



Propriedade de barreira à umidade de embalagens plásticas para produtos oftálmicos

Sandra Balan Mendoza Jaime^{1,*}; Ariane Cristina Martinazzo Goza de Campos¹; Aline Brionisio Lemos¹; Rosa Maria Vercelino Alves¹

¹ Centro de Tecnologia de Embalagem – CETEA do Instituto de Tecnologia de Alimentos – ITAL, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

As propriedades de barreira à umidade de embalagens plásticas para produtos oftálmicos de capacidade nominal de 20 mL e terminação 15 mm nos formatos cilíndrico e oval, de diferentes composições (100% Polietileno de Baixa Densidade (PEBD), 100% Polipropileno (PP) e blends com percentuais 10% e 40% de Polietileno de Alta Densidade (PEAD) em PEBD), foram estudadas neste trabalho. Foi verificada também a influência do batoque gotejador (de maior ou menor orifício de dosagem) e a influência do fechamento na taxa de transmissão de vapor d'água. O trabalho foi conduzido sob duas condições de estocagem a 25 °C/40% UR e a 40 °C/75% UR. Verificou-se que o diâmetro do orifício gotejador não interferiu significativamente na perda de peso da embalagem avaliada a 25 °C/40% UR. Sob a condição de estocagem a 40 °C/75% UR verificou-se um aumento da taxa de transmissão de vapor d'água das embalagens comparativamente as mesmas embalagens avaliadas a 25 °C/40% UR. O sistema de fechamento não favoreceu um acréscimo significativo da taxa de transmissão de vapor d'água, o que indica que a permeação ocorreu principalmente através do corpo da embalagem plástica. A propriedade de barreira foi influenciada pela composição da embalagem plástica chegando a uma redução média de 47% na taxa de transmissão de vapor d'água para a embalagem de PEBD com 40% PEAD em relação à embalagem com 100% PEBD de formato cilíndrico. Verificou-se ainda que o formato oval, por apresentar uma maior área superficial exposta comparativamente à embalagem de formato cilíndrico, com regiões de menor espessura de parede, pode favorecer um ligeiro aumento da taxa de transmissão de vapor d'água da embalagem.

Palavras-chave: Embalagens plásticas. Taxa de transmissão de vapor d'água. Produtos oftálmicos.

INTRODUÇÃO

Embalagens plásticas na forma de frascos rígidos ou semirrígidos são comumente empregadas no segmento

farmacêutico. Para este segmento os frascos plásticos de Polietileno (PEAD - Polietileno de Alta Densidade ou PEBD - Polietileno de Baixa Densidade), PP (Polipropileno), PET (Polietileno Tereftalato) e o PETG (Poli(tereftalato de etileno glicol)) são preconizados na Farmacopeia Brasileira (2010). Tais materiais de embalagem são passíveis de serem utilizados para contato com produtos farmacêuticos, desde que cumpram com os requisitos de qualidade estabelecidos e atendam aos estudos de estabilidade para a garantia da qualidade, pureza e eficácia da forma farmacêutica durante o prazo de validade do produto (Farmacopeia Brasileira, 2010; Brasil, 2005).

A administração de medicamentos de uso oftálmico é usualmente apresentada na forma de uma solução, devido a sua rápida absorção pelo organismo, uniformidade e baixa interferência na visão durante o uso do medicamento (Jenkins & Osborn, 1993).

Além da função de conter e proteger o produto durante as diversas etapas de fabricação, transporte e comercialização, um dos fatores determinantes para a escolha do material de embalagem para soluções oftálmicas é a propriedade de barreira, especialmente o vapor d'água. Para produtos líquidos, uma possível perda por permeação/evaporação do excipiente no qual o medicamento encontra-se diluído durante a estocagem, pode promover um aumento de sua viscosidade que, por sua vez, pode causar variação na concentração do medicamento ou levar à precipitação de algum componente, favorecendo alterações tanto na potência como na composição do medicamento (Jenkins & Osborn, 1993).

A forma ideal para a administração de medicamentos de uso oftálmico é na forma de gotas e nas embalagens plásticas que apresentam características funcionais adequadas e satisfatórias, pois podem ser submetidas a múltiplas compressões sem sofrer alteração, seja em dimensão ou em propriedade mecânica.

