para uso farmacêutico

Vidro de Tipo I

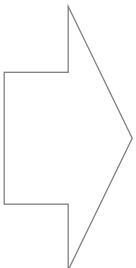
Vidro neutro, com uma elevada resistência hidrolítica devido à composição química

Vidro de Tipo II

Normalmente de vidro de silicato sodo-cálcico com elevada resistência hidrolítica, resultante de tratamento adequado da superfície interior

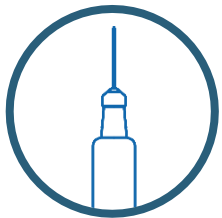
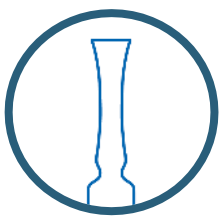
Vidro de Tipo III

Normalmente de vidro de silicato sodo-cálcico com resistência hidrolítica moderada



«O recipiente escolhido para determinada preparação deve ser de foma a que as matrizes do material de vidro não liberem substâncias em quantidade suficiente para afetar a estabilidade da preparação ou apresentar um risco de toxicidade.»

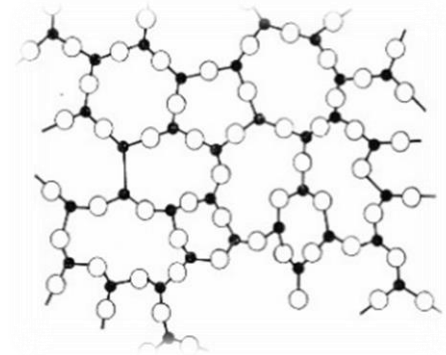
Farmacopéia Européia 9.0, capítulo 3,2,1



Introdução aos Recipientes de Vidro para Medicamentos Parentais

Porquê o vidro como material de embalagem?

- Material bem conhecido
- Transparente
- Resistente ao calor
- Boas propriedades de barreira: à prova de gás
- (Bastante) inerte química e fisicamente



Vidro para uso farmacêutico (tipo I - borossilicato)

Constituinte	Quantidade (%)	Função
Al_2O_3	6 – 7	Estrutural
B_2O_3	10	Estrutural
SiO_2	70 – 73	Estrutural
Na_2O	2 – 9	Fusão
K_2O	1 – 2	Fusão
CaO	0,7 – 1,0	Estabilização
BaO	0,1 – 2,0	Estabilização
MgO	0 – 0,5	Estabilização
ZnO	0 – 0,5	Estabilização



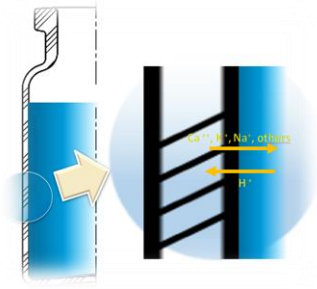
Stevanato Group

Extraíveis do Vidro

Extraíveis do Vidro

Principais extraíveis

- Produtos a granel: Al_2O_3 , B_2O_3 , SiO_2 , CaO , K_2O , Na_2O
- Produtos a granel **siliconizados**: Gotas de silicone (\varnothing 5 – 20 μ m)
- **Seringas e ampolas tubulares**: W

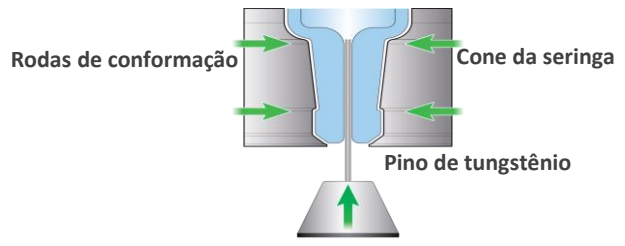
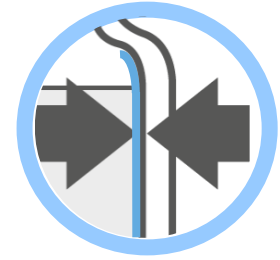


Factores afetando o mecanismo de lixiviação:

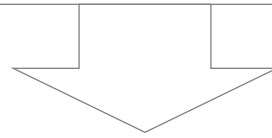
- sulfur treatment
 - siliconization
 - coating
- ➔ Surface treatments

- speed of the transformation process
 - burners flame temperature
 - improper annealing stage, tensile stresses
 - type of glass
- ➔ Conversion process

- chemistry of the buffer supporting the active principle
 - pH & ionic strength of the drug solution
 - organic acids
 - sterilization process
 - storage conditions
- ➔ Drug formulation & post-treatments



