



*Embalagens para Fármacos Injetáveis –  
tampas de borracha e selos:  
considerações gerais e integridade de fechamento.*

Deolinda Martins

Gerente de Suporte Técnico



# Agenda

- Introdução
- Sistema de embalagem
  - Frascos
  - Tampas de borracha
  - Selos
- Integridade de fechamento
  - Conceitos
  - Fatores que influenciam
  - Avaliação



# Embalagens para Fármacos Parenterais

- A produção asséptica de fármacos parenterais inclui o processo de envase de um medicamento em uma embalagem, como um frasco, em um ambiente asséptico altamente controlado e, mantém esse ambiente durante o armazenamento através do uso de componentes de embalagens adicionais, como tampas e selos.
- Selecionar o sistema de embalagem correto não é trivial - pode impactar a saúde dos pacientes, eficiência operacional, compatibilidade e estabilidade de fármacos.
- Embalagem Parenteral :
  - Mantém a estabilidade do fármaco
  - Protege o fármaco de vários fatores externos, como introdução de microrganismos, luz, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, e partículas
  - Fornece acesso seguro e fácil ao produto estéril



# Sistema de Embalagem - Frasco

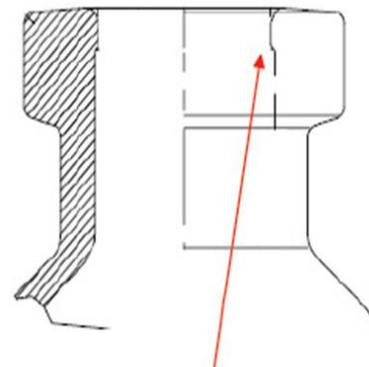


## ■ Recipientes primários

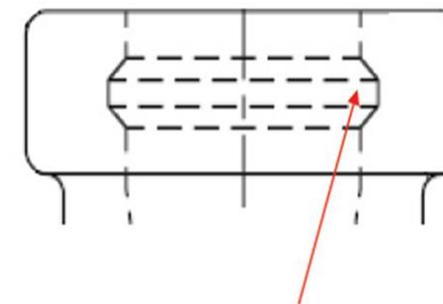
- Vidro, polímero
- Claro ou âmbar
- Volume - 0.5mL a +100mL



## ■ Desenhos – ISO & GPI



EU blowback



US blowback



# Sistema de Embalagem - Tampa

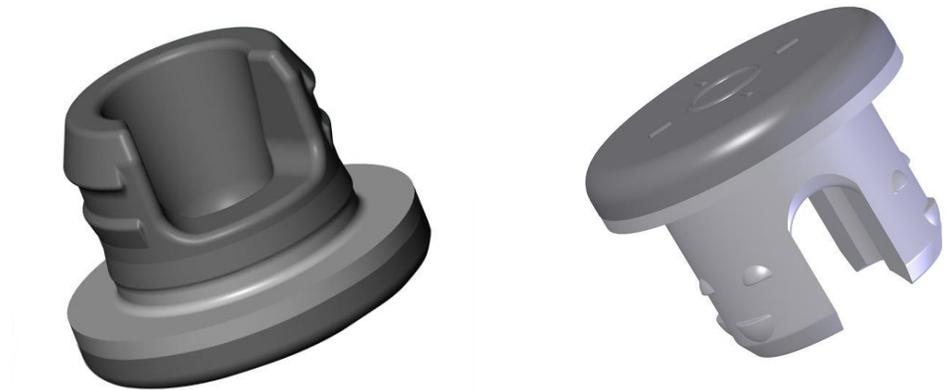


## Tampas de elastômero

- Tampas para líquidos

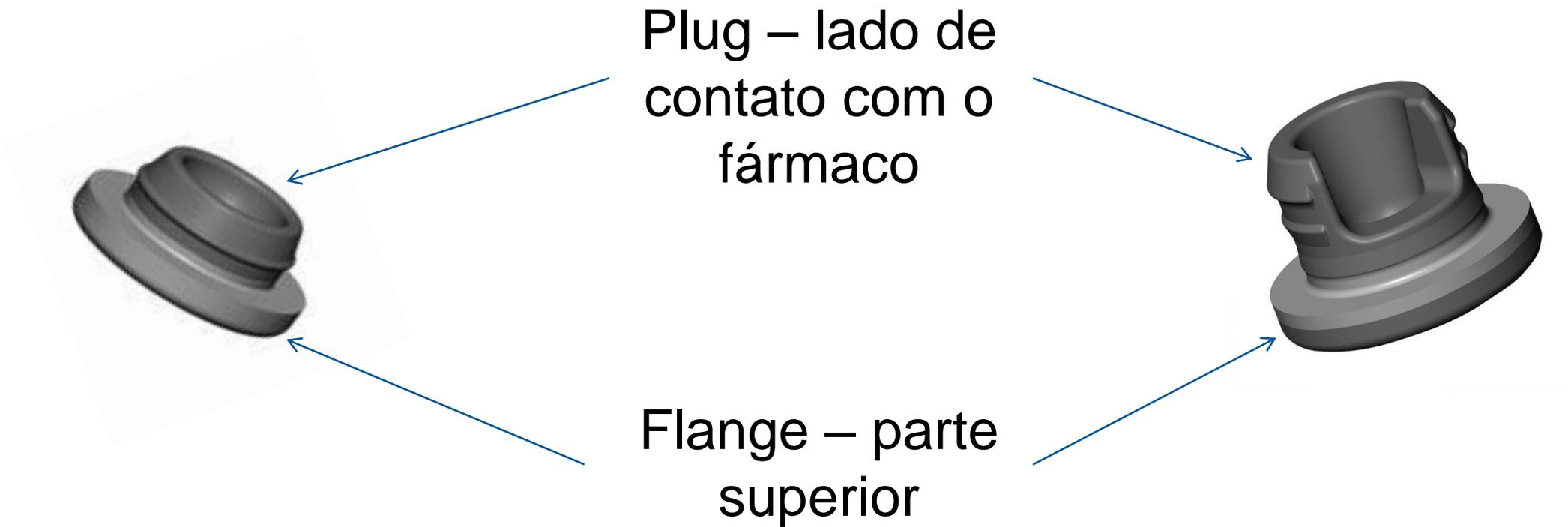


- Tampas para liofilização



- Dimensionais - 13mm and 20mm
- Filmes & Revestimentos

# Tampas de elastômero



# Elastômeros

- Tipos de elastômeros
  - Butil/Halobutil, Isopreno, EPDM, Nitrílico/Neoprene, SBR, Silicone
- Ingredientes comuns
  - polímero, agente de cura, ativador, acelerador, carga, antioxidantes, plastificantes, pigmentos



# Elastômeros

Elastômero	% Uso	Motivo
Butil / halobutil	70	Barreira para O2 e H2O
Poliisopreno	20	Propriedades físicas e cicatrização
EPDM	5	Resistência ao calor, lubricidade na superfície
Nitrílica/neoprene	3	Medicamento a base de óleo
SBR	1	Combinação com poliisopreno e clorobutil
Silicone	1	Resistência ao calor, medicamento a base de óleo vegetal, baixa barreira O2 e H2O

# Sistema de Embalagem - Selo

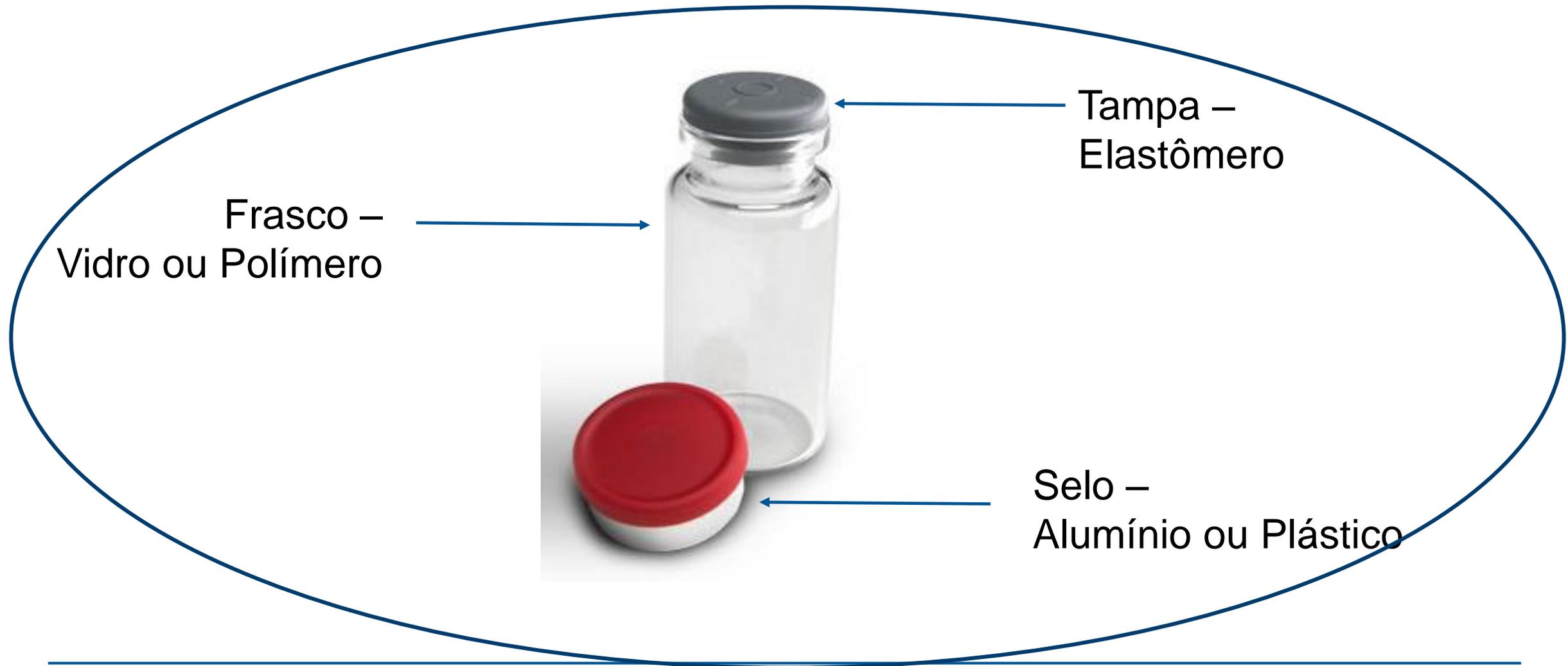


## ■ Tampa secundária

- Alumínio ou Alumínio/Plástico
- Não tem contato com o fármaco
- Contribui para a esterilidade do conjunto por manter a tampa ajustada no lugar – integridade de fechamento
- Protege o sítio de injeção
- Fornece evidência de adulteração
- Facilidade de abertura
- Permite gravação

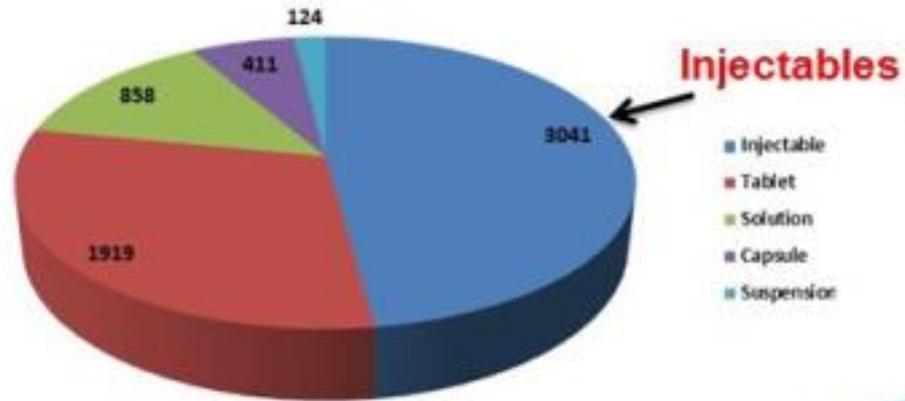


# Sistema de Embalagem - Avaliação

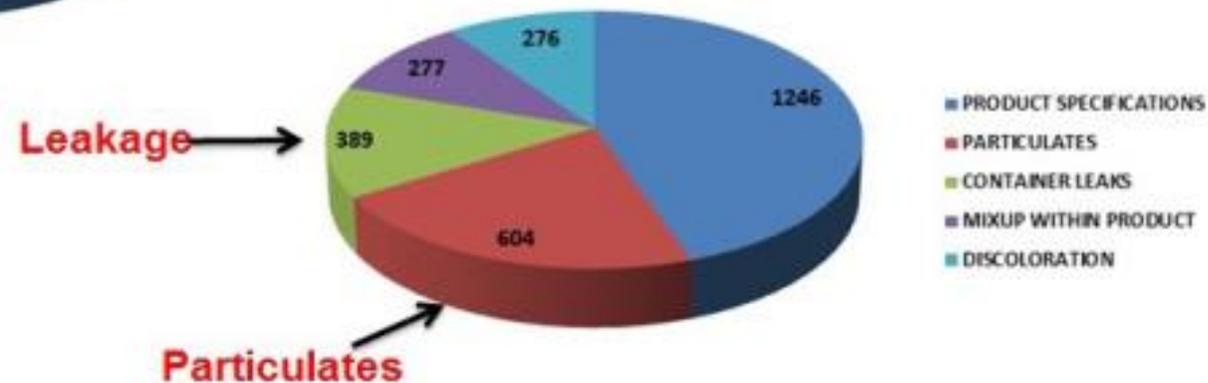


# Recalls de produtos

Top 5 Dosage Forms for FARs  
1/1/2010 to 5/30/2014



Top 5 Primary Defects for FARs  
1/1/2010 to 5/30/2014



Ref: Brian Hasselbalch, CDER, FDA Drug Quality Regulation, June 2014

# Integridade da Embalagem - **Conceitos**

- **Container-Closure Integrity (CCI):**

é a capacidade de uma embalagem de evitar perda de produtos, bloquear a entrada de microorganismos e limitar a entrada de gases prejudiciais ou outras substâncias, garantindo assim que o produto atenda todos os padrões de segurança e qualidade necessários.



# Integridade da Embalagem - **Conceitos**

- **Maximum Allowable Leak Limit (MALL):**
  - a integridade da embalagem é definida em termos de limite de vazão máximo permitido.
  - deve ser determinado para cada sistema de embalagem.
  - USP - MALL é a maior taxa de vazamento (ou tamanho de vazamento) tolerável para um determinado produto-embalagem que não representa nenhum risco para a segurança do produto e nenhum impacto na qualidade do produto.



# Fatores que influenciam na Integridade da Embalagem

- Formulação, desenho, filmes e revestimentos
  - Isopreno; butil; halobutil; etc.
  - Tolerancia Stack-up
  - Temperatura armazenamento
- Processamento
  - Lavagem, siliconização, esterilização
- Montagem frasco-tampa
  - Força de inserção
  - Compressão
  - Força residual de fechamento
- Condições de armazenamento do sistema de embalagem
  - Temperatura e pressão



## Avaliação teórica – *Interference Fit*

- Avaliação do diâmetro do plug com o diâmetro interno da boca do frasco.  
\*Não leva em conta as características de *blowback*\*

Stopper	Plug Diameter	Vial Inner Neck Diameter
Combination D 13 mm Lyo and No Blowback	7.60 mm	7.00 mm
Combination E 13 mm Lyo and EU Blowback	7.67 mm	7.00 mm
Combination H 20 mm Serum and EU Blowback	12.954 mm	12.6 mm
Combination G 20 mm Serum and No Blowback	13.2 mm	12.6 mm



## Avaliação teórica – *Stack Up*

- Cálculo *Stack-Up* = inclui a altura da aba do frasco e a espessura da flange da tampa para assegurar que a altura da 'saia' do selo é suficiente para alcançar um fechamento aceitável.



# Avaliação visual qualitativa



- O capítulo foi revisado para incluir orientação para avaliação cuidadosa, monitoramento e compreensão da integridade do sistema de embalagem ao longo do ciclo de vida do produto.
  - Desenvolvimento da embalagem e fase de validação
  - Processo de produção
  - Estabilidade comercial
- Não há um único método adequado para todos os sistema de embalagem.
- A seleção e validação do método deve ser baseada na melhor conveniencia para a aplicação.
- Métodos devem atingir resultados quantitativos (métodos determinísticos) vs. resultados qualitativos (Métodos probabilísticos).

## Método Determinístico

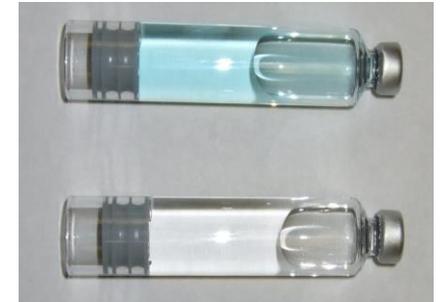
- Reprodutível, instrumental, quantitativo, baixo risco de erro
  - *Helium Leak*
  - *High Voltage Leak Detection*
  - *Vacuum Decay*
  - *Laser Absorption Headspace*
  - *Mass Extraction*

## Método Probabilístico

- Não reprodutível, manual, qualitativo, alto risco de erro
  - *Dye Immersion*
  - *Microbial Ingress*
  - *Bubble tests*

### ■ *Tracer Liquids (Dye Ingress e Egress):*

- Técnica qualitativa e subjetiva baseada unicamente na presença de corante para medir a sua entrada ou saída.
- Controles positivos e negativos visivelmente distintos são comparados às amostras de teste.
- Não recomendado pelo Capítulo <1207> devido à dificuldade em controlar, prever e medir a entrada / saída. Deve ser usado somente quando outras técnicas não são viáveis.



## ■ Tracer Gas Leak Detection:

- Técnica altamente sensível mede a perda de He de um frasco.
- Um frasco preenchido com He (a pressão atmosférica) é colocado em uma câmara e aplicado vácuo. Um espectrômetro de massa mede a quantidade de He na câmara (perdido do frasco) vs. tempo, e a taxa de vazamento é calculada.



- Vacuum Decay:

- O frasco, a pressão atmosférica, é colocado em uma câmara e aplicado vácuo, a câmara é isolada da fonte de vácuo e um transdutor de pressão monitora a mudança na câmara. Uma falha é indicada pelo aumento da pressão na câmara.



- High Voltage Leak Detection (HLVD):
  - Emprega sondas móveis para aplicar um elevado potencial elétrico em toda a superfície de um frasco preenchido com uma substância condutora.
  - Defeitos são identificados quando uma descarga é detectada pelas sondas. Se um defeito estiver presente, uma faísca visível pode ser observada e o instrumento registra a quantidade de fluxo de corrente.



### ■ Laser Based Headspace Analysis:

- Baseada em espectroscopia de modulação de frequência.
- Uma frequência de radiação do infravermelho próximo é selecionada para corresponder a uma frequência de absorvância da molécula de gás de interesse contida no *headspace* do recipiente (como oxigênio, dióxido de carbono ou água).
- A radiação passa pelo espaço livre do recipiente e é absorvida proporcionalmente à concentração do gás.
- Padrões de concentração conhecida são utilizados para determinar as concentrações experimentais.



# Questões



## Deolinda Martins

Gerente Suporte Técnico, TCS, SA

West Pharmaceutical Services, Inc.

P: +55 11 4055-6065 | M: +55 11 97325-9457

deolinda.martins@westpharma.com

www.westpharma.com