



Desafios na seleção de sistemas de embalagem de medicamentos biológicos

Carla Juliani
Coordenadora Técnica
Pharmaceutical Systems

Março, 2019

Desenvolvimento de Produto: Seleção e avaliação de sua apresentação

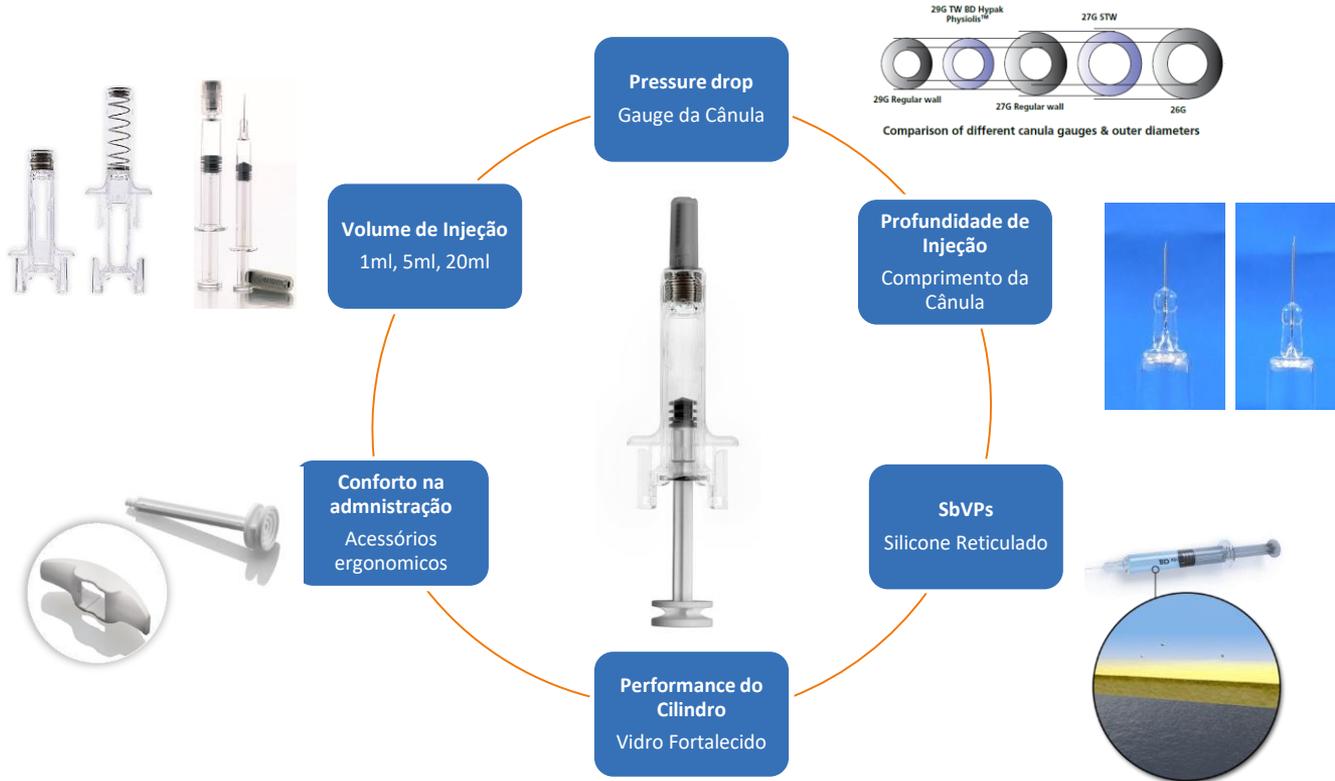


- Como decido qual a apresentação e sistema de embalagem corretos?
- Como eu posso
 - Garantir a compatibilidade dos medicamentos com seus recipientes?
 - Garantir a usabilidade do dispositivo e a administração adequada ao paciente?
- Como posso obter ajuda de meu fornecedor?

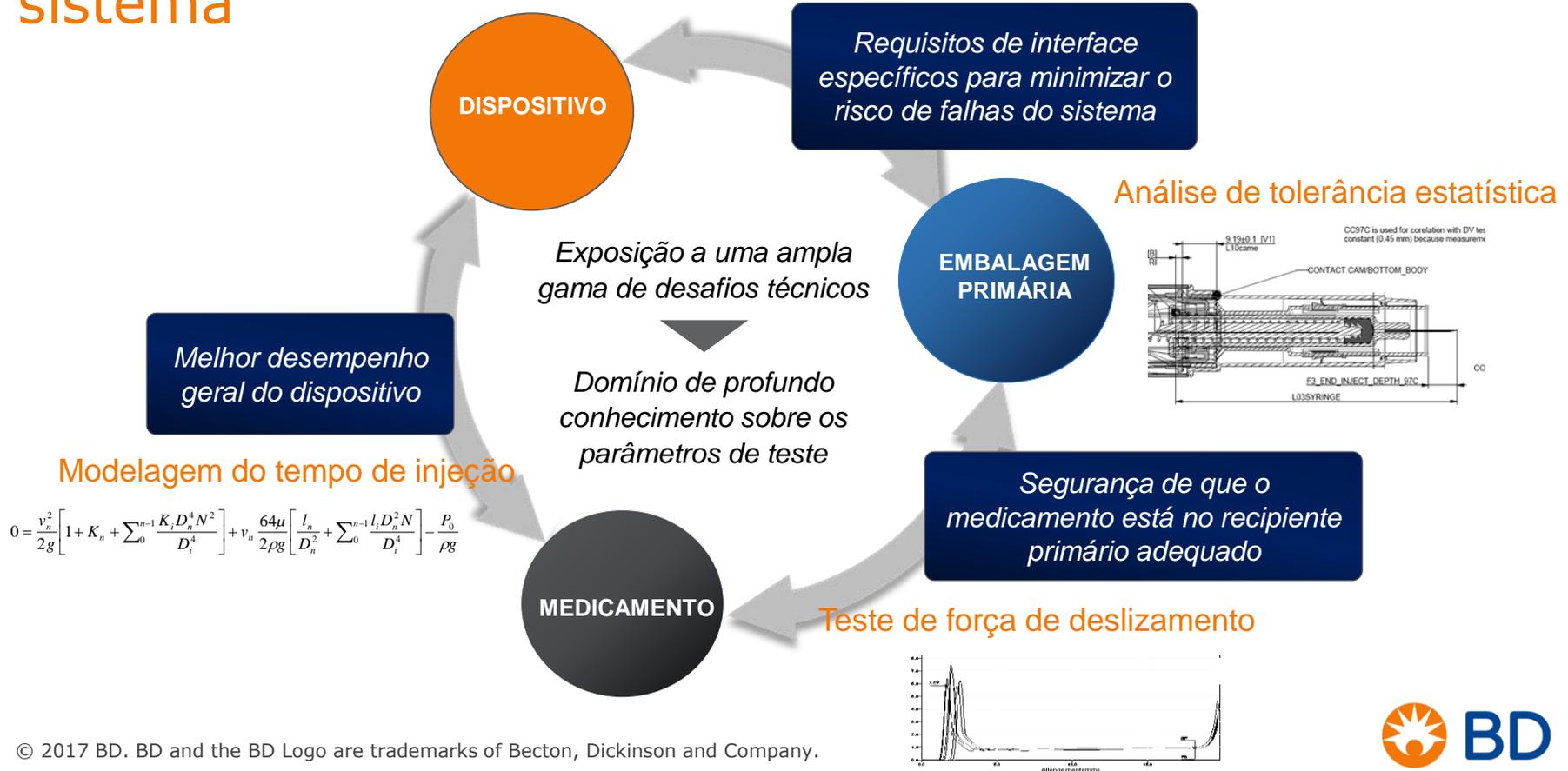
Múltiplas opções de apresentações para atender às necessidades dos medicamentos e pacientes



Múltiplas opções dentro da mesma apresentação para atender às necessidades de medicamentos e pacientes



Diversas interações afetam o desempenho final do sistema



Garantindo a compatibilidade dos medicamentos com seus recipientes



Seleção e avaliação antecipada de materiais

Considerações:

- Natureza da matéria prima
- Natureza do sistema de embalagens
- Composição do sistema de embalagem
- Nível de risco do medicamento

Degree of Concern Associated with the Route of Administration	Likelihood of Packaging Component-Dosage Form Interaction		
	High	Medium	Low
Highest	Inhalation Aerosols and Solutions; Injections and Injectable Suspensions ^a	Sterile Powders and Powders for Injection; Inhalation Powders	
High	Ophthalmic Solutions and Suspensions; Transdermal Ointments and Patches; Nasal Aerosols and Sprays		
Low	Topical Solutions and Suspensions; Topical and Lingual Aerosols; Oral Solutions and Suspensions	Topical Powders; Oral powders	Oral Tablets and Oral (Hard and Soft Gelatin) Capsules

Fonte: Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. FDA May 1999

Principais desafios relacionados à interação medicamento/embalagem



Potenciais fontes de degradação



Incompatibilidade de Interface:

Bolha de ar, polímeros, óleo de silicone, elastômeros



Agregados solúveis, partículas, perdas por adsorção, proteína mal enovelada



Instabilidades físicas / químicas causadas por lixiviáveis

Tungstênio, Íons de Fe



Partículas heterogêneas, modificações químicas, agregados solúveis



Específico do dispositivo:

Permeabilidade ao oxigênio, delaminação de vidro, entupimento de agulhas, exposição à luz

Exemplo 01

Estudo de Caso FDA

- Problema: Ácido acrílico de adesivo à base de acrilato lixiviado no medicamento
- Fonte: Adesivo usado para anexar agulha ao cilindro da seringa de vidro
- Impacto: O ácido acrílico modificou a proteína em 3 locais diferentes, alterando sua carga total para (-)
- Resolução: Mudar para uma seringa preenchida alternativa (Ex.: adesivo de formulação diferente, bico luer)

Fonte: Desmond Hunt. E&L Course, March 2017, São Paulo - Brazil

Exemplo 02

- Problema: Desnaturação e agregação de proteínas levando à formação de polímeros amorfos visíveis a olho nu.
- Fonte: O silicone usado como lubrificante em seringas preenchidas e cartuchos de vidro pode formar partículas subvisíveis (SbVPs) e interagir com proteínas.
- Resolução: Controle dos níveis de silicone ou troca para seringa alternativa (outra tecnologia de silicone, baked silicone, seringa não siliconizada)

Fonte: Desmond Hunt. E&L Course, March 2017, São Paulo - Brazil

Exemplo 03

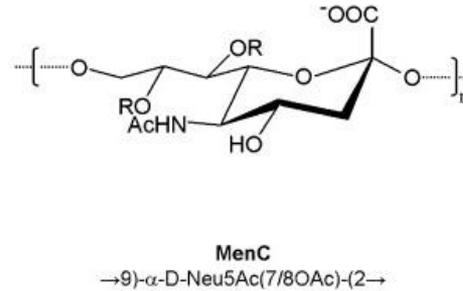
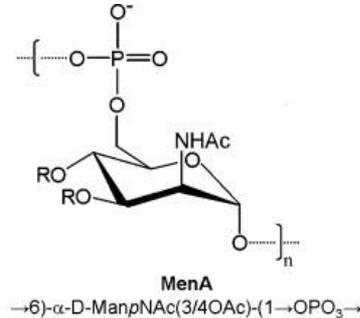
Estudo de Caso FDA

- Problema: O hidroxitolueno butilado (BHT) foi observado num produto liofilizado 12 meses após a mudança do stopper de látex para clorobutilo.
- Fonte: BHT, um aditivo alimentar comum, foi encontrado em níveis muito baixos e tem toxicidade muito baixa. Sua fonte era o stopper de borracha butílica.
- Resolução: Definição de um nível de aceitação para o BHT e monitoramento contínuo de seus níveis.

Fonte: Desmond Hunt. E&L Course, March 2017, São Paulo - Brazil

Metodologias para avaliar a formulação e interação medicamento / embalagem primária

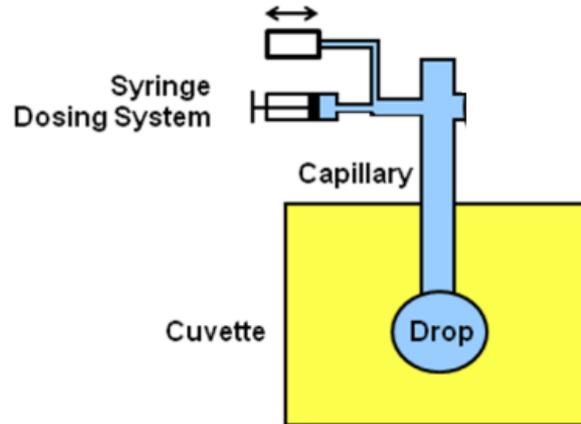
1. Avaliação da sensibilidade ao silicone usando medidas de tensão interfacial
2. Protocolo de seleção acelerada
3. Estudos simulados: Prevendo lixiviáveis



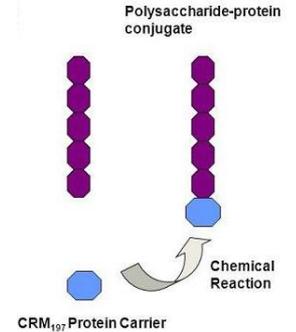
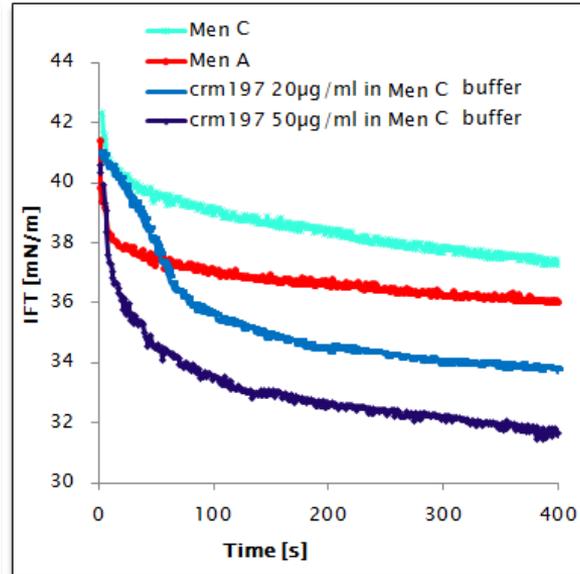
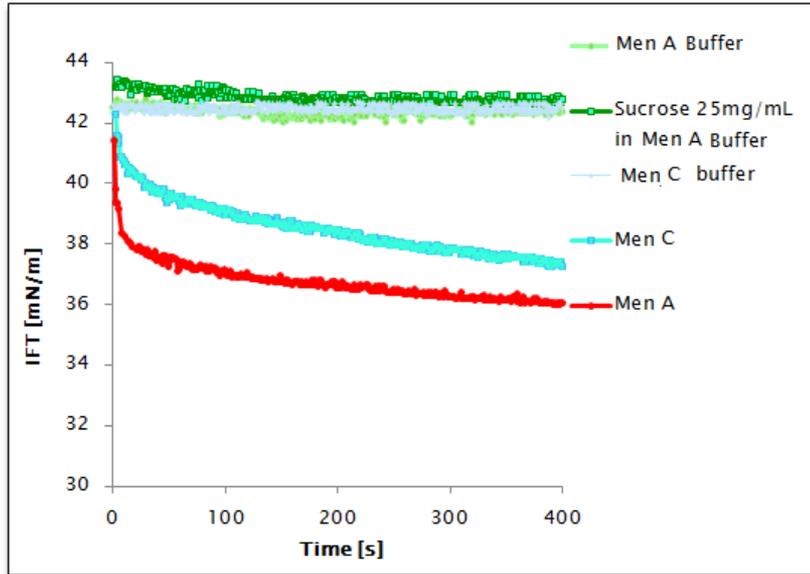
1. Análise de tensão superficial

Avaliação da sensibilidade ao silicone usando medidas de tensão interfacial (IFT)

- Determinação da afinidade da formulação para o óleo de silicone
- Determinação de quais são os parâmetros críticos da formulação que podem melhorar seu desempenho

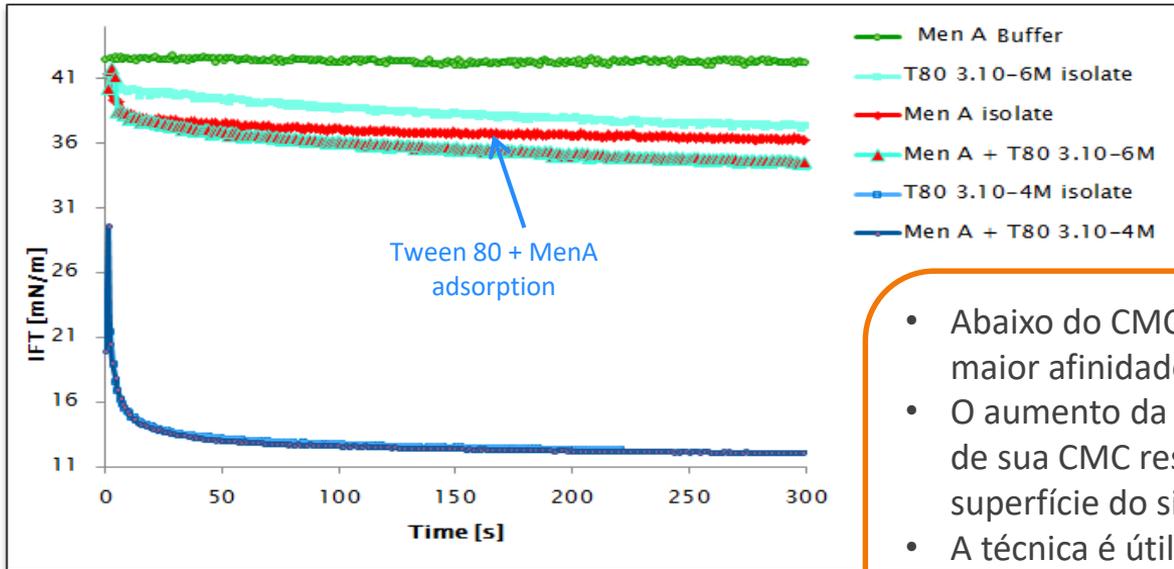


Comparação da afinidade por silicone de MenA e MenC



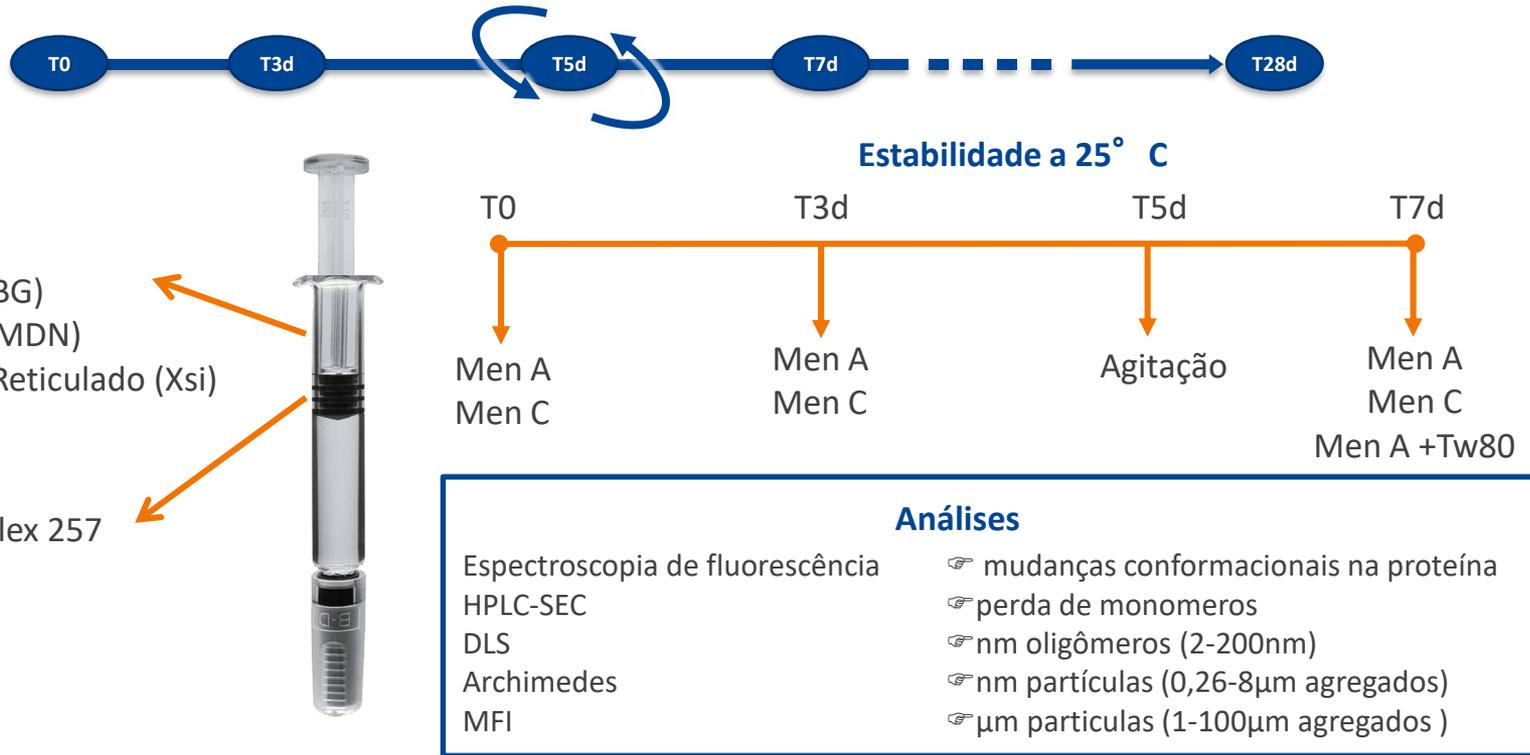
- MenA apresenta maior afinidade ao silicone que MenC
- A técnica permite comparar candidatos de formulação por sua afinidade.

Efeito da adição de surfactante na afinidade pelo silicone



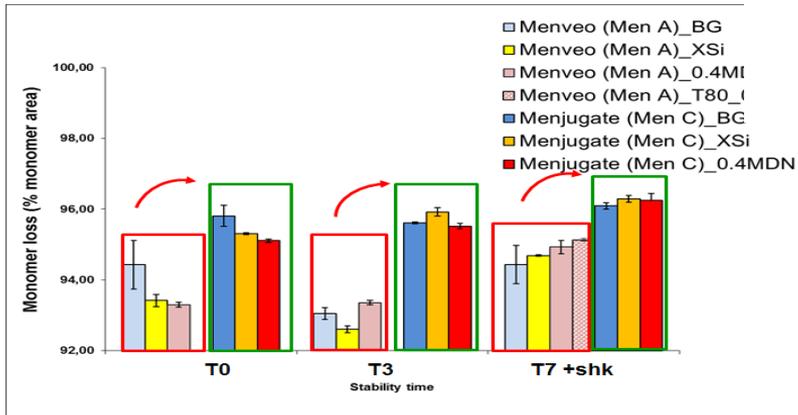
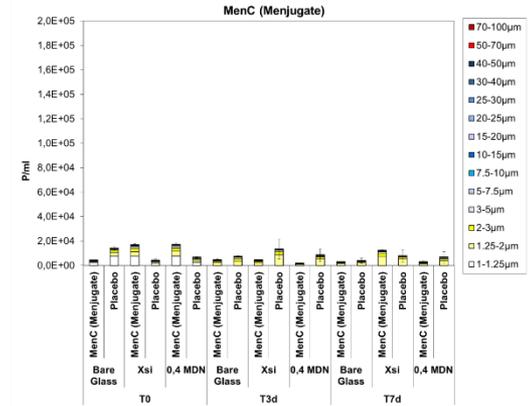
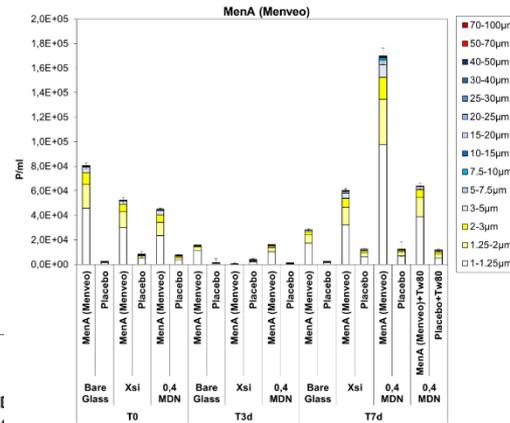
- Abaixo do CMC do Tween 80, Men A apresenta maior afinidade pelo silicone.
- O aumento da concentração de Tween 80 acima de sua CMC resulta em sua rápida adsorção na superfície do silicone.
- A técnica é útil no ajuste fino de parâmetros de formulação para reduzir a interação do ativo com óleo de silicone

2. Protocolo de seleção acelerada



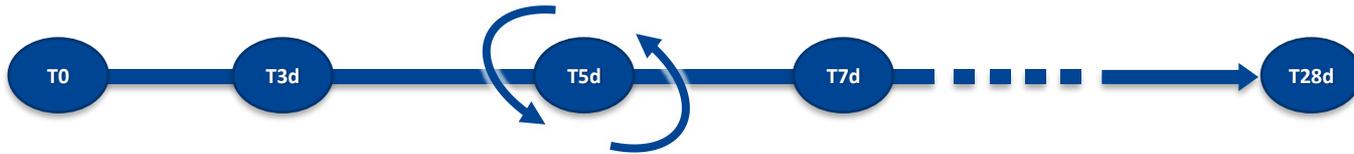
Comparação da interação de MenA e MenC com diferentes propostas de embalagem

- Maior perda de monômero é detectada em MenA em comparação com MenC
- Nenhum efeito claro das propriedades da embalagem foi observado



- Dados de MFI confirmam maior quantidade de partículas em MenA em comparação com MenC
- Efeito das propriedades do recipiente e / ou agitação no MenA é observado em T7 dias

Modelos de compatibilidade de design



Modelos Proteicos

Model	Observations
P1 : CRM197	Particles (MFI)
P2 : Lysozyme	"non spherical" SbVP
P3 : Insulin	SEC/Adsorption

Modelos com Excipientes:

Model	Observations
E1 : Tween80	Particles counts (HIAC/MFI)
A2 : Squalene	Coating integrity

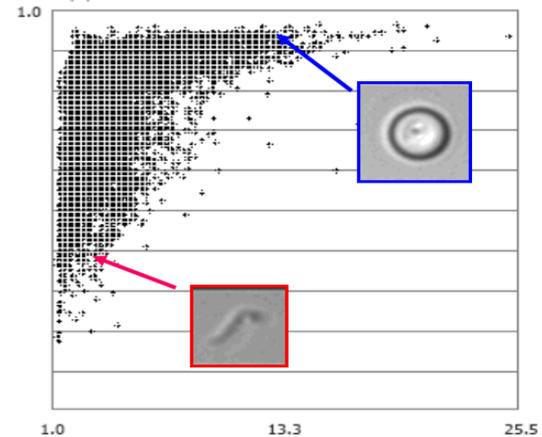
Exemplo: Insulina

AR<0.85	T28 days "non spherical" (count/ml) % from the Regular Silicone		
	Regular Si	XSi	No Silicone
Insulin	(2816) 100	(810) 28	(906) 32

Exemplo: Tween 80

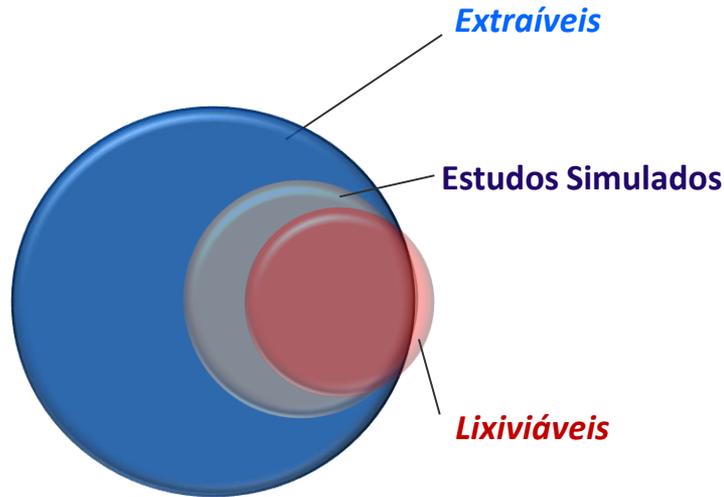
	Tween 80		
	Regular Si	XSi	No Silicone
(Particles) % from the Reg. – MFI	(>50000) 100	(1100) 2	(550) 1

Diâmetro (ESD) vs. Raio de aspecto



O protocolo de seleção acelerada demonstrou ser eficaz com vários ingredientes ativos e de formulação diferentes

3. Estudos simulados: Prevendo lixiviáveis



- Etapa Intermediária entre E&L
- Realizado no sistema completo
- Solventes simulantes relevantes para o PODP
- Predição mais assertivas dos lixiviáveis

Fonte: The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables working group initiative for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). D. Paskiet, D. Jenke, D. Ball, Journal of Pharmaceutical Sciences and Technologies, Vol67, 430-447, Sept-Oct 2013

Condições dos estudos de Extraíveis

Extraíveis

Componentes

Alcool Isopropílico

Água

Baixo pH

Alto pH

GC/MS sem extração

Sistema Completo

Autoclave

Água

pHs altos e baixos

% de Solvente em Água



Estudos Simulados

ICH armazenamento acelerado

Direcionado a Biológicos

Água

pHs Alto e Baixo

Surfactante

Álcool polivinílico



Estudo de Caso

Seringas Preenchias de linha dedicada a produtos biotecnológicos

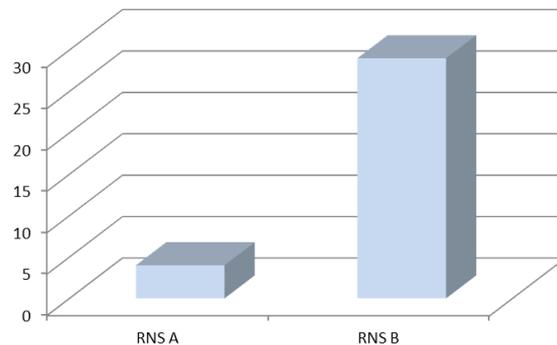
- Amostras:
 - RNSA
 - RNSB
- Simuladores:
 - Água
 - Surfactante
 - Álcool Polivinílico



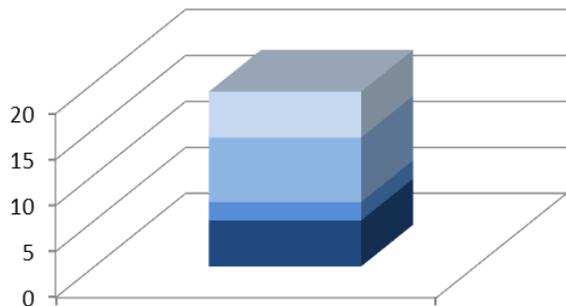
Resultados Obtidos



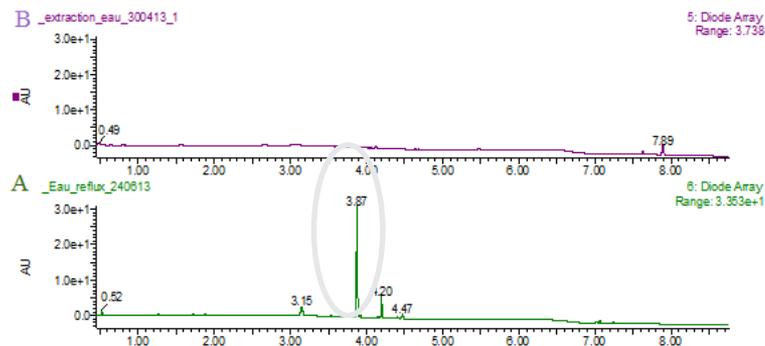
200 Extraíveis Potenciais



Simulated studies



- LC
- HS-GC/MS
- IC
- ICP/MS





Obrigada!

