



Embalagens para Fármacos Parenterais e considerações sobre Integridade de Fechamento - CCI.

Deolinda Martins

Gerente de Suporte Técnico



Agenda

- Introdução
- Sistema de embalagem
 - Frascos
 - Tampas de borracha – características, processos, filmes e revestimentos
 - 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.

Sistema de Embalagem



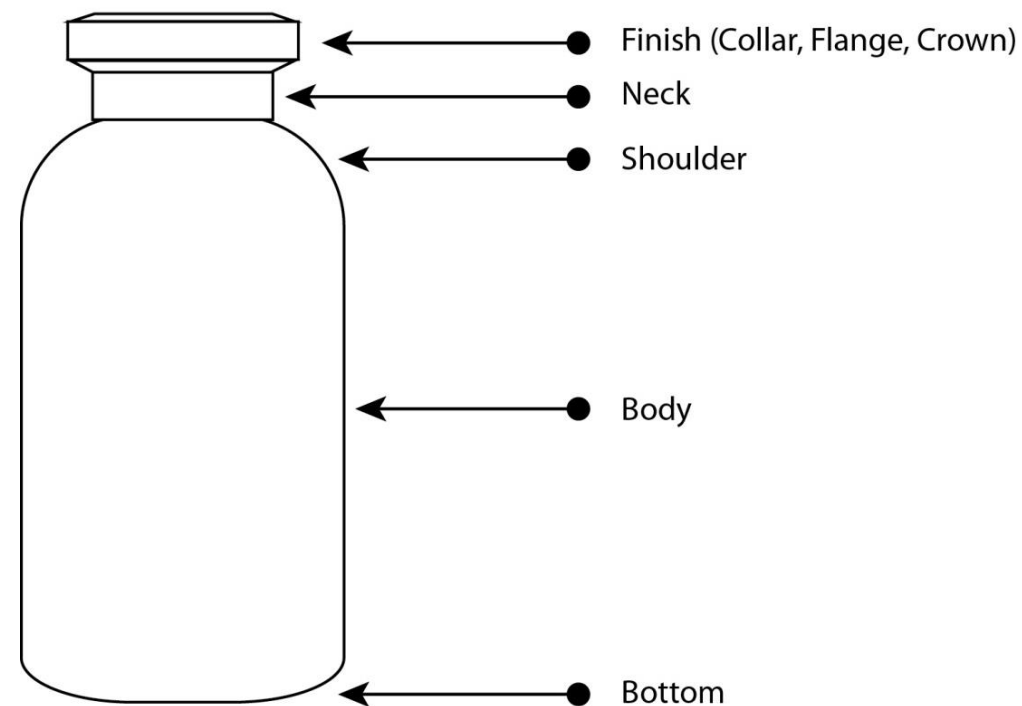
Porque 'Embalagem Parenteral' ?

- Os componentes da embalagem são parte integrante de um medicamento. 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, O₂, H₂O, and partículas
 - Fornece acesso seguro e fácil ao produto estéril

Sistema de Embalagem - Frasco



- Recipiente primário para o fármaco
- Opções
 - Material
 - Vidro, Polímero, Âmbar
 - Volume
 - 0.5mL a +100mL
 - Desenho
 - Blowback
 - GPI/ISO



Frascos de vidro – Vantagens e Desvantagens



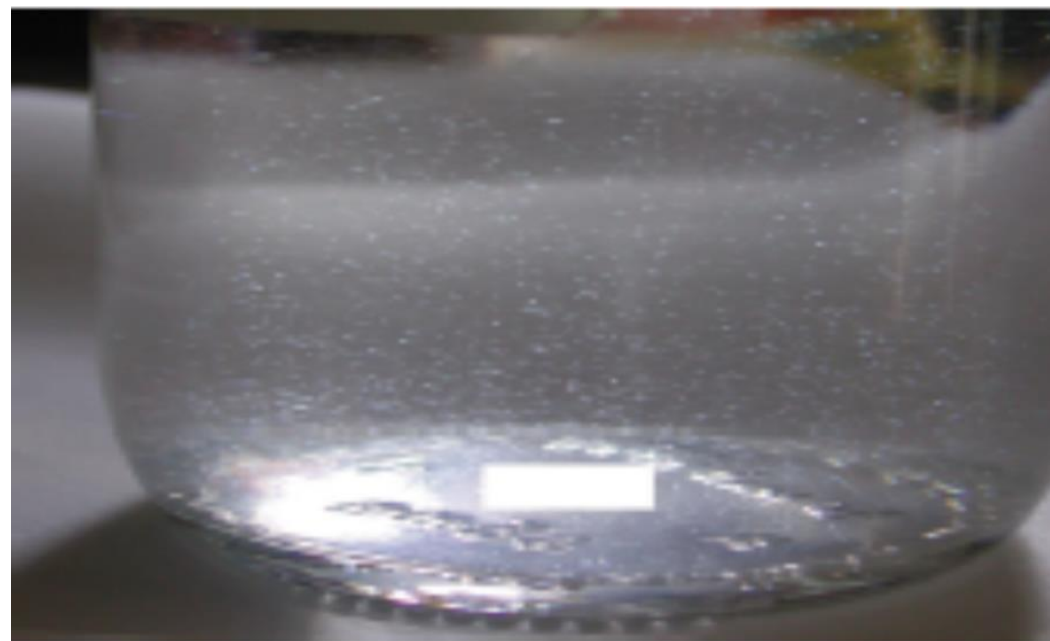
- ♦ Transparente
- ♦ Rígido, forte, dimensionalmente estável
- ♦ Impermeável a gases
- ♦ Quimicamente resistente a orgânicos
- ♦ Fácil limpeza, esterilização e despirogenização
- ♦ Bem documentado
- ♦ Tratamentos de superfície disponíveis



- ♦ Interações vidro-fármaco
- ♦ Lixiviáveis
- ♦ Delaminação
- ♦ Quebra
- ♦ Sensibilidades fármacos
 - ♦ Troca iônica (Li, Na, Mg, Ca Al)
 - ♦ Dissolução (fosfato, oxalato,...)
 - ♦ Adsorção (insulina, albumina,...)
 - ♦ Precipitação ($MgSiO_3$, $BaSO_4$)

Delaminação

- Ataque químico da superfície do vidro com remoção de Na e K, a camada de SiO₂ torna-se espessa e desprende da superfície
 - Estrutura tetraédrica da sílica é quebrada (Na₂O e K₂O)
 - Óxidos ocupam “orifícios” na rede quebrada formando ligações fracas