Entretanto, todo material polimérico, devido à própria estrutura molecular, mesmo quando revestido com materiais de alta barreira, ainda demonstram certo grau de permeabilidade quando comparado ao vidro ou material metálico (Bauer, 2009). Os fatores determinantes nas propriedades de barreira dos materiais plásticos são o tipo de resina e as características moleculares do próprio polímero, a distribuição de espessura do material de embalagem e o tipo de fechamento (Oliveira & Queiroz, 2008).

Allinson e seus colaboradores (2001) avaliaram a estabilidade de um produto sensível à umidade

Autor correspondente: Sandra Balan Mendoza Jaime. Centro de Tecnologia de Embalagem – CETEA/ITAL, Av. Brasil, 2880 – CEP: 13070-178 – Campinas, SP, Brasil. E-mail: sandra@ital.sp.gov.br

acondicionado em blister de diferentes resinas e pôde-se verificar que as embalagens produzidas com folha de alumínio, seguido dos copolímeros Policlorotrifluoretileno (Aclar) e Poliolefinico Cíclico (COC), apresentam melhores propriedades de barreira à umidade comparativamente ao Poli(cloreto de vinila) (PVC) e, conseqüentemente, melhor proteção ao produto acondicionado.

Para o acondicionamento de soluções oftálmicas usualmente são utilizadas as embalagens plásticas semirrígidas produzidas em PEBD, PEAD ou PP. Em geral, os polietilenos não apresentam boa barreira a gases, mas possuem boa barreira ao vapor d'água. Entretanto, existem diferenças entre os diversos tipos de polietilenos. O PEBD é indicado para a fabricação de embalagens que durante o seu uso serão submetidas a sucessivas compressões para a administração do produto, devido a sua maior flexibilidade e menor tendência ao *stress cracking*, ou seja, a fratura da embalagem devido à combinação de ação química e tensão.

O PEAD, por ser um material mais cristalino, apresenta maior rigidez e resistência mecânica e melhor propriedade de barreira ao vapor d'água comparativamente ao PEBD. O polipropileno (PP) é bastante empregado na fabricação de frascos e tampas e apresentam boa barreira ao vapor d'água e a produtos químicos, média barreira a gases e boa resistência ao *stress cracking* (Oliveira & Queiroz, 2008). No mercado nacional encontram-se disponíveis para produtos oftálmicos embalagens plásticas de blendas de PEBD com percentuais distintos de PEAD, visando a melhoria da propriedade de barreira à umidade, sem favorecer a diminuição da funcionalidade requerida durante a utilização do produto.

A barreira à passagem de vapor d'água de uma embalagem pode ser avaliada pela taxa de transmissão de vapor d'água, definida como a quantidade de água que passa através da embalagem por unidade de tempo, no regime estacionário, sob condições específicas de ensaio (temperatura e gradiente de umidade relativa) sendo, geralmente, expressa em $\text{mg água.embalagem}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ (Oliveira & Queiroz, 2008).

A taxa de transmissão de vapor d'água de embalagens rígidas e semirrígidas é a somatória da permeação que ocorre pelo corpo da embalagem e pela tampa. Caso existam pontos de vazamento ou o sistema de fechamento apresente falta de integridade, a taxa de transmissão de vapor d'água do sistema de embalagem, como um todo, poderá ser alterada (Oliveira & Queiroz, 2008).

A condição de estocagem envolvendo a temperatura e a umidade relativa do ambiente também são fatores que influenciam significativamente na propriedade de barreira da embalagem plástica (Lerner, 1999). Uma das conclusões obtidas por Chen & Li (2008) na determinação da taxa de transmissão de vapor d'água de diferentes embalagens de PEAD quanto ao ganho de umidade foi que a condição de estocagem a 40 °C/75% UR favoreceu um aumento da taxa de transmissão de vapor d'água e melhor precisão dos resultados obtidos frente às demais condições avaliadas (25 °C/60% UR e 30 °C/65% UR).