Resultados do Estudo – tubo de vidro



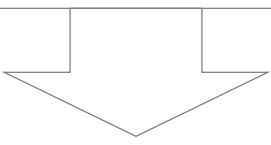
Principais constituintes

ppm

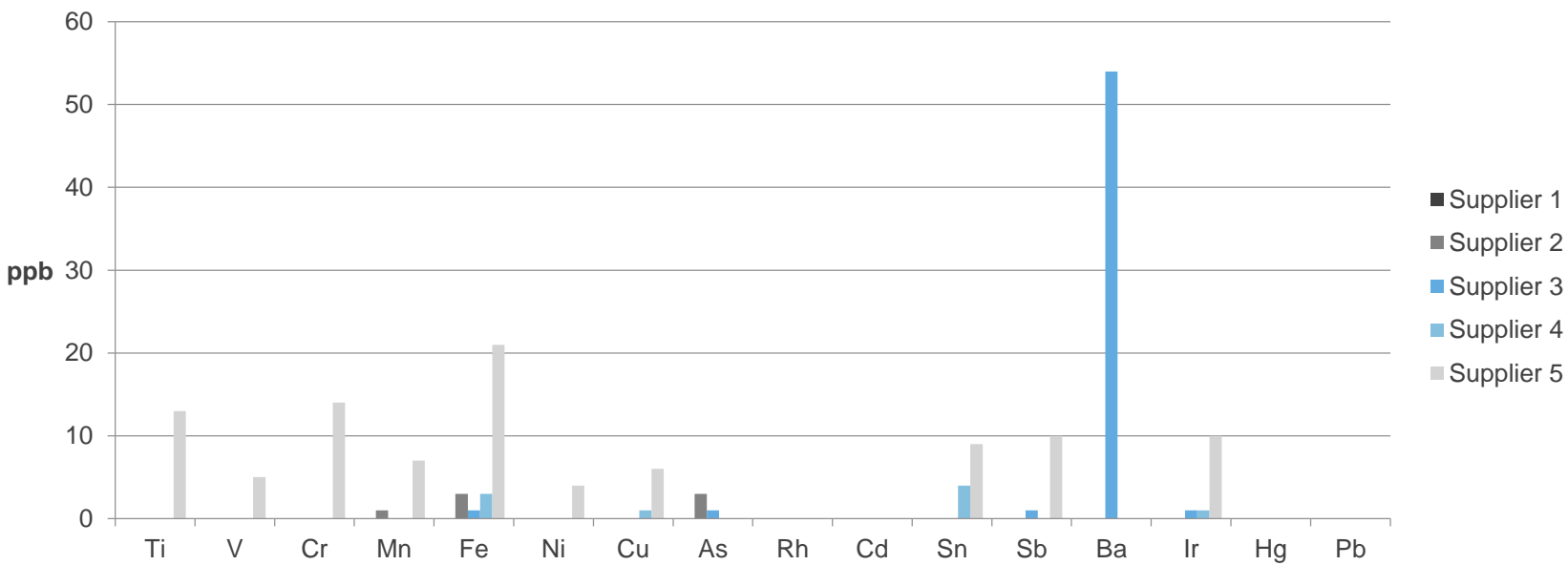


- Supplier 1
- Supplier 2
- Supplier 3
- Supplier 4
- Supplier 5

Resultados do Estudo – tubo de vidro



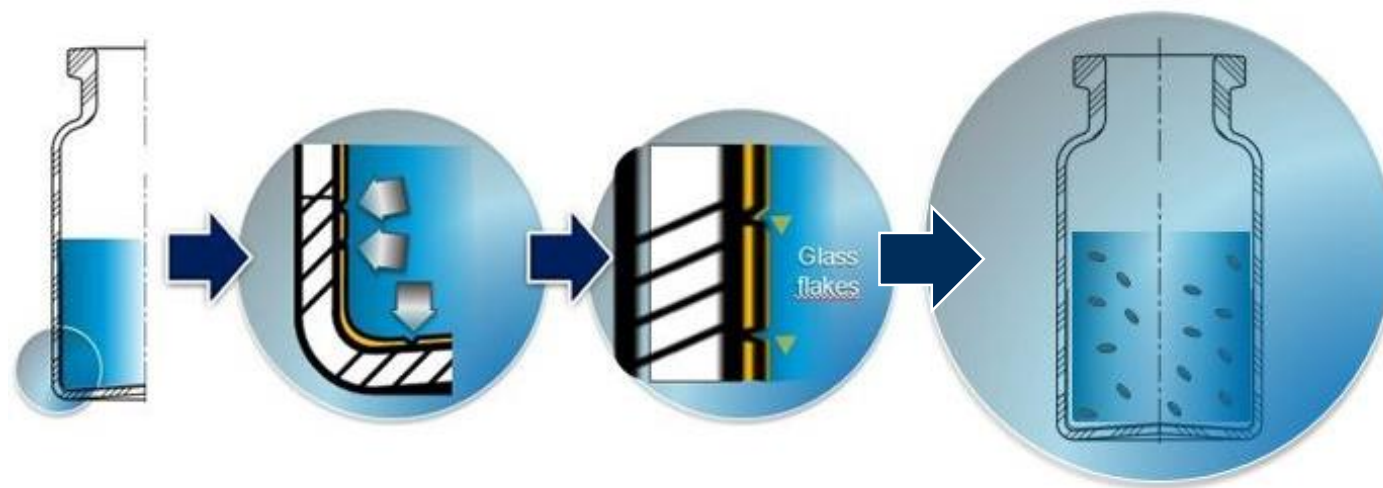
Outros elementos residuais





Definição

A delaminação do vidro é a separação de camadas finas de vidro que se tornam visíveis em forma de **partículas flutuantes (lamelas)** no líquido de enchimento.



Amostras envolvidas

O estudo inclui pelo menos duas categorias de frascos de vidro.

Análise SEM



Caracterização da superfície

A morfologia da superfície pode ser inspecionada com várias técnicas para definir o grau de deterioração da superfície



Corrosão alveolar



Corrosão



Delaminação

Stevanato Group

Extraíveis da Borracha

Extraíveis da Borracha (tampa da seringa)

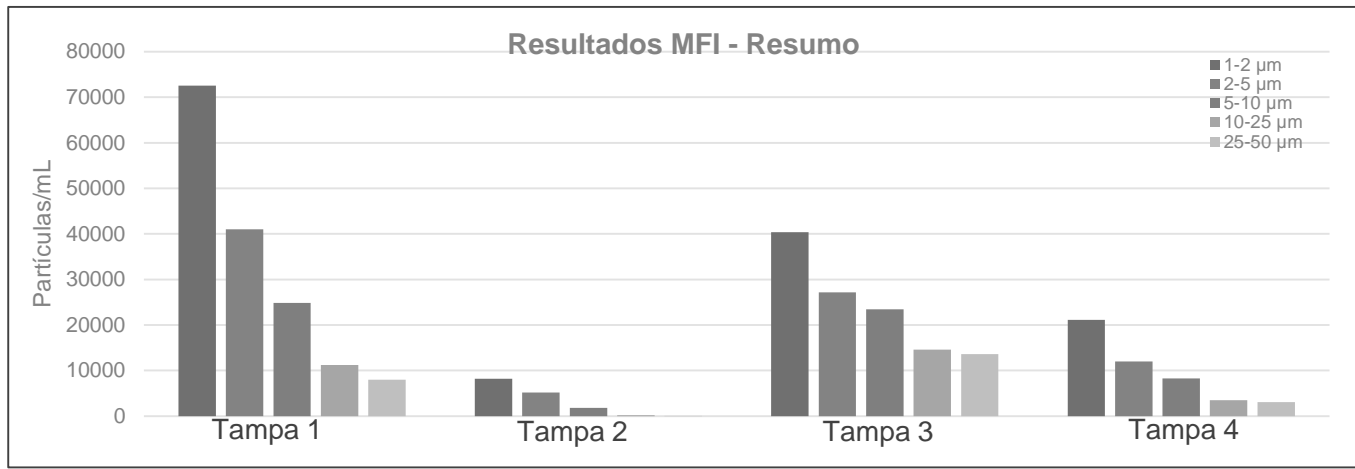
Escolhendo o componente certo para um uso específico

Neste estudo de caso particular, foi usada uma série de testes e metodologias para escolher a tampa mais apropriada para o recipiente em questão.

Tipo de análise	Instrumento	Amostras testadas (por categoria)
Medição das partículas	MFI, protein simple	30
Extraíveis inorgânicos (Na, Si, B, K, Ca, Al)	ICP-OES ThermoScientific	30
Extraíveis inorgânicos (outros 20 elementos - vestígios)	ICP-MS Perkin Elmer	30
Composição orgânica	FT-IR ThermoScientific	3
Extraíveis orgânicos	GC-MS ThermoScientific	3

Extraíveis da Borracha - Resultados

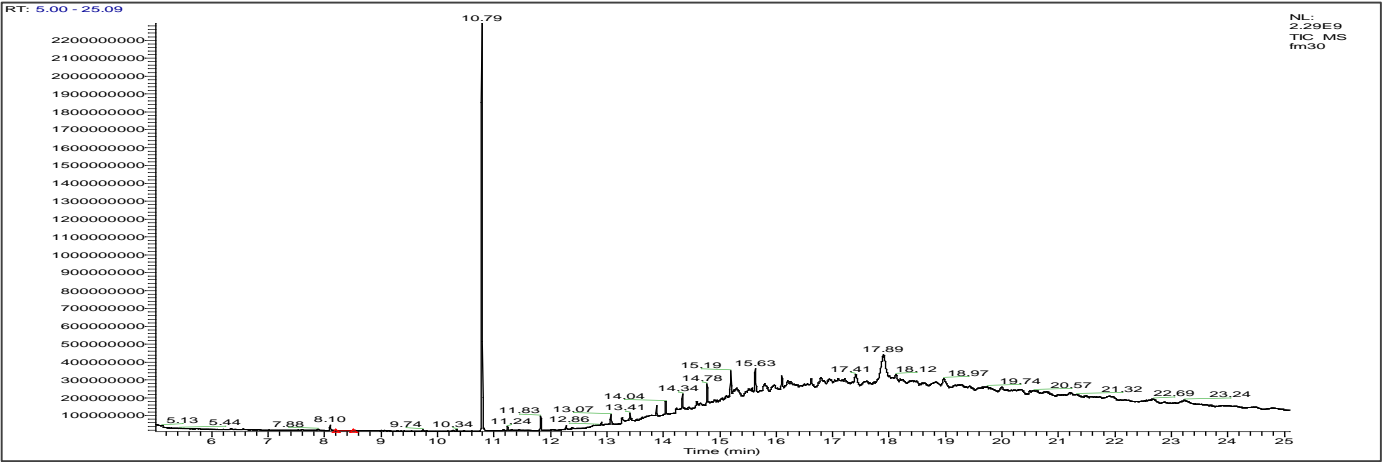
MFI – liberação de partículas de silicone



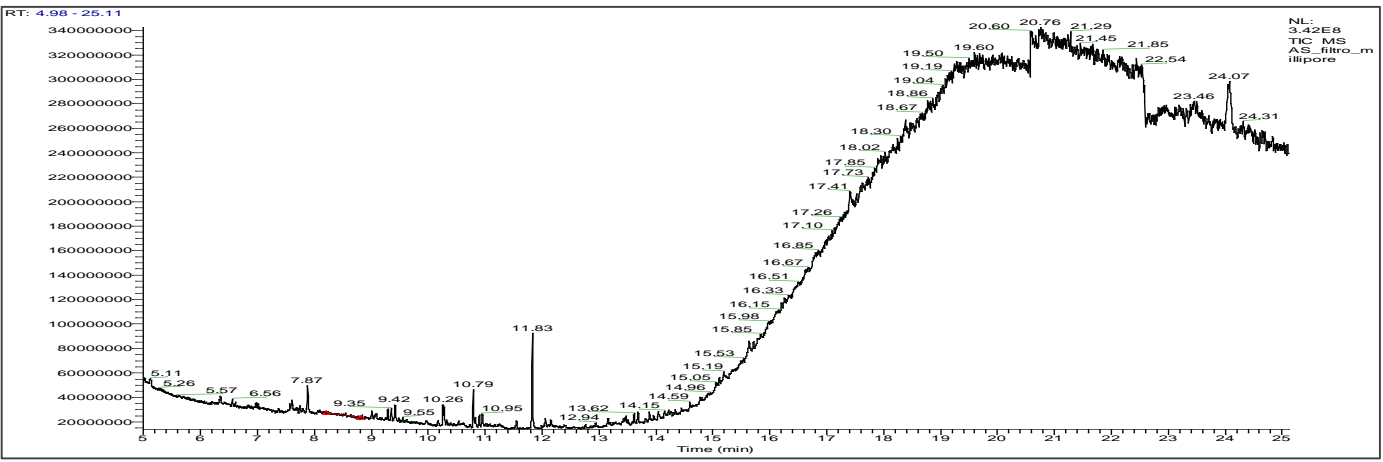
ICP-OES (Extraíveis inorgânicos)



Extraíveis da Borracha - Resultados GC-MS

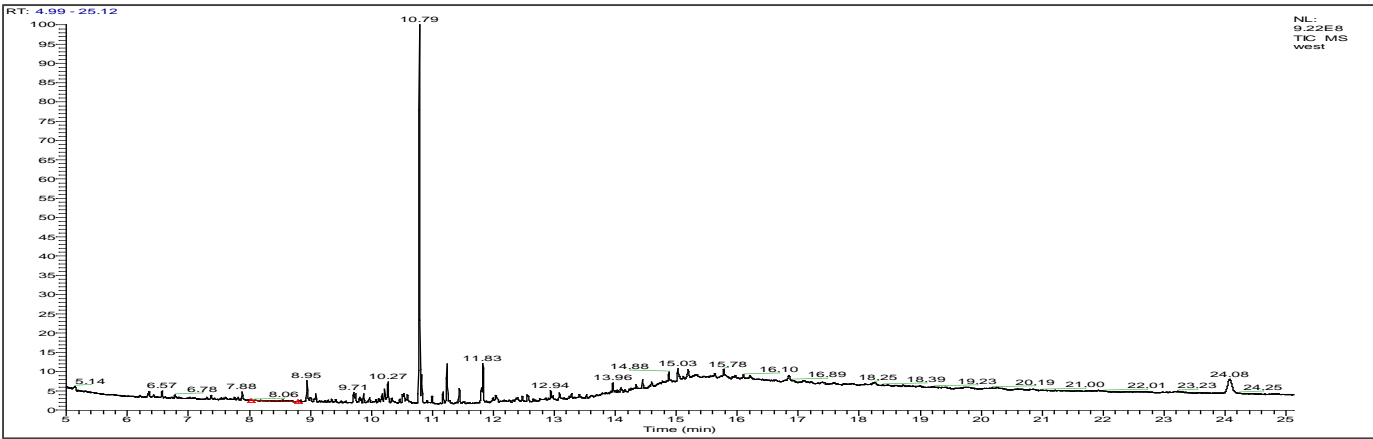


Tapa 1

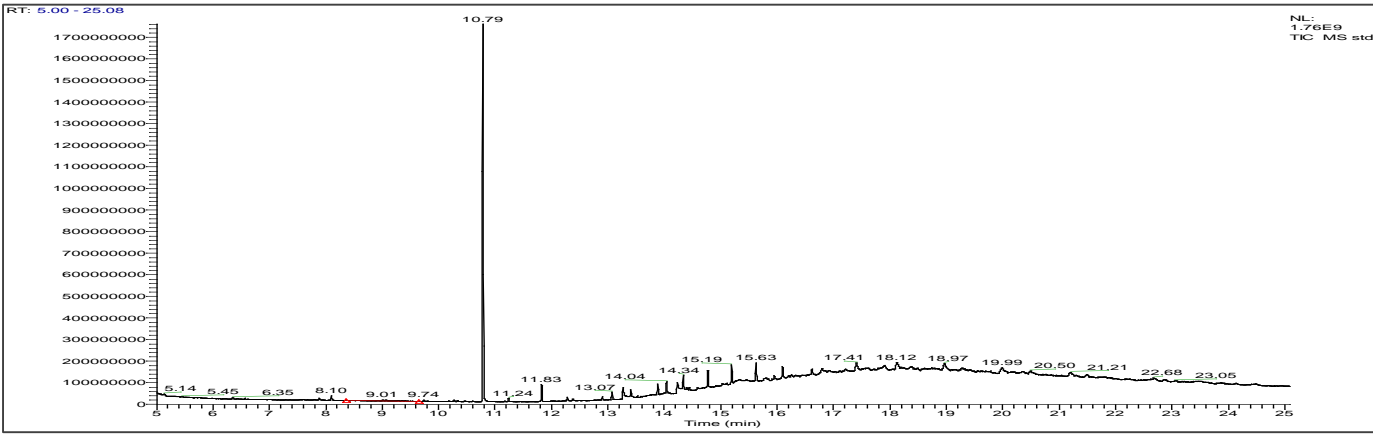


Tapa 2

Extraíveis da Borracha - Resultados GC-MS



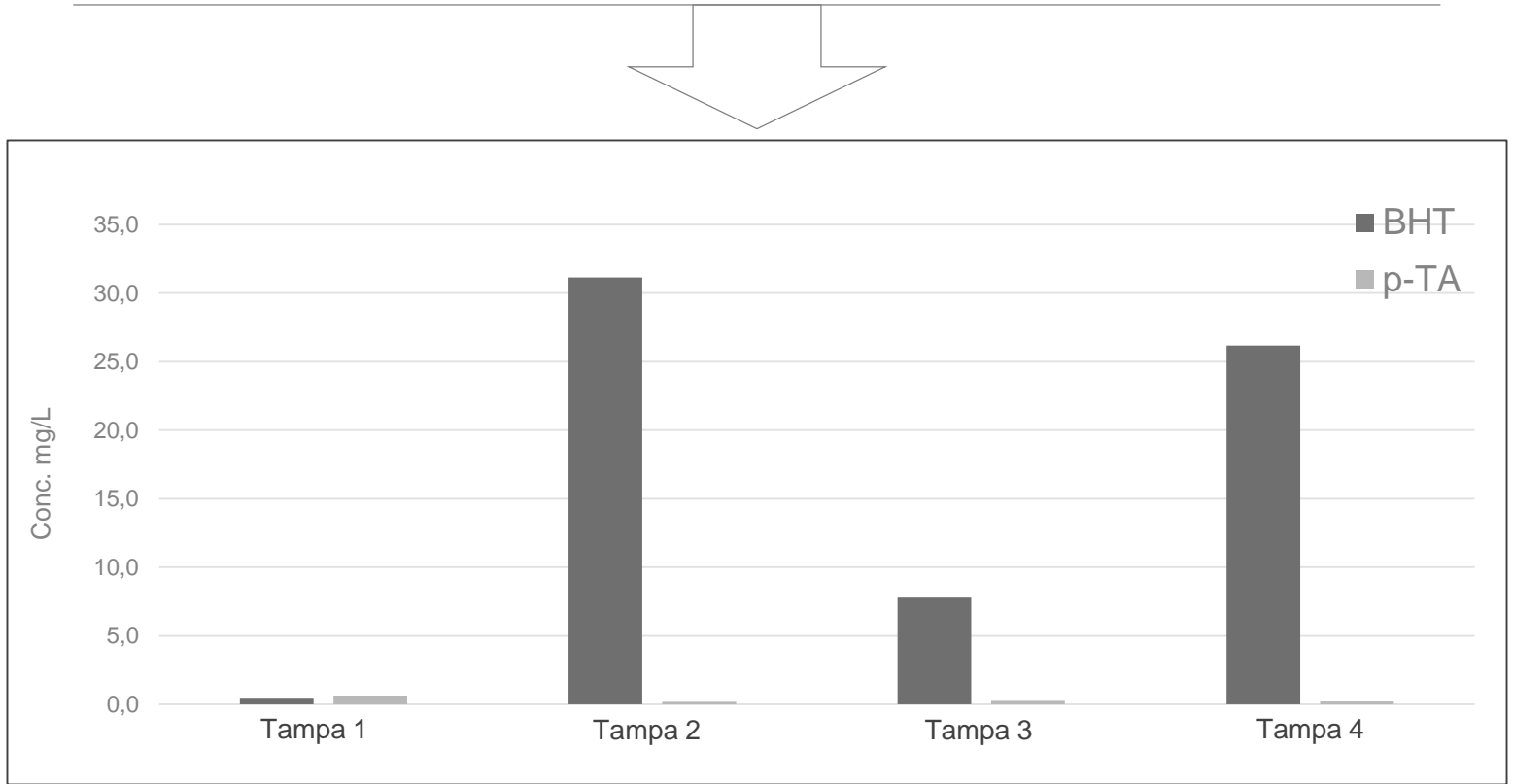
Tampa 3



Tampa 4

Extraíveis da Borracha - Resultados

BHT (mg/L) e p-TA (mg/L)



Stevanato Group

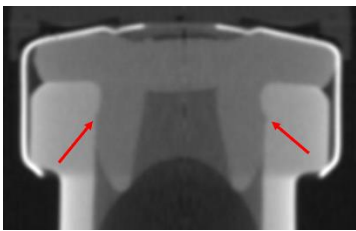
Integridade da tampa do recipiente

Integridade da tampa do recipiente

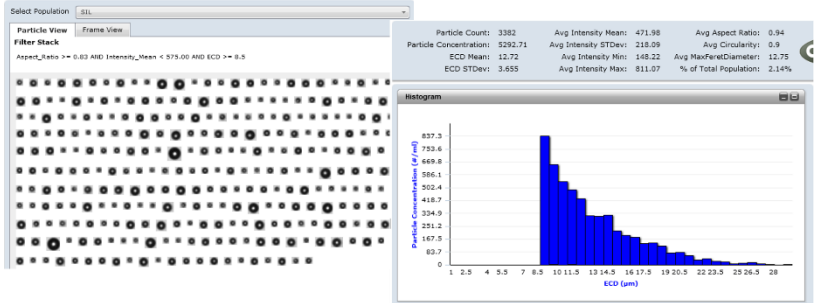
Testes
MEDIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS SUBVISÍVEIS
DETERMINAÇÃO DA FORÇA DE DESLIZAMENTO
DETERMINAÇÃO DA FORÇA DE TORQUE
OUTROS TESTES MECÂNICOS
TESTE DE FUGA/INTEGRIDADE DA TAMPA DO RECIPIENTE
TESTE DE VAZAMENTO DE HÉLIO
TOMOGRAFIA POR RAIOS X
COMPATIBILIDADE DA TAMPA DO RECIPIENTE
ANÁLISE DIMENSIONAL/INTERFERÊNCIA
ANÁLISE DE FALHAS
TESTE DE CONGELAMENTO



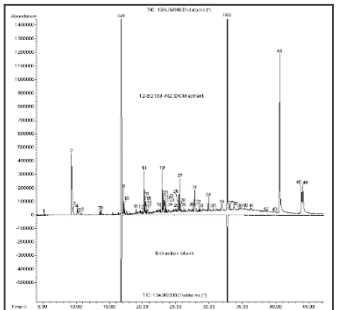
Penetração de corante



Tomografia por raios X



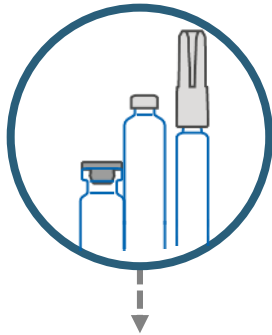
Partículas subvisíveis



Chemical name; synonyms [CAS No./InChI]	formula	mol. wt.	Structure
Tetradecanoic acid; Myristic acid			
[544-63-0]	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	228.37	<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
TOX-RITE™ Evaluation: Cramer Classification: Class I Derek predictions (Reasoning summary and alerts found): <ul style="list-style-type: none"> Monoparity in vivo in bectusim is INACTIVE <ul style="list-style-type: none"> No unclassified or unclassified features TOX-RITE™ Classification: Class I Suggested Threshold level: 50 µg/day			
Triphenylphosphine oxide			
[791-25-6]	C ₁₈ H ₁₅ O ₃ P	278.28	<chem>c1ccc(cc1)P(=O)(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
TOX-RITE™ Evaluation: Cramer Classification: Class III Derek predictions (Reasoning summary and alerts found): <ul style="list-style-type: none"> Monoparity in vivo in bectusim is INACTIVE <ul style="list-style-type: none"> Contains unclassified features TOX-RITE™ Classification: Class I Suggested Threshold level: 50 µg/day			
Pentadecanoic acid			
[1002-84-2]	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	242.40	<chem>CCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
TOX-RITE™ Evaluation: Cramer Classification: Class I Derek predictions (Reasoning summary and alerts found): <ul style="list-style-type: none"> Monoparity in vivo in bectusim is INACTIVE <ul style="list-style-type: none"> No unclassified or unclassified features TOX-RITE™ Classification: Class I Suggested Threshold level: 50 µg/day			

Extraíveis e lixiviáveis

Integridade da tampa do recipiente



CONHECIMENTO A 360° DE SISTEMAS DE RECIPIENTES

- **Garantia** da **compatibilidade** da tampa do recipiente
- Simulação de **condições reais** para obter dados **precisos**
- **Garantia** da **qualidade** e **integridade** do medicamento
- **Um** fornecedor, **uma** encomenda, **uma** entrada – redução do processamento de encomendas
- **Racionalização** da cadeia de abastecimento



DOCUMENTAÇÃO SOBRE O DESEMPENHO DO SISTEMA DE RECIPIENTES

Stevanato Group

Soluções de Mercado

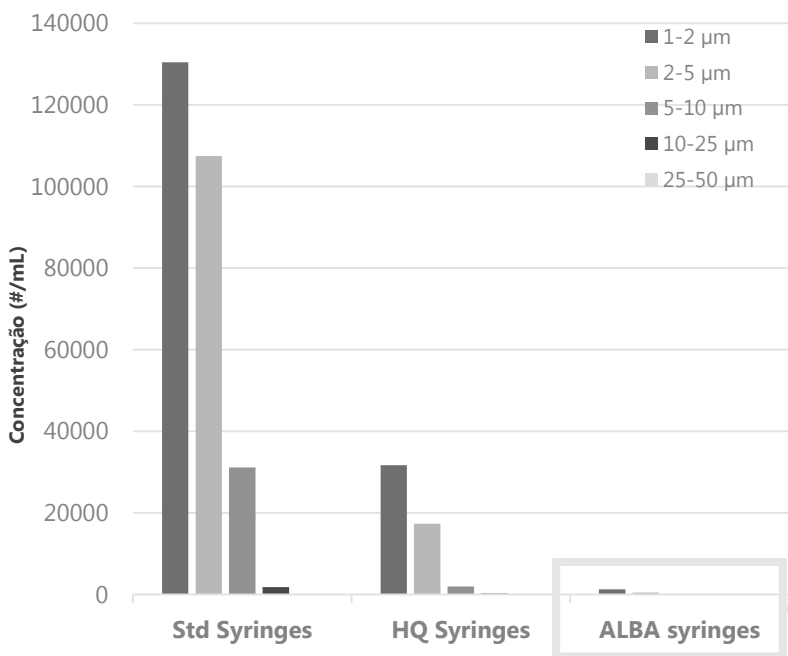
Plataforma ALBA | Comparação dos Resultados das Partículas

Descrição da Metodologia*

1. Encher as seringas com 1,3 mL de água filtrada (0,22µm) e destilada
2. Fechar as seringas com uma folha de alumínio
3. Colocar as seringas no autoclave (1 h a 121° C)
4. Analisar os extratos com o MFI 5200 series

Comentários

- Todos os três tipos de seringas cumprem os requisitos USP788
- Redução significativa das partículas nas seringas Alba
- Respostas da solução Alba aos requisitos de baixas partículas para conformidade da seringa com a USP789



*Desenvolvimento do método de teste e análise pelo SGLab

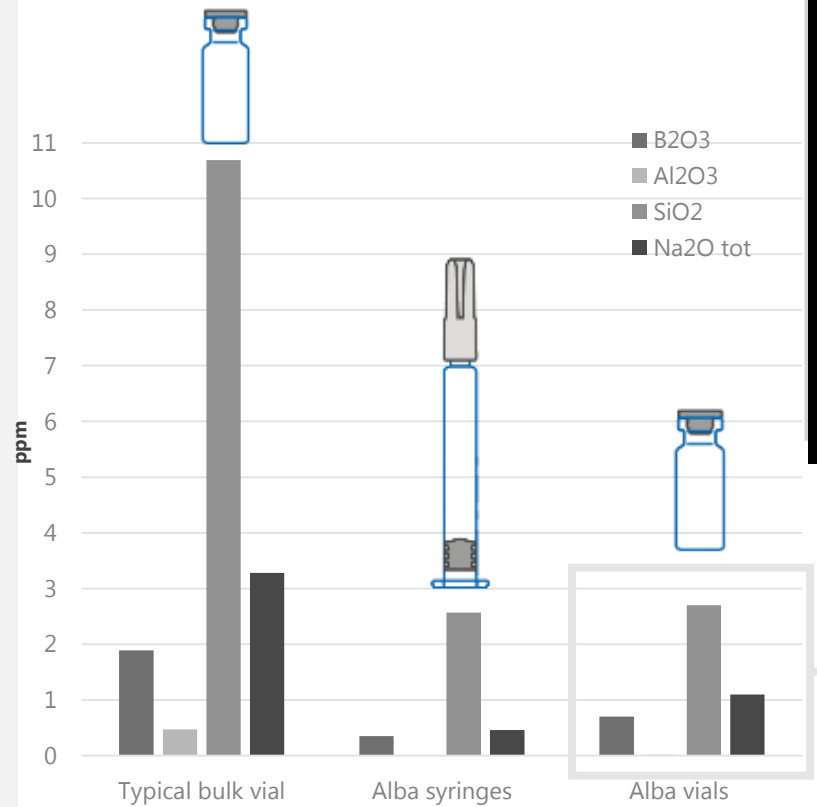
Plataforma ALBA | Comparação dos Resultados dos Extraíveis Inorgânicos

Descrição da Metodologia*

1. Encher os frascos com 3,6 mL de água destilada
2. Fechar os frascos com uma folha de alumínio
3. Colocar os frascos no autoclave (1 h a 121° C)
4. Analisar os extratos com o ICP-OES

Comentários

- A característica da barreira de revestimento conduz a uma redução significativa dos extraíveis inorgânicos nas seringas e frascos Alba, comparativamente a outras soluções a granel do mercado como frascos
- Comparação de extraíveis inorgânicos entre seringas Alba e frascos Alba



*Desenvolvimento do método de teste e análise pelo SGLab



Plataforma ALBA | Distribuição da Camada de Lubrificante

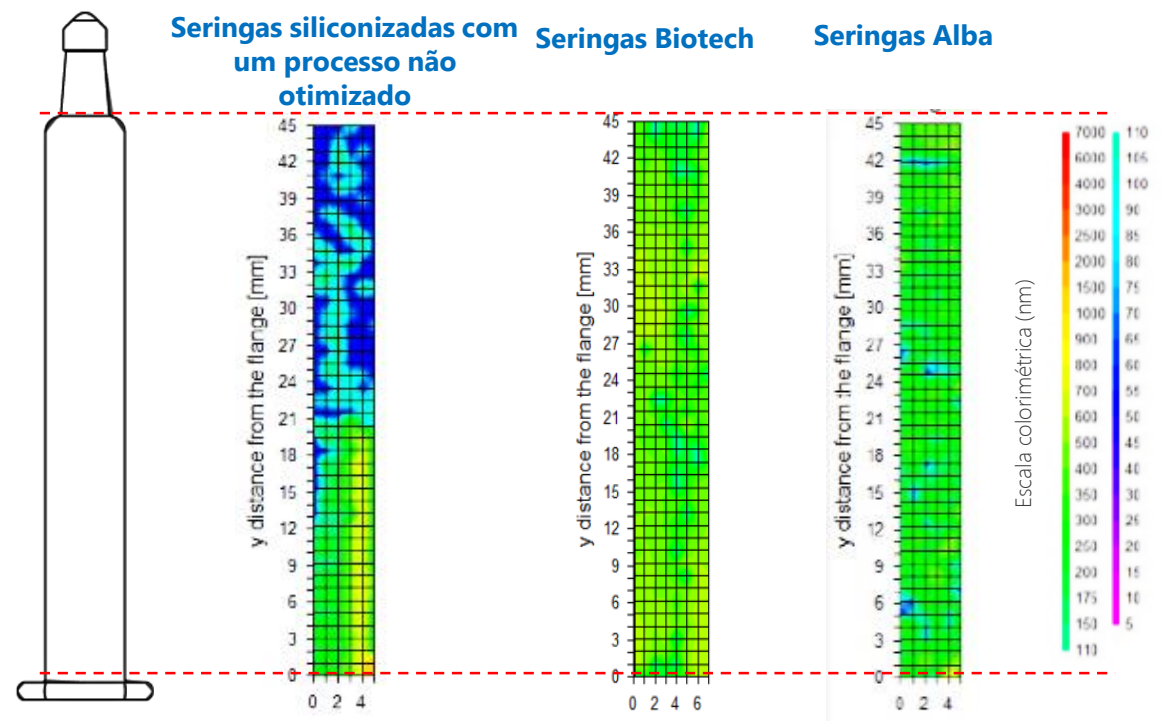
Descrição da Metodologia*

1. Esvaziar as seringas
2. Analisar as seringas por Rap-id Layer Explorer

Comentários

Distribuição homogênea do revestimento nas seringas Alba

*Análise pelo SGLab



StevanatoGroup

Agradeço a vossa atenção!

Para maiores detalhes entre em contato:
daniel.martinez@stevanatogroup.com

www.stevanatogroup.com