■ Polímeros –


- Policarbonato
- Polietileno tereftalato
- HDPE
- Polipropileno
- Poliestireno


■ Polímeros de Alto Desempenho –

- Polímeros de Olefinas cíclicas
 - Co-polímeros de Olefinas cíclicas
- ### ■ *Daikyo Crystal Zenith®*



Polímeros de Alto Desempenho – Vantagens e Desvantagens

- 
- ♦ Alta transparência
 - ♦ Alta resistência ao calor vs. outros polímeros/esterilizáveis
 - ♦ Excelentes características a baixas temperaturas
 - ♦ Resistência a pH extremos
 - ♦ Baixa adsorção de umidade e permeabilidade a vapor de água
 - ♦ Baixo potencial de extraíveis
 - ♦ Menor potencial para partículas
 - ♦ Alta resistência a quebra

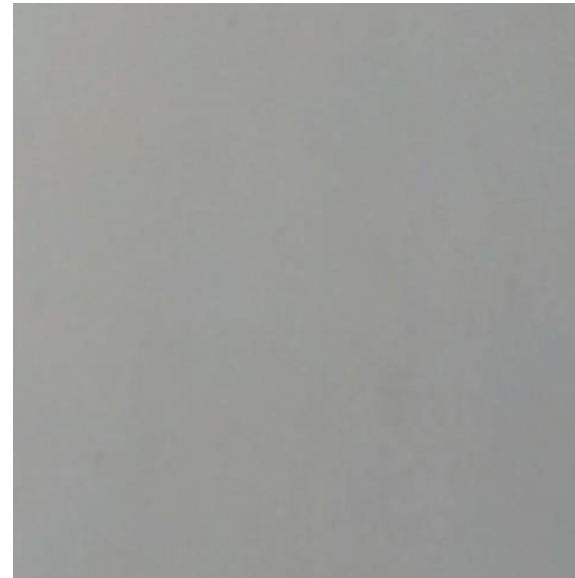
- 
- ♦ Lixiviáveis
 - ♦ Permeação O₂
 - ♦ Transparência ótica
 - ♦ Estabilidade dimensional
 - ♦ Resistência ao calor vs. vidro

Risco de Delaminação

Fotomicrografia da Superfície de Contato -57 Days @pH10



Vidro

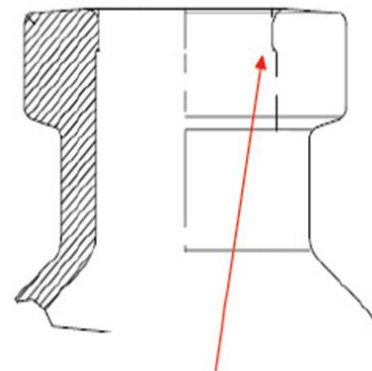


Daikyo Crystal Zenith®

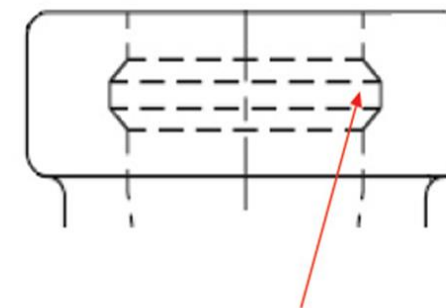
- Claro ou âmbar
- Tamanhos



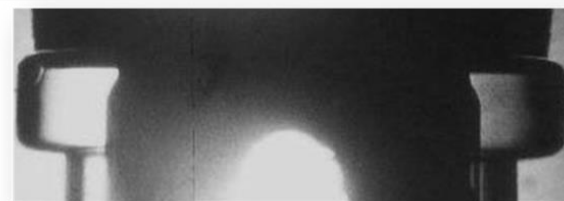
- Desenhos – ISO & GPI



EU blowback



US blowback



Sistema de Embalagem - Tampa

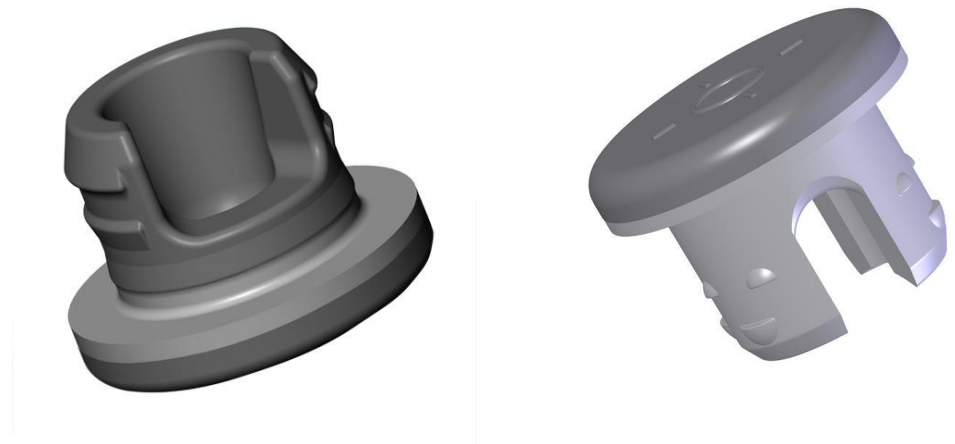


Tampas de elastômero

- Tampas para líquidos

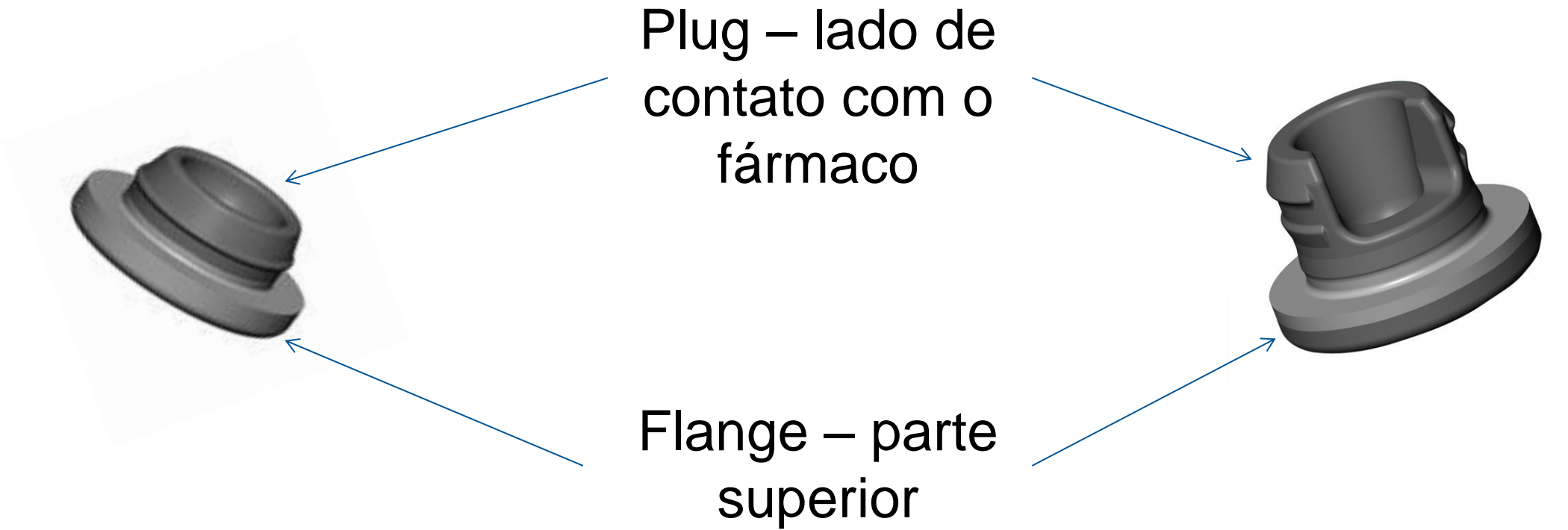


- Tampas para liofilização



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

Tampas de elastômero



Elastômeros

- Elastômero – um polímero que pode ser estendido 2 vezes o seu comprimento e retorna à sua forma original quando a força é removida, comumente conhecido como ‘borracha’
- Elastômeros Termofixos (TSE) – um polímero cujas propriedades elastoméricas são derivadas de ligações químicas reticulares que são irreversivelmente criadas quando submetidas ao calor

■ Ingredientes comuns

- polímero, agente de cura, ativador, acelerador, carga, antioxidantes, plastificantes, pigmentos

■ Tipos de elastômeros

- Butil/Halobutil, Isopreno, EPDM, Nitrílico/Neoprene, Polibutadieno, Silicone

■ *Látex*

- *As tampas de borracha não são produzidas a partir do látex, mas elas podem ser produzidas a partir de borracha natural seca que pode possuir potencial alergênico*

Elastômeros comuns para tampas

Butil & Halobutil – Maioria das Tampas Farmacêuticas

■ Pontos fortes

- Baixo potencial de extraíveis
- Boa barreira O₂ & H₂O

■ Pontos fracos

- Propriedades Físicas Reduzidas (coring, cicatrização)
- Resistência a Radiação Limitada <50kGy

Poliisopreno

■ Pontos Fortes

- Excelente cicatrização
- Boas Propriedades Físicas
- Esterilização radiação >1000 kGy

■ Pontos fracos

- Alto potencial de extraíveis
- Pobre barreira O₂ & H₂O

Processo Produção das Tampas de Elastômeros

■ Mistura



■ Calandra



Processo Produção das Tampas de Elastômeros

■ Vulcanização



■ Corte



Etapas pós-processamento

■ Pré-lavagem

- Remove agentes moldagem/corte e partículas



■ Lavagem farmacêutica

- Prepara as tampas para esterilização
- Controla bioburden, endotoxina, partículas, silicone



Etapas pós-processamento

■ Verificação visual

- Inspeção 100% inspection assegura a mais alta qualidade



■ Esterilização

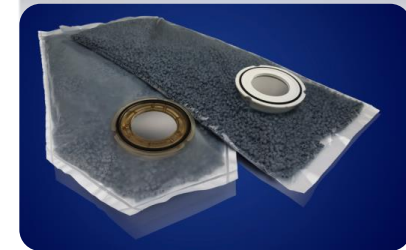
- Componentes *Ready-to-Use* prontos para a linha de produção do cliente



- Sterilizable Bags
- Nylon bags
- Ported bags



Sistemas Assépticos/Isoladores e *Ported bags*

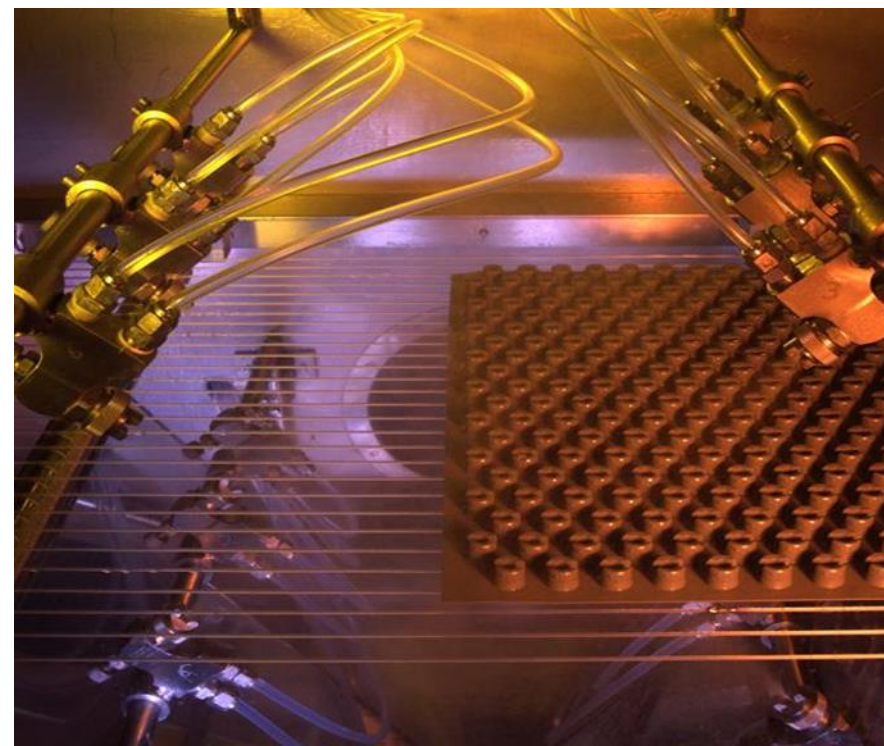


Revestimentos

- Líquido ou vapor aplicado por vaporização ou tamboreamento
- Óleo de Silicone, Processo de revestimento B2

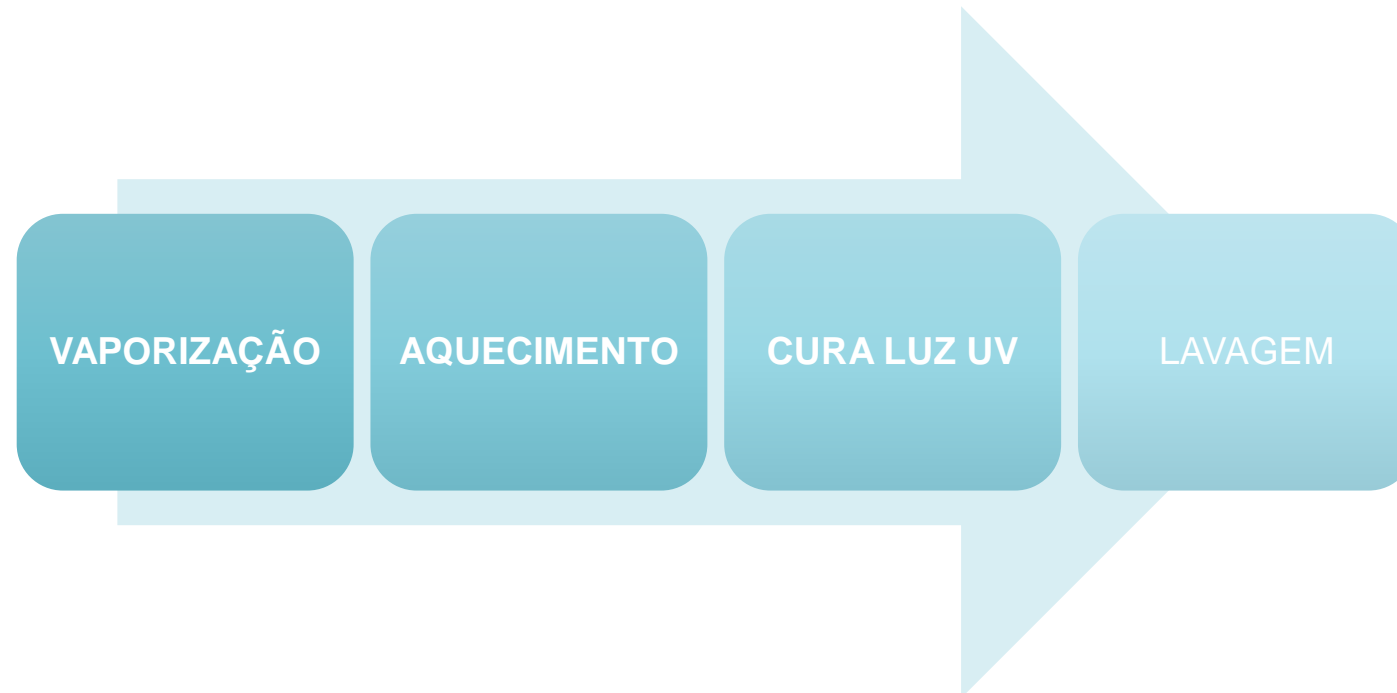
Porque usar revestimentos ?

- Melhora 'maquinabilidade'
- Melhora funcionalidade
- Lubricidade
- Reduz partículas
- Reduz formação 'agregados'



Processo revestimento B2

- Combinação de silicones de alto peso molecular

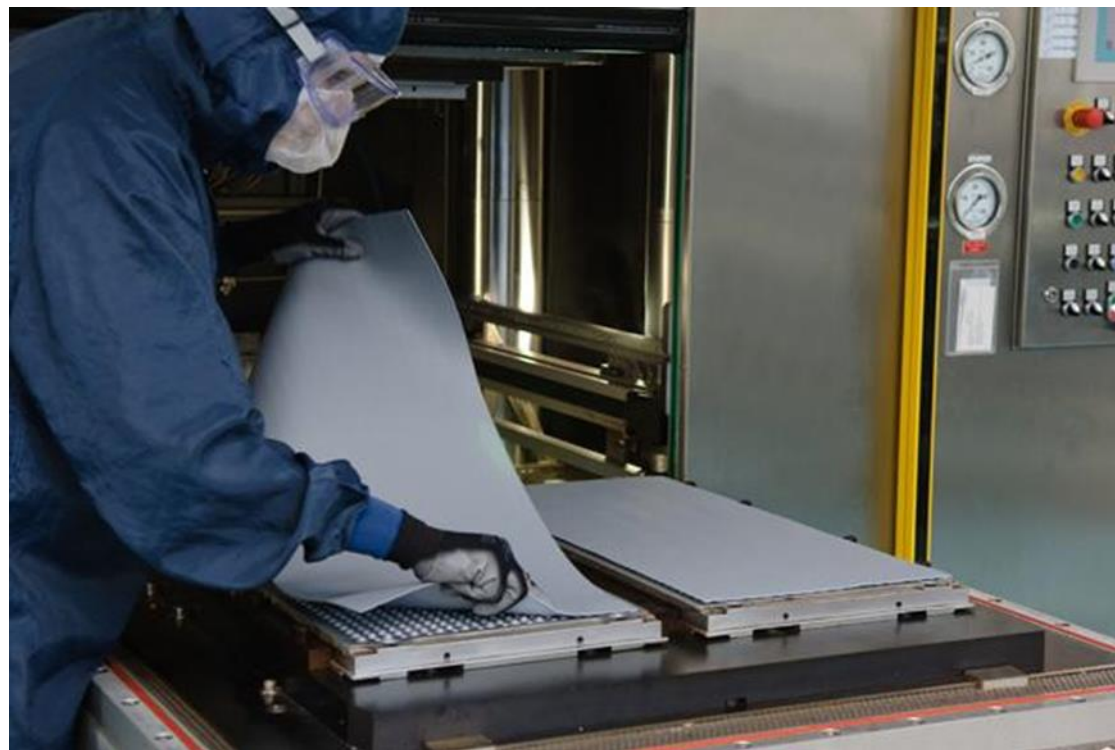


Tecnologia de Revestimento B2 é licenciada pela Daikyo Seiko, Ltd.

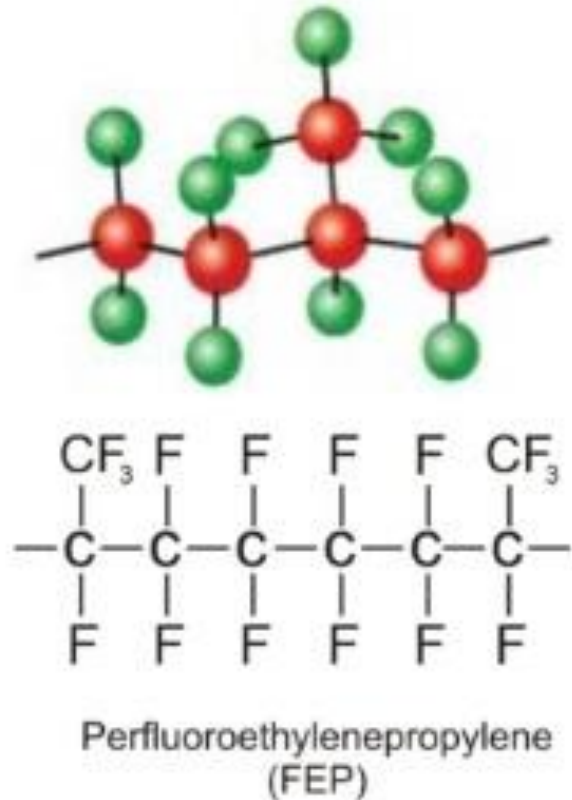
- Fina folha laminada aplicada durante o processo de moldagem
- FEP, FluroTec®

Porque usar Filmes ?

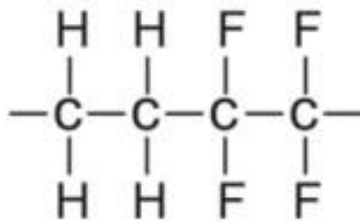
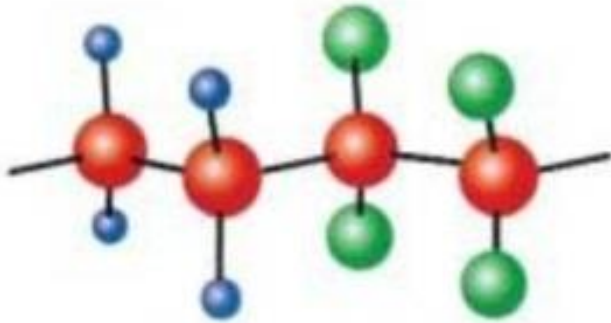
- Reduz extraíveis dos elastômeros e lixiviáveis nos fármaco devido às propriedades de barreiras
- Diminui a interação fármaco-tampa
- Melhora maquinabilidade
- Melhora funcionalidade



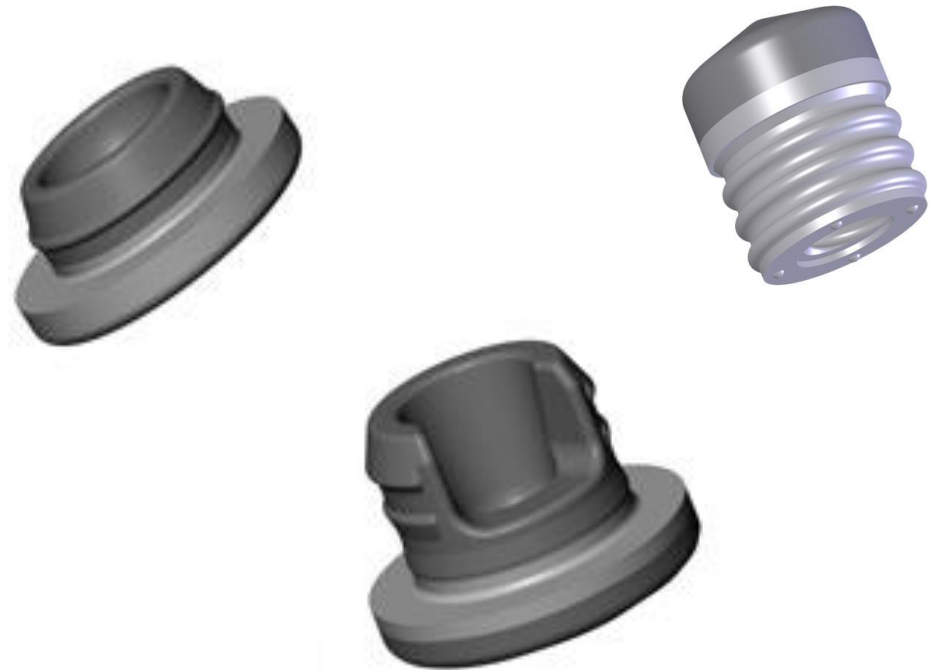
- *Fluorinated ethylene - propylene or FEP*



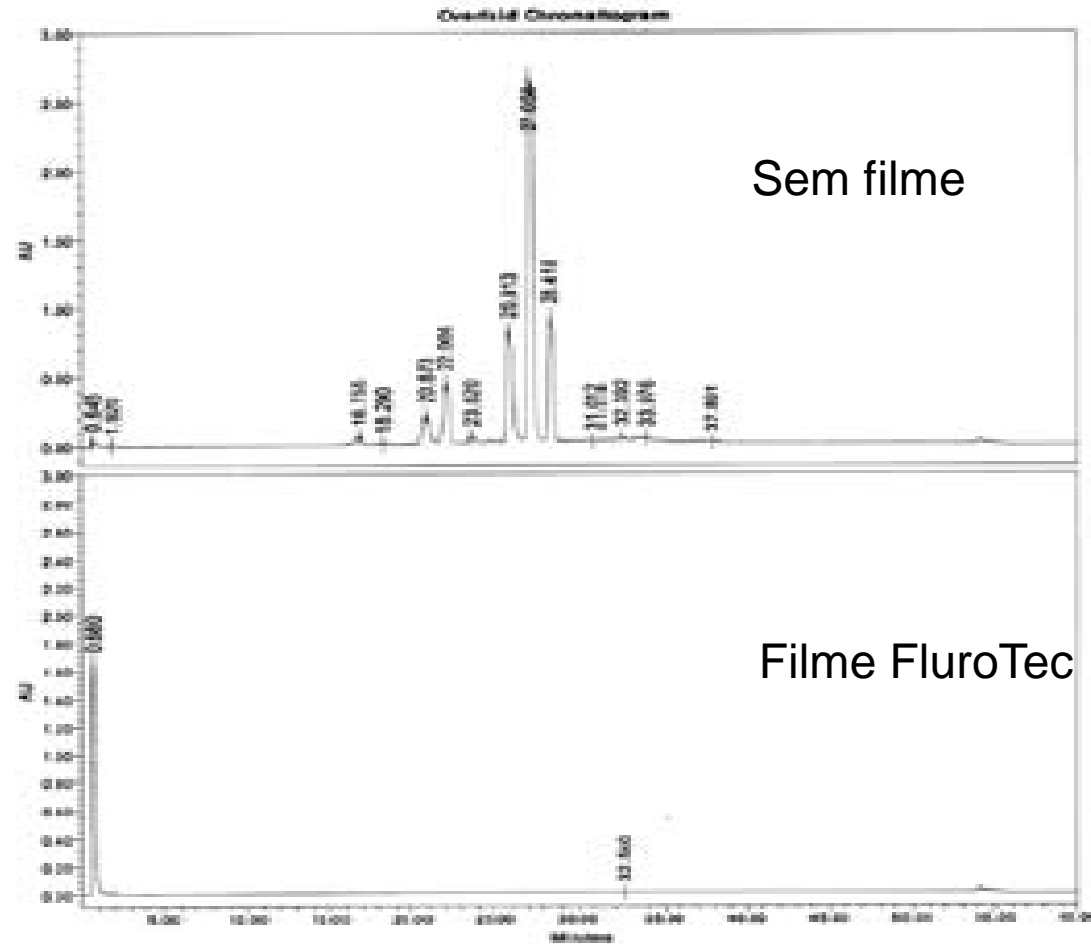
- *ETFE – Copolymer of tetrafluoroethylene and ethylene*



Ethylene-tetrafluoroethylene
(ETFE)



Perfil de Extraíveis Orgânicos



Sistema de Embalagem - Selo



Selos

Pastilha plástica

Selo alumínio

Tampa (não visível)



Frasco

■ Tampa secundária

- 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
- Alumínio ou Plástico
- Facilidade de abertura
- Permite gravação



Selos de alumínio



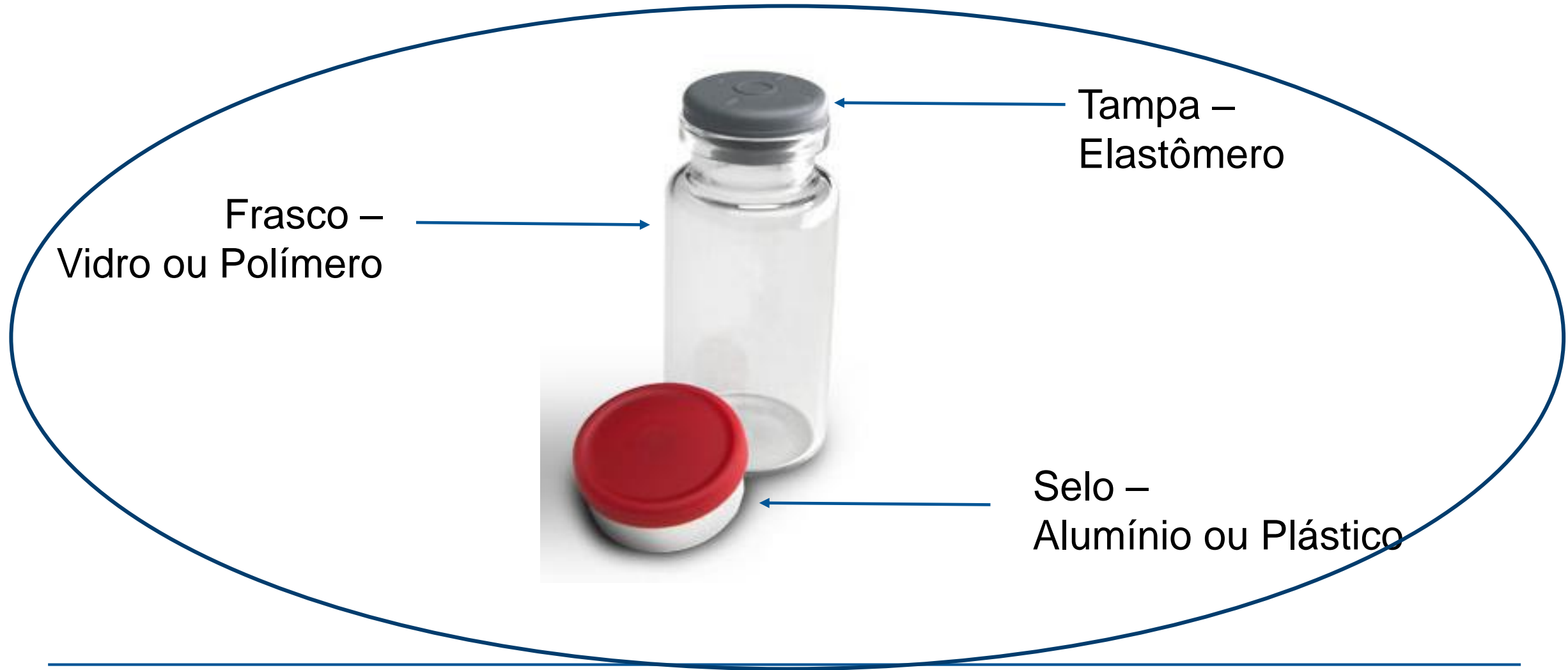
Selos de Alumínio Flip-Off®



Selos Plásticos (LyoSeal®)



Sistema de Embalagem - Avaliação



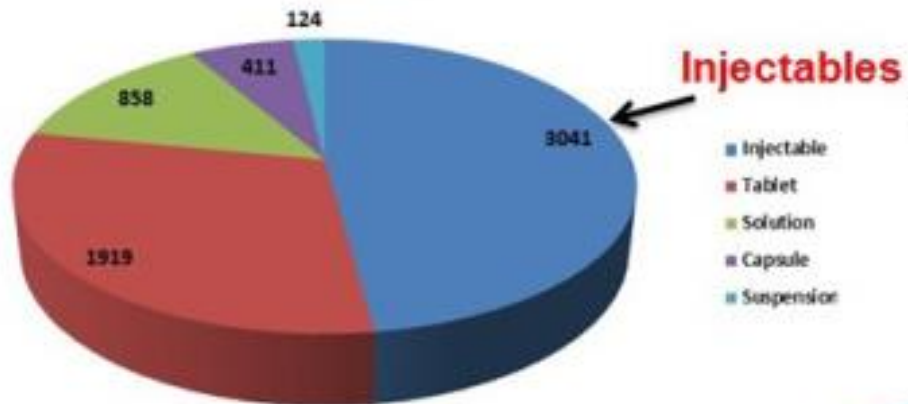
Considerações – Seleção Embalagem Parenteral

- **Fármaco**
 - Ingrediente ativo
 - Solvente
 - Excipientes
- **Química**
 - pH
 - Condições armazenamento
 - Sensibilidades
- **Regulamentação**
 - Compendios
- **Propriedades Físicas**
 - Dose única ou múltipla
 - Método de esterilização ou RU
- **Necessidades adicionais**
 - Partículas
 - Inspeções

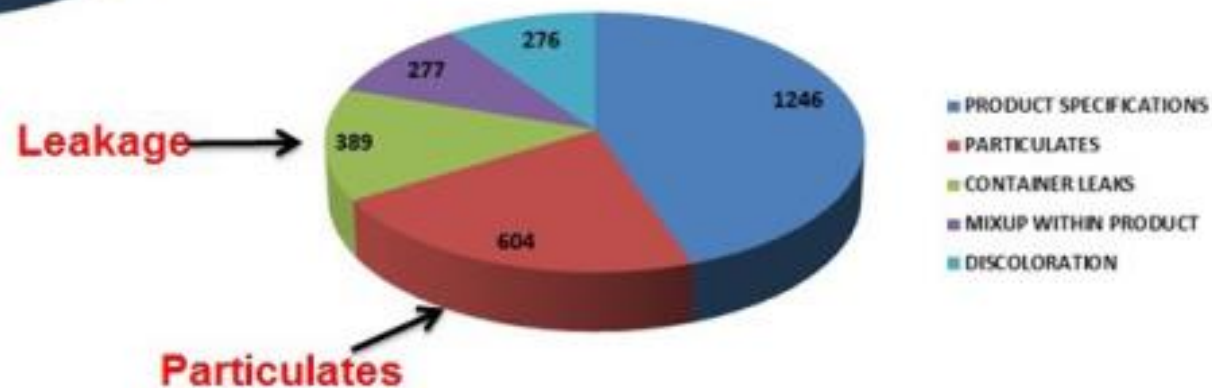


Recalls de produtos

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.
 - Esta definição é uma mudança do foco anterior em simplesmente demonstrar a esterilidade do produto.
 - Sinônimo – integridade da embalagem
- **Product-Package System vs. Container-Closure System:**
- o sistema frasco-fechamento é composto pelos principais componentes das embalagens, bem como por componentes de embalagens secundárias essenciais para garantir a montagem correta da embalagem.
- o sistema embalagem-produto = sistema frasco-fechamento + conteúdo do produto.



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

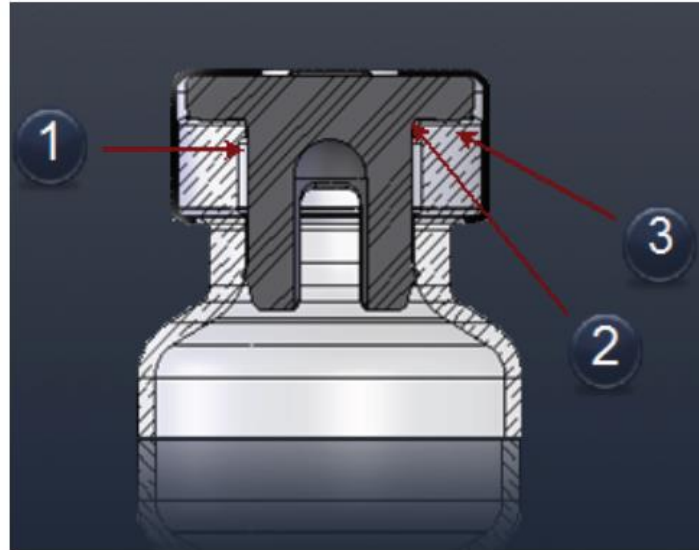
- Formulação, desenho, filmes e revestimentos
 - Isopreno; butil; halobutil; isoprene/butil
 - Tolerancia Stack-up
 - Temperatura de armazenamento
- Processamento
 - Lavagem, siliconização, esterilização
- Montagem frasco-tampa
 - Força de inserção
 - Compressão
 - Força residual de fechamento
- Condições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



Avaliação da Integridade da Embalagem

Figure 4.1.2-1

Vial Container Closure Integrity (CCI) Considerations




1. **Valve seal:** A surface-to-surface compression seal formed between the vial neck and the vertical sides and/or beads of the closure plug. Synonymous with “plug seal.”
2. **Transition seal:** The compression seal formed between the top of the closure plug and the vial mouth. This seal is a combination of land and valve seals.
3. **Land seal:** A surface-to-surface compression seal formed between the closure flange and the horizontal plane of the vial finish.

Fonte: PDA Technical Report No. 76: Identification and Classification of Visible Nonconformities in Elastomeric Components and Aluminum Seals for Parenteral Packaging (October, 2016)

Avaliação da Integridade da Embalagem

Table 5.5-1 Vial Container Closure Integrity (CCI) considerations

Closure critical defect location 	Package assembly stage	Integrity loss risk potential (yes/no)		
		Sterility loss Biological contaminant ingress via air or liquid transport	Product loss Formulation leakage	Headspace loss Loss of vacuum and/or ingress of reactive gases/vapor
1. Valve seal (closure plug) ^A	Pre-capping, full closure insertion ^B	Yes	No	Yes
	Post-capping	No	No	No
2. Transition seal (plug/flange interface) ^A	Pre-capping, full closure insertion ^B	Yes	No	Yes
	Post-capping	No	No	No
3. Land seal (closure flange)	Pre-capping, full closure insertion	No	No	No
	Post-capping	Yes	Yes	Yes

^A Risks from valve and/or transition seal defects are a function of the designed fit of the specific container and closure combination.

^B Pre-capping, loss of valve and/or transition seal integrity may lead to headspace loss. Biological contaminant ingress is a risk for packages meant to contain a sub-atmospheric pressure headspace (vacuum). NOTE: Risk increases as a function of environmental cleanliness.

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



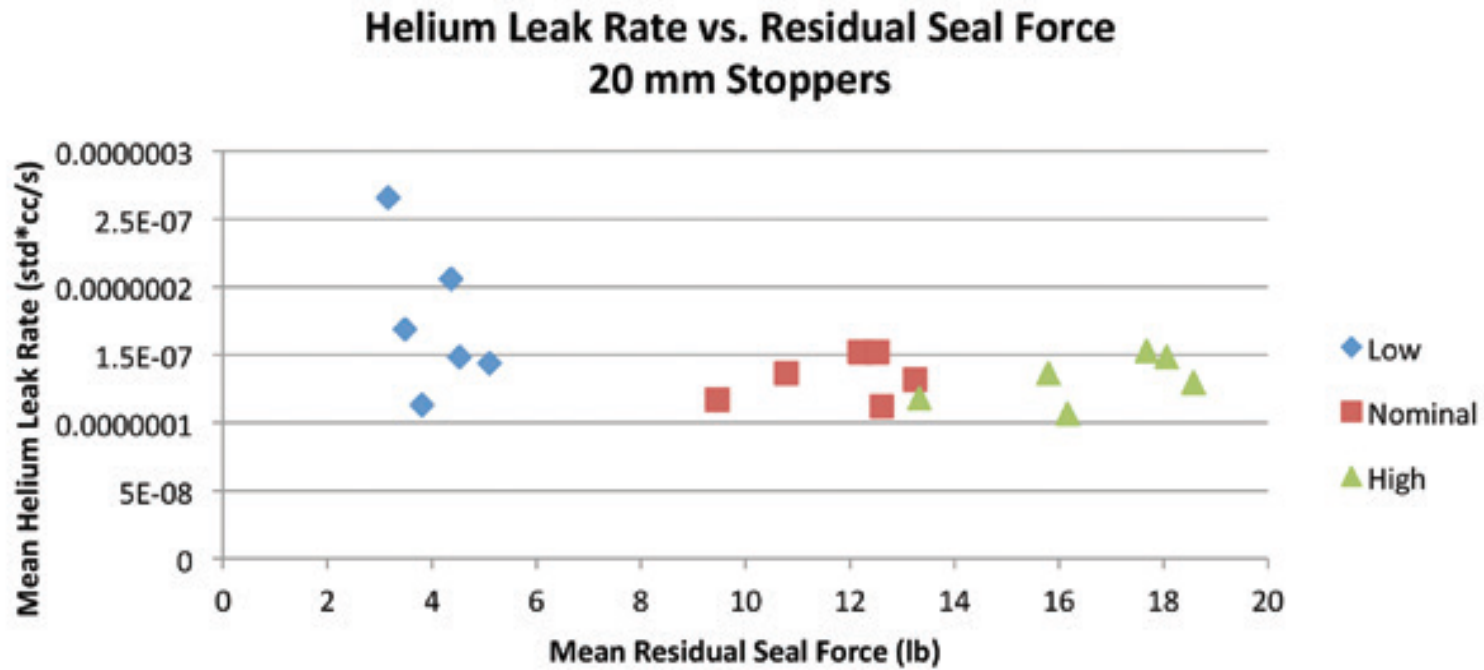
Avaliação visual qualitativa



Avaliações quantitativas

Medida	Importância
% Compressão	A porcentagem de compressão aplicada na embalagem pode impactar diretamente sua capacidade de fechamento e assegurar a integridade de fechamento da embalagem.
Força residual de fechamento (<i>Residual Seal Force</i>)	Um valor consistente e suficientemente significativo de RSF fornece um indicador do processo de fechamento. RSF está linearmente relacionado à compressão: quanto mais apertadas as tampas maiores os valores de RSF.
Integridade de fechamento da embalagem (<i>Container Closure Integrity</i>)	Para prevenir perda do produto, bloquear a entrada de microrganismos, e limitar a entrada de gases prejudiciais ou outras substâncias, garantindo assim que o produto atenda todos os padrões de segurança e qualidade necessários.

Residual Seal Force



- 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*

Método Probabilístico

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

Métodos determinísticos vs. probabilísticos

Leak Method Comparison	
Deterministic Methods	Probabilistic Methods
Objective and <i>Quantitative</i>	Generally Subjective and <i>Qualitative</i> (and tends to be difficult to validate)
Follows a predictable sequence for detection	Relies on a series of events to occur which is associated with uncertainties and random outcomes
Little or no sample preparation or manipulation is required (Low risk of sample preparation error)	Usually requires sample preparation (High risk of sample preparation error)
Most methods can be non-destructive	Most methods are destructive
Common Examples of Analysis Techniques	
Helium Leak	Bubble Leak
Laser Based Gas Headspace Analysis	Tracer Liquids (Dye Ingress or Egress)
Vacuum Decay	
High Voltage Leak Detection (HVLD)	Tracer gas by sniffer probe
Mass Extraction	

■ 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.

■ Laser Based Headspace Analysis:

- Técnica 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. Os padrões de concentração conhecida são utilizados para determinar as concentrações experimentais.

■ Mass Extraction:

- Também denominada Mass Flow, mede a quantidade gás perdido de um frasco. Vácuo é aplicado em uma câmara, que é isolada. Pressão absoluta e/ou taxa de decaimento de pressão, e/ou taxa de fluxo de massa são medidos. Valores acima de um valor predeterminado usando controles negativos indicam vazamento no frasco.

■ 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.



■ 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.




■ Tracer Liquids (Dye Ingress e Egress):


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







[ABOUT WEST](#) [CAREERS](#) [INVESTORS](#) [GLOBAL LOCATIONS](#) [SIGN IN](#)

[CONTACT US](#) [NEWS & EVENTS](#)

West  By your side for a healthier world™

Search 

[PRODUCTS](#)  [SERVICES](#)  [CHALLENGES](#)  [SUPPORT](#) 

Knowledge.
Insight.
Innovation.

Providing innovative solutions and industry guidance to our customers in order to bring therapies to patients efficiently, reliably and safely.

[SEE HOW WEST CAN HELP](#)

Expertise Behind the Solutions

The Knowledge Center

provides an in-depth look at the science behind many of the industry's top concerns regarding containment and delivery of injectable medicines.

[VISIT THE KNOWLEDGE CENTER](#)

[Biologics Containment Delivery](#)

[Fill-Finish Manufacturing Technology](#)

[Particles](#)

[Extractables and Leachables](#)

[Functionality and Performance](#)

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