



El vidrio tiene mucho que contar Vidro: uma longa história a contar

¿Cómo se puede garantizar la estabilidad de los medicamentos en los envases farmacéuticos?
¿Cuándo se romperá un recipiente de vidrio? Gracias a su know how en análisis, SCHOTT pharma services puede dar respuesta a preguntas importantes como estas.

Como a estabilidade do medicamento por ser garantida na embalagem farmacêutica? Quando um recipiente de vidro quebra? Graças à sua expertise analítica, os serviços SCHOTT pharma podem responder importantes questões como estas.

ALEXANDER LOPEZ

A medida que se realizan progresos en el campo de la medicina y crece la presión competitiva en el prometedor mercado farmacéutico global, aumentan también los requisitos impuestos a los envases. Hoy en día los envases sistémicos, como las jeringas, combinan los materiales más variados, que incluyen el vidrio, el metal, la goma, el aceite de silicona y los adhesivos. Estos sistemas de envase no deben reaccionar bajo ningún concepto con el contenido, contaminando el medicamento. Asegurarse de que los recipientes de los medicamentos no se romperán si se manipulan adecuadamente, ya sea durante la operación de llenado, el transporte o el uso, es un tema igualmente importante para la industria farmacéutica. Las autoridades reguladoras, como la FDA en Estados Unidos, también toman en consideración la seguridad del envase farmacéutico al registrar nuevos

Demandas cada vez mais rigorosas são impostas às embalagens em função do progresso alcançado na medicina e da pressão competitiva no aumento dos promissores mercados farmacéuticos globais. Hoje, embalagens sistémicas, como seringas, contêm ampla variedade de diferentes materiais, incluindo vidro, metal, borracha, óleo de silicone e adesivos. De modo algum, esses sistemas podem permitir que os recipientes reajam com seus conteúdos e contaminem o medicamento, especialmente se for um

bioterapêutico baseado em proteína altamente sensível. Garantir que os recipientes de medicamentos não quebrem quando são tratados apropriadamente durante o processo de envase, transporte ou uso é tema igualmente importante para a indústria farmacêutica. Autoridades reguladoras, como a norte-americana FDA, também levam a segurança da embalagem farmacêutica em consideração quando novos medicamentos são registrados.

Todos estos aspectos levaram a um processo de reavaliação. „Como os



Foto : SCHOTT/L. Hauser

Foto : SCHOTT/C. Costard

SCHOTT pharma services utiliza el más moderno equipamiento, como un espectrómetro de masas TOF-SIMS (derecha), para analizar las propiedades de la superficie del vidrio. Esto permite examinar, por ejemplo, los ataques químicos al vidrio o la contaminación de la superficie. Las condiciones de esfuerzo dentro de un vidrio destinado a un uso farmacéutico se pueden reconstruir dentro de un autoclave (izquierda).

Os Serviços SCHOTT pharma usam equipamentos como o Espectômetro de Trajetória Mínima de Massa de Íon Secundário (à dir.) para analisar as propriedades do vidro. Com isso, ataques químicos ou contaminação da superfície são examinados, por exemplo. As condições de tensão de um vidro para uso farmacêutico podem ser reconstituídas no interior de um autoclave (à esq.).

medicamentos. “A mayor complejidad de los productos farmacéuticos, mayores las exigencias impuestas a su envase. Resulta mucho más difícil mantener la estabilidad a lo largo de la vida útil de un moderno producto biotecnológico que la de un principio activo químico tradicional. Para garantizar la estabilidad del medicamento son necesarios más ensayos analíticos. Por esta razón, detectamos un interés creciente en nuestros servicios,” explica el Dr. Uwe Rothhaar, Director de SCHOTT pharma services.

Esta Unidad de Servicios viene proporcionando a la industria farmacéutica servicios analíticos completos y asistencia para el desarrollo de envases farmacéuticos primarios desde 2009 (ver el resumen en la pág. 12). Un equipo multidisciplinar, con expertos de Maguncia (Alemania), St. Gallen (Suiza) y

produtos farmacêuticos tornam-se cada vez mais complexos, as exigências sobre as embalagens aumentam. É muito mais difícil preservar a estabilidade dos produtos biotecnológicos modernos em toda a sua vida útil do que os ingredientes químicos tradicionais. Mais testes analíticos são necessários para garantir a estabilidade do medicamento. Por isso, há um interesse muito maior em nossos serviços”, explica o Dr. Uwe Rothhaar, responsável pelos Serviços SCHOTT pharma. Esta unidade de serviços tem su-

prido a indústria farmacêutica com abrangentes serviços analíticos e desenvolvido assistência para produtos de embalagens farmacêuticas primárias desde 2009 (veja box à p. 12). Uma equipe de especialistas multidisciplinar de Mainz (Alemanha), St. Gallen (Suíça) e Duryea (EUA) oferece esse suporte aos clientes em todo o mundo. Além de realizar suas próprias análises instrumentais, a equipe também utiliza recursos do principal departamento de desenvolvimento tecnológico e pesquisas da SCHOTT. Este trabalho é >

Duryea (EE.UU.), ofrece sus servicios a clientes de todo el mundo. Aparte de sus propios modernísimos laboratorios utiliza también los amplios equipamientos para análisis instrumentales y los recursos del departamento central de Investigación y Desarrollo Tecnológico central de SCHOTT. Trabaja en conformidad con los estándares de las Good Manufacturing Practices

feito em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (GMP), e todas as operações do laboratório são credenciadas com base na DIN EN ISO 17025. Estes serviços estão embasados em mais de 125 anos de conhecimento

no desenvolvimento de vidros especiais e outros materias, fabricação e processamento. „Ao contrário da maioria dos outros prestadores de serviços de análise de laboratório, como fabricantes de embalagens farmacêutica estamos familiarizados com todos os processos, desde o envase até a esterilização e uso“, observa Uwe Rothhaar.

Experiência única em todas as áreas envolvidas

Este know-how exclusivíssimo permite a detecção precoce de riscos e o desenvolvimento de soluções. Os chamados „extraíveis e lexiviáveis“, por exemplo, são analisados com técnicas cromatográficas. Estes são compostos orgânicos invisíveis a olho nu e podem migrar do recipiente para o composto medicamentoso, especialmente do próprio recipiente, da tampa ou do adesivo usado.

A possibilidade de interação entre o medicamento e a embalagem representa ainda um importante foco de análise. Durante a delaminação do vidro, por exemplo, flocos inorgânicos ou lamelas podem separar-se da parede interior do vidro e interferir na eficácia da medicação, ou mesmo pôr em perigo a saúde do paciente. Para distinguir entre um floco de vidro e outros corpos estranhos, primeiro uma amostra é filtrada e as partículas são analisadas. Além disso, usando técnicas apropriadas, também é possível provocar o envelhecimento acelerado e, assim, estimular o efeito de delaminação que, normalmente, talvez fosse observado apenas dois anos mais tarde. „Isso nos permite testar vários produtos de embalagens e seu conteúdo em pouco tempo, uma grande vantagem para os nossos clientes“, explica o Dr. Peter Prazeller, gerente de produto para os Serviços SCHOTT pharma.

Testar a estabilidade e a confiabilidade da embalagem é o terceiro pilar de competência desenvolvido em estreita colaboração com o departamento

Esta imagen del microscopio electrónico (izquierda) muestra cómo se desprenden partículas inorgánicas de la pared interior de vidrio de un envase farmacéutico por efecto de la delaminación. Las imágenes microscópicas nos ayudan también a investigar las causas de la rotura del cono de una jeringuilla de vidrio (derecha).

Esta imagem de microscópio eletrónico (à esq.) mostram como flocos inorgânicos podem se desprender da parede interior de vidro de uma embalagem farmacêutica durante a delaminação. Imagens microscópicas também nos ajudam a verificar as causas de ruptura do cone de uma seringa de vidro (à dir.).



Fotos: SCHOTT

PARTNER DE SERVICIOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

SCHOTT pharma services ofrece a las empresas farmacéuticas una combinación única en su género de servicios analíticos de laboratorio para envases farmacéuticos primarios: varios tipos de tests de **resistencia química** para vidrios de Tipo I ayudan a evaluar, mediante la utilización de análisis especializados, los riesgos potenciales y a elaborar estrategias para evitarlos. Los problemas típicos incluyen la delaminación del vidrio, la formación de partículas y los lixiviados del envase.

El vidrio tiene una **resistencia mecánica** asombrosa, pero unas condiciones desfavorables pueden provocar su rotura. Los estudios fractográficos pueden ayudar a determinar la causa. Los ensayos de resistencia mecánica nos permiten comparar la resistencia a la rotura de diferentes sistemas de envase y determinar las probabilidades de rotura y, de esta forma, seleccionar el envase que se ajusta mejor a las especificaciones.

Unos **tests de funcionalidad del sistema** especiales y otros métodos de ensayo ayudan a cumplir los requisitos de los organismos reguladores y a caracterizar los envases farmacéuticos. Los análisis de integridad del cierre del envase y de funcionalidad, la cuantificación del aceite de silicona libre y total y la determinación de los niveles residuales de tungsteno proporcionan información sobre las prestaciones de los sistemas de envase farmacéutico. <|

SERVIÇOS PARCEIROS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Os Serviços SCHOTT pharma oferecem uma combinação exclusiva de serviços laboratoriais para embalagens farmacêuticas primárias: vários tipos de testes sobre a **durabilidade química** do vidro Tipo I, utilizando análises especializadas que ajudam a avaliar os riscos potenciais e desenvolver estratégias para evitá-los. Os problemas mais comuns envolvem delaminação do vidro, formação de partículas ou lexiviáveis a partir do recipiente.

O vidro tem uma surpreendente **estabilidade mecânica**, porém condições desfavoráveis podem levar à sua ruptura, e pesquisas fractográficas ajudam a determinar a causa-raiz. Testes de resistência mecânica permitem comparar a resistência de diferentes sistemas de recipientes e determinar as possibilidades de rupturas esperadas, e assim selecionar as embalagens que melhor atendem as especificações. Especiais **testes de sistemas de desempenho** e outros métodos ajudam a satisfazer as exigências de agências reguladoras. Análise da integridade do fechamento, testes de funcionalidade, quantificação do óleo livre e total de silicone e determinação dos níveis residuais de tungstênio são dados que oferecem informações sobre o desempenho das embalagens farmacêuticas. <|

(GMP) y todas las operaciones realizadas en el laboratorio están acreditadas según la norma UNE-EN ISO 17025. Estos servicios están respaldados por más de 125 años de profundos conocimientos acumulados sobre desarrollo, fabricación y transformación del vidrio especial y otros materiales. “A diferencia de la mayoría de prestadores de servicios de análisis de laboratorio, como fabricantes de envases farmacéuticos estamos también familiarizados con el proceso, desde el llenado hasta la esterilización y el uso,” señala Uwe Rothhaar.

Know-how en todos los campos

Este extraordinario know how permite identificar los riesgos y hallar las soluciones correspondientes. Se emplean métodos cromatográficos para analizar los denominados extractables y lixiviados. Estos compuestos orgánicos son componentes del mismo recipiente, del tapón o del adhesivo utilizado, que pueden migrar desde el envase a la solución del medicamento.

Las posibles interacciones entre un medicamento y su envase constituyen otro aspecto central de los análisis. Durante la delaminación del vidrio, por ejemplo, se desprenden partículas o láminas inorgánicas de la pared interior de vidrio, susceptibles de interferir en la efectividad del medicamento o, incluso, de poner en peligro la salud del paciente. Para determinar la causa se filtra primero una muestra y se analizan las partículas. Además se utilizan técnicas adecuadas para provocar un envejecimiento acelerado y, de esta forma, simular el efecto de delaminación, que normalmente se observaría quizá 2 años más tarde. “Esto nos permite testar la idoneidad de diversos envases y de su contenido en un plazo de tiempo corto, lo cual representa una ventaja importante para nuestros clientes,” explica el Dr. Peter Prazeller, Product Manager en SCHOTT pharma services.

La verificación de la resistencia y fiabilidad del envase mismo es el tercer pilar de la competencia, ofrecido y perfeccionado en estrecha colaboración con el Dpto. Central de Investigación. A menudo se plantea la cuestión de si un envase tiene un punto débil y qué es lo que causó en realidad su rotura. “El vidrio tiene mucho que contar, pero debemos ser capaces de ‘leerlo’. Entender lo que realmente ocurre cuando se cambia la forma de un vidrio y dónde se produce un esfuerzo es sólo una más de nuestras habilidades especiales. Esto es importante, porque cada producto de vidrio reacciona de una forma distinta,” subraya Uwe Rothhaar. Las probetas son sometidas a una presión calculada para estudiar su resistencia. La presión se incrementa progresivamente, hasta que provoca la rotura. Basándose en unas evaluaciones estadísticas se puede estimar la tasa de defectos de los envases sometidos a un esfuerzo normal. Según el Dr. Peter Prazeller, existe una demanda creciente de este tipo de servicios: “Estamos colaborando ya con muchas de las empresas farmacéuticas de referencia, para asegurar la seguridad y efectividad de estos productos en interés de los pacientes.” <|

uwe.rothhaar@schott.com

de pesquisa principal. Saber se um recipiente tem um ponto fraco e o que realmente causou uma determinada ruptura são solicitações frequentes. „O vidro tem uma longa história a contar, mas temos de estar aptos a ‚ler‘ isso. Entender o que realmente acontece quando o vidro muda de forma e onde o estresse ocorre são apenas algumas de nossas habilidades únicas. Isso é importante porque cada produto de vidro reage de forma diferente“, enfatiza Uwe Rothhaar. Amostras são submetidas a pressão em testes de sobrecarga para

confirmar a estabilidade dos recipientes de vidro. A pressão é aumentada continuamente até provocar a ruptura. Assim, a taxa de defeito do recipiente sob pressão normal pode ser estimada com alta precisão com base nestas avaliações estatísticas. De acordo com o Dr. Peter Prazeller há uma demanda cada vez maior para esses serviços: „já trabalhamos em conjunto com muitas das principais empresas farmacêuticas para garantir a segurança e a eficácia desses produtos para os pacientes“. <| uwe.rothhaar@schott.com



Foto: schott/C. Costard

Um envase farmacêutico não pode reagir sob nenhum conceito com seu conteúdo. SCHOTT pharma services colabora estreitamente com as empresas farmacêuticas, para assegurar a segurança e efetividade de estes produtos.

Em hipótese alguma a embalagem farmacêutica pode reagir com seu conteúdo. Os Serviços SCHOTT pharma trabalham em estreita cooperação com os laboratórios farmacêuticos para garantir a segurança e a eficácia desses produtos.