Para produtos líquidos, dependendo da metodologia utilizada são preconizadas condições de ensaio distintas, assim como temperatura e umidade relativas diferentes, para a verificação da funcionalidade e o desempenho de embalagens plásticas através da determinação do percentual

de perda de peso. A Farmacopeia Americana estabelece a condição de estocagem de $(25 \pm 2) \text{ °C} / (40 \pm 2)\% \text{ UR}$, enquanto a Resolução RE nº1/05 da ANVISA estabelece a condição a $(40 \pm 2) \text{ °C} / (75 \pm 5)\% \text{ UR}$ para os estudos de estabilidade acelerada de produtos farmacêuticos (USP, 2010; Brasil, 2005).

O conhecimento preliminar das características de barreira à umidade da embalagem permite a seleção da embalagem mais adequada ao atendimento dos requisitos de qualidade do produto farmacêutico anteriormente aos estudos de estabilidade exigidos na Resolução RE nº1/05 em vigor.

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a influência do formato da embalagem e tipo de resina nas propriedades de barreira ao vapor d'água de frascos plásticos utilizados para produtos oftálmicos no Brasil. Avaliou-se também a influência do batoque gotejador (de maior ou menor orifício de dosagem) e a influência do fechamento na taxa de transmissão de vapor d'água sob duas condições de estocagem a 25 °C /40% UR e a 40 °C /75% UR.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Foram avaliados cinco tipos de frascos plásticos com capacidade nominal de 20 mL e diâmetro da terminação de 15 mm fabricados com diferentes resinas (100% Polietileno de Baixa Densidade (PEBD), 100% Polipropileno (PP) e blendas com percentuais de 10% e 40% de Polietileno de Alta Densidade (PEAD) em PEBD), nos formatos cilíndrico e oval, conforme descritos na Tabela 1. A Figura 1 exemplifica os frascos de formato cilíndrico e oval avaliados.

Tabela 1. Embalagens plásticas avaliadas.

Formato	Identificação do frasco	Composição do frasco	Dimensões do frasco	
			Diâmetro do corpo (mm)	Altura total (mm)
Cilíndrico	100 PEBD	100% PEBD	30	59
	90/10 PEBD/PEAD	blenda com 90% PEBD e 10% PEAD	30	58
	60/40 PEBD/PEAD	blenda com 60% PEBD e 40% PEAD	30	58
Oval	90/10 PEBD/PEAD	blenda com 90% PEBD e 10% PEAD	37/20(1)	70
	100 PP	100% PP	37/20(1)	70

(1) - Maior e menor diâmetro da embalagem de formato oval



Figura 1. Embalagens plásticas para produtos oftálmicos com capacidade nominal de 20 mL/ terminação 15 mm nos formatos cilíndrico (a) e oval (b).

Considerando as dimensões externas das embalagens avaliadas, pode-se verificar que a embalagem de formato oval apresenta área superficial exposta cerca de 18% acima da embalagem de formato cilíndrico, embora apresentem o mesmo volume nominal.

A propriedade de barreira à umidade das embalagens foi determinada com o mesmo sistema de fechamento composto por tampa plástica rosqueável produzida em PP e batoque gotejador interno de PEBD. Uma vez que no mercado nacional são encontrados diversos tamanhos e formatos de gotejadores para produtos oftálmicos, no presente estudo verificou-se também a influência de dois tipos de gotejadores de maior e menor orifício de dosagem (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2. Tampa plástica e batoque gotejador interno.

Amostra	Massa (g)	Altura total (mm)	Orifício do gotejador (mm)
Tampa plástica	1,43	27,2	n.a.
Gotejador maior	0,65	19,8	3,3
Gotejador menor	0,68	19,5	1,4

n.a. – não aplicável



Figura 2a1 e Figura 2a2



Figura 2b1 e Figura 2b2

Figura 2. Tampa e sistema de gotejador de maior canal e orifício de dosagem (a) e tampa e sistema gotejador de menor canal e orifício de dosagem (b).

MÉTODOS

Identificação dos materiais das embalagens

A identificação dos materiais presentes nas embalagens foi efetuada por meio da técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) com base na norma ASTM D3418-08 (2008), sendo utilizado um equipamento da TA Instruments, modelo DSC 2010. Cerca de 10 mg de

cada embalagem foi colocada em cadinho hermético e submetida à destruição térmica através de aquecimentos e resfriamentos sucessivos do material a uma taxa de 10 °C/min.

Caracterização da massa e capacidade volumétrica total

A caracterização das embalagens foi efetuada de acordo com as metodologias apresentadas em Oliveira & Queiroz (2008).

As embalagens foram caracterizadas quanto à massa total (peso) em balança de precisão Mettler modelo PC 4400, com resolução de 0,01 g.

A capacidade volumétrica total foi determinada por método gravimétrico, que consiste em obter a capacidade volumétrica por meio da massa de água tratada necessária para atingir o nível de enchimento total das embalagens, sendo aplicada a correção para a determinação do volume em função da temperatura e densidade da água. A massa de água também foi determinada em balança de precisão Mettler, modelo PC 4400, com resolução de 0,01 g. A superfície de vedação da terminação da embalagem foi considerada como referência para a determinação do nível de enchimento total, cujo limite é considerado quando a parte mais alta do menisco formado pela água atinge a extremidade interna da superfície de vedação da terminação.

Caracterização física das embalagens

A caracterização física das embalagens foi verificada através da determinação da distribuição de espessura, conforme metodologia de ensaio apresentada em Oliveira & Queiroz (2008), utilizando-se um equipamento não destrutivo, de princípio magnético, Magna Mike, Panametrics, modelo 8000, com capacidade de medição de 0,001 mm. Foram determinadas as espessuras mínimas de parede a 360° em três regiões ao longo da altura da embalagem, ou seja, na região do ombro (região superior), corpo (região central) e calcanhar (região inferior).

Determinação da taxa de transmissão de vapor d'água

Para a determinação da taxa de transmissão de vapor d'água das embalagens por perda de massa de água, inicialmente as embalagens foram preenchidas com produto simulante, no caso, água bi-destilada até a capacidade volumétrica nominal (20 mL), garantindo a umidade relativa (UR) no interior na embalagem em 100%. Na sequência, os frascos foram fechados com o batoque gotejador, seguido da aplicação da tampa rosqueável, por meio do torquímetro digital da Mecmesin, modelo Vortex MK, com célula de carga com capacidade de até 10 N.m (88 lbf.pol e resolução de 0,01 lbf.pol) e velocidade constante. As tampas foram aplicadas empregando-se valores de torque dentro da faixa de 5 a 9 lbf.pol sugerido na Farmacopeia Americana para embalagens com tampas de diâmetro de 15 mm (USP, 2010).

A estocagem das embalagens sob temperatura e umidade relativa controlada foi efetuada em câmara Weiss

Umwelttechnik GmbH, modelo Pharma, empregando-se duas condições de temperatura e umidade relativa controladas. Em uma avaliação preliminar, os frascos 90 PEBD /10 PEAD e 60 PEBD /40 PEAD de formato cilíndrico foram submetidos à condição de estocagem em temperatura de $(25,0 \pm 0,5)$ °C e umidade relativa de $(40 \pm 3)\%$, condição da Farmacopeia Americana (USP, 2010). A verificação da influência da dimensão e forma do gotejador empregado nas propriedades de barreira da embalagem foi avaliado no frasco 90 PEBD /10 PEAD cilíndrico nesta mesma condição.

Todas as embalagens estudadas foram também avaliadas sob condição de estocagem em temperatura a $(40,0 \pm 0,5)$ °C e umidade relativa de $(75 \pm 3)\%$, definido para estudos de estabilidade acelerada na Resolução RE nº1/05 (Brasil, 2005). Visando verificar a influência do sistema de fechamento na propriedade de barreira à umidade, as mesmas embalagens foram ainda avaliadas sem os respectivos sistemas de fechamento, somente com selo composto por folha-de-alumínio (40 µm) e verniz termosselado sobre a terminação do frasco.

Em intervalos periódicos de sete dias, a perda de massa de água foi quantificada em balança analítica Mettler, modelo AT 201, com resolução de 10^{-5} gramas.

Com a taxa de transmissão de vapor d'água das embalagens estimou-se a perda de peso de água em um período de seis meses. A Resolução RE nº1/05 estabelece que o estudo de estabilidade de produtos líquidos ou semissólidos de base aquosa seja realizado em um ambiente com umidade relativa a 25% UR ou 75% UR e, caso a opção seja feita para a condição a 75% UR, o valor da perda de peso deverá ser multiplicado por 3,0. Assim, conforme estabelecido na Resolução RE nº1/05 uma vez que o estudo foi conduzido a 75% UR, o valor da perda de peso foi multiplicado por 3,0 (Brasil, 2005).

RESULTADOS

Identificação dos materiais por DSC

A Figura 3 apresenta as curvas de DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial para a identificação dos materiais dos frascos em estudo.

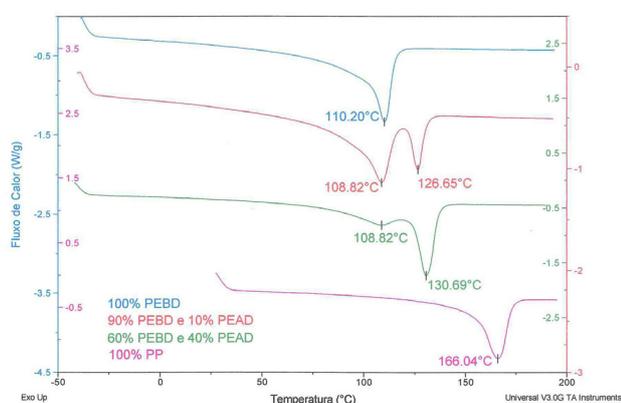


Figura 3. Curva obtida por DSC para a identificação dos materiais das embalagens avaliadas.

As curvas identificadas como “100% PEBD” e “100% PP” apresentaram um único pico de fusão, correspondentes a cerca de 110 °C e 166 °C, respectivamente, os quais confirmam que ambas as embalagens foram produzidas a partir de um único tipo de resina. Em literatura, são reportados valores de temperatura de fusão para o PEBD como sendo de 98 a 115 °C e para o PP de 150 a 175 °C (Modern Plastics Encyclopedia, 1989). Comparando-se as temperaturas de fusão obtidas com as respectivas referências, pode-se concluir que as embalagens foram produzidas com 100% PEBD e 100% PP.

As curvas identificadas como “90% PEBD e 10% PEAD” e “60% PEBD e 40% PEAD” apresentaram dois picos de fusão, cerca de 109 °C para o PEBD e cerca de 127/131 °C para o PEAD. Comparando-se as temperaturas de fusão determinadas no experimento com os respectivos valores reportados em literatura, variando de 98 a 115 °C para o PEBD e de 125 a 135 °C para o PEAD (Modern Plastics Encyclopedia, 1989), pode-se concluir que as embalagens foram produzidas a partir da combinação de ambos os materiais.

Massa e capacidade volumétrica total

Os resultados relacionados à caracterização dos frascos plásticos avaliados estão apresentados na Tabela 3.

Avaliando-se os resultados obtidos para os frascos de formato cilíndrico, pode-se observar uma pequena variabilidade entre os resultados de massa e de capacidade volumétrica total, independentemente da composição do material do frasco. Entre ambos os frascos de formato oval também se observou pequena variabilidade dos parâmetros avaliados, independente da composição do material. Assim, pode-se dizer que frascos de formato cilíndrico e oval apresentam capacidade volumétrica total similar em torno de 25 mL, porém, ambos os frascos de formato oval apresentaram uma massa média cerca de 17% acima do valor de massa média obtida para os frascos de formato cilíndrico.

Variações extremas na massa de embalagem podem levar a alterações na capacidade volumétrica e distribuição de espessura do material que, por sua vez, refletem desajustes no processo de fabricação da embalagem, o que não foi observado nos frascos avaliados.

Pode-se verificar que os frascos de formato cilíndrico apresentaram menor variabilidade da distribuição de espessura mínima ao longo do corpo da embalagem comparativamente aos frascos de formato oval, que apresentou maior espessura na região do corpo ou centro da embalagem e menores valores de espessura nas extremidades do corpo do frasco (regiões do ombro e calcanhar).

Comparando-se ainda os frascos de mesma composição (90/10 PEBD/PEAD) e formatos diferentes, pode-se verificar que o formato oval favorece menores espessuras de parede comparativamente ao formato cilíndrico. Embora essa não seja a prática do mercado, maiores espessuras de parede poderiam ser obtidas com o aumento da massa de resina.

A Tabela 5 apresenta os resultados da taxa de transmissão de vapor d'água das embalagens de formato cilíndrico avaliadas na condição de estocagem a 25 °C

/40% UR, para verificação da influência da dimensão do batoque gotejador de maior e menor canal e orifício de dosagem.

A Tabela 6 apresenta os resultados da taxa de transmissão de vapor d'água obtidos para os frascos avaliados na condição de estocagem a 40 °C /75% UR.

Tabela 3. Massa e capacidade volumétrica total das embalagens.

Formato	Frasco	Valor	Massa ⁽¹⁾ (g)	Capacidade volumétrica total ⁽¹⁾ (mL)
Cilíndrico	100 PEBD	M.	4,46	25,60
		I.V.	4,37 – 4,59	25,53 – 25,67
		C.V. (%)	1,0	0,2
	90/10 PEBD/PEAD	M.	4,49	25,54
		I.V.	4,31 – 4,67	25,44 – 25,71
		C.V. (%)	3	0,4
60/40 PEBD/PEAD	M.	4,29	25,46	
	I.V.	4,26 – 4,33	25,34 – 25,58	
	C.V. (%)	1	0,4	
Oval	90/10 PEBD/PEAD	M.	5,23	25,86
		I.V.	5,20 – 5,28	25,73 – 25,95
		C.V. (%)	1	0,4
	100 PP	M.	5,07	26,26
		I.V.	4,98 – 5,22	26,40 – 26,79
		C.V. (%)	2	0,6

M./I.V./C.V. – Valor médio / Intervalo de Variação / Coeficiente de Variação.
(1) – Resultados de 30 determinações.

Tabela 4. Distribuição de espessura.

Formato	Frasco	Valor	Espessura mínima ⁽¹⁾ (mm)		
			Ombro ⁽²⁾	Corpo ⁽²⁾	Calcanhar ⁽²⁾
Cilíndrico	100 PEBD	M.	0,729	0,746	0,755
		I.V.	0,692 – 0,786	0,667 – 0,793	0,684 – 0,868
		C.V. (%)	4	5	8
	90/10 PEBD/PEAD	M.	0,760	0,762	0,669
		I.V.	0,728 – 0,793	0,715 – 0,829	0,591 – 0,797
		C.V. (%)	3	5	10
60/40 PEBD/PEAD	M.	0,693	0,739	0,509	
	I.V.	0,662 – 0,718	0,658 – 0,758	0,379 – 0,562	
	C.V. (%)	3	4	11	
Oval	90/10 PEBD/PEAD	M.	0,423	0,637	0,271
		I.V.	0,365 – 0,600	0,615 – 0,671	0,252 – 0,314
		C.V. (%)	7	4	9
	100 PP	M.	0,442	0,743	0,522
		I.V.	0,411 – 0,483	0,644 – 0,851	0,462 – 0,564
		C.V. (%)	5	8	6

M./I.V./C.V. – Valor médio / Intervalo de Variação / Coeficiente de Variação.
(1) – Resultados de 20 determinações.
(2) – Espessura medida no ombro a 38 mm (cilíndrico) e a 54 mm (oval) da base; no corpo a 19 mm (cilíndrico) e a 27 mm (oval) da base; no calcanhar a 1 mm da base (cilíndrico e oval).

TABELA 5. Taxa de transmissão de vapor d'água a 25 °C /40% UR* dos frascos de formato cilíndrico em função do batoque gotejador.

Orifício de dosagem do batoque gotejador (mm)	Frasco	Valor	Taxa de transmissão de vapor d'água a 25 °C /40% UR (mg água.embalagem ⁻¹ .dia ⁻¹) ⁽¹⁾
1,4	90/10 PEBD/PEAD	M. I.V. C.V. (%)	0,5 0,1 – 0,5 5
3,3	90/10 PEBD/PEAD	M. I.V. C.V. (%)	0,5 0,2 – 0,5 7
1,4	60/40 PEBD/PEAD	M. I.V. C.V. (%)	0,2 0,2 – 0,2 (2)

* 100% UR no interior da embalagem e 40% UR na câmara de estocagem (gradiente de 60% UR)
M./I.V./C.V. – Valor médio / Intervalo de Variação / Coeficiente de Variação.
(1) – Resultados de 10 determinações.
(2) – Não aplicável.

Tabela 6. Taxa de transmissão de vapor d'água a 40 °C /75% UR* dos frascos em função do formato da embalagem e composição avaliados com e sem o sistema de fechamento.

Formato	Frasco	Valor	Taxa de transmissão de vapor d'água a 40 °C /75% UR (mg água.embalagem ⁻¹ .dia ⁻¹) ⁽¹⁾			
			Com sistema de fechamento completo	Com selo de alumínio termoselado à terminação		
Cilíndrico	100 PEBD	M. I.V. C.V. (%)	0,9 0,8 – 0,9 3,4	0,8 0,7 – 0,9 9,6		
		90/10 PEBD/PEAD	M. I.V. C.V. (%)	0,7 0,7 – 0,8 3,7	0,7 0,7 – 0,8 1,3	
			60/40 PEBD/PEAD	M. I.V. C.V. (%)	0,5 0,4 – 0,5 8,6	0,4 0,4 – 0,5 2,5
	90/10 PEBD/PEAD			M. I.V. C.V. (%)	0,9 0,9 – 0,9 (2)	0,8 0,7 – 0,8 3,5
		Oval		100 PP	M. I.V. C.V. (%)	0,5 0,4 – 0,5 4,6

* 100% UR no interior da embalagem e 75% UR na câmara de estocagem (gradiente de 25% UR)
M./I.V./C.V. – Valor médio / Intervalo de Variação / Coeficiente de Variação.
(1) – Resultados de 10 determinações.
(2) – Não aplicável.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 5, pode-se verificar que a dimensão do orifício do batoque gotejador empregado no frasco plástico de composição 90/10 PEBD/PEAD para produtos oftálmicos, não influenciou em alteração significativa da propriedade de barreira da embalagem, quando analisada na condição a 25 °C /40% UR, mesmo sendo o orifício de dosagem do batoque de maior dimensão cerca de 2,4 vezes superior ao batoque de menor dimensão (Tabela 2).

Analisando os resultados de taxa de transmissão de vapor d'água obtidos, para o frasco de mesma composição e com sistemas de fechamento completo, nas duas condições de estocagem em estudo, pode-se comprovar que a condição de estocagem a 40 °C /75% UR favoreceu um aumento das taxas de transmissão de vapor d'água da embalagem, comparativamente a uma condição de estocagem a 25 °C /40% UR, apresentando diferença estatisticamente significativa entre si, ao nível de erro de 5% (Tabelas 5 e 6). Este desempenho indica que o aumento de 15 °C na temperatura de estocagem é mais significativo para a transmissão de vapor d'água do que o aumento de 35% no gradiente de umidade relativa.

Pode-se verificar que os resultados da taxa de transmissão de vapor d'água obtidos para uma mesma embalagem, quando avaliada com o sistema de fechamento completo (batoque gotejador e tampa) ou com o selo de alumínio termoselado à terminação, não diferiram estatisticamente entre si ao nível de erro de 5% (Tabela 6). Este desempenho indica que a permeação ocorreu preferencialmente através do corpo da embalagem, ou seja, o sistema de fechamento não interferiu significativamente na taxa de transmissão de vapor d'água das embalagens em estudo. Assim, afirma-se que o sistema de fechamento empregado nas embalagens avaliadas não favoreceu um acréscimo significativo por permeação. Caso o fechamento apresentasse falta de integridade, os resultados da taxa de transmissão de vapor d'água seriam significativamente superiores aos resultados obtidos para as embalagens

termosseladas, independentemente da composição ou formato.

De forma geral, pode-se observar uma melhora na propriedade de barreira à umidade da embalagem com o acréscimo do PEAD ao PEBD, chegando a uma diminuição média da ordem de 47% na taxa de transmissão de vapor d'água obtida para os frascos fabricados com blenda composta por 60% PEBD / 40% PEAD, comparativamente ao frasco com 100% PEBD, ambos de formato cilíndrico.

Entre os frascos de formato oval, a utilização de resina 100% PP levou a uma redução média de 40% na taxa de transmissão de vapor d'água comparativamente aos frascos fabricados com blendas composta de 90% PEBD / 10% PEAD.

Avaliando-se ainda os frascos de mesma blenda (90% PEBD / 10% PEAD) em formatos diferentes, pode-se notar um leve aumento da taxa de transmissão de vapor d'água, cerca de 28% para a embalagem de formato oval em relação ao frasco de formato cilíndrico. Esse desempenho pode ser um indicativo que o formato oval, pelo fato de apresentar uma maior área de exposição da embalagem, associado ainda aos menores valores de espessura (Tabela 4), pode favorecer um aumento da taxa de transmissão de vapor d'água, mesmo quando produzido com uma maior massa (Tabela 3). Este mesmo efeito foi observado por Alves e seus colaboradores (2009) em um estudo preliminar nas mesmas embalagens, mas com gradiente de umidade relativa de 90%.

Como especificação, a Resolução RE nº1/05 da ANVISA estabelece a aprovação da embalagem que apresentar variação para a perda de peso inferior ou igual a 5,0 % da massa inicial do produto acondicionado na embalagem nos estudos de estabilidade acelerada (Brasil, 2005). Considerando-se o volume nominal das embalagens avaliadas igual a 20 mL, estimou-se que a máxima taxa de transmissão de vapor d'água dos frascos é de 5,5 mg água.embalagem⁻¹.dia⁻¹ se avaliada na condição a 40 °C /25% UR (gradiente de 75% UR) ou de 17 mg água.embalagem⁻¹.dia⁻¹ a 40 °C /75% UR (gradiente de 25% UR), correspondente à condição do ensaio. Pode-se verificar que todas as embalagens avaliadas apresentaram valores para a taxa de transmissão de vapor d'água abaixo de 17 mg água.embalagem⁻¹.dia⁻¹ a 40 °C /75% UR e, portanto, atendem ao requisito de proteção com relação à barreira à umidade estabelecido na Resolução RE nº1/05.

DISCUSSÃO

O estudo realizado demonstrou que embora tenham sido avaliados frascos para produtos oftálmicos de capacidade volumétrica similar, os frascos de formato oval apresentaram uma massa média de cerca de 17% acima do valor de massa média obtida para os frascos de formato cilíndrico e maior variabilidade na distribuição de espessura ao longo do corpo da embalagem comparativamente ao frasco cilíndrico.

Pode-se verificar que a dimensão do orifício do batoque gotejador empregado no frasco para produto oftálmico, assim como o sistema de fechamento completo (batoque gotejador e tampa) não influenciaram significativamente na propriedade de barreira à umidade da embalagem, mesmo quando analisada na condição a

25 °C /40% UR ou a 40 °C /75% UR. Este desempenho indica que a permeação ocorreu preferencialmente através do corpo da embalagem, ou seja, o sistema de fechamento não interferiu significativamente na taxa de transmissão de vapor d'água das embalagens em estudo e não favoreceu um acréscimo significativo por permeação, independentemente da composição ou formato da embalagem.

Pode-se verificar que a condição de estocagem a 40 °C /75 % UR favoreceu um aumento das taxas de transmissão de vapor d'água da embalagem em comparação à condição de estocagem a 25 °C /40% UR, comprovando os resultados obtidos por Chen & Li (2008).

O tipo de resina bem como o formato da embalagem influencia na propriedade de barreira à umidade das embalagens avaliadas, sendo observada uma diminuição média da ordem de 47% na taxa de transmissão de vapor d'água obtida para os frascos fabricados com blenda composta por 60% PEBD / 40% PEAD comparativamente ao frasco com 100% PEBD de formato cilíndrico, e uma redução média de 40% na taxa de transmissão de vapor d'água dos frascos fabricados com resina 100% PP, em comparação à blenda composta de 90% PEBD / 10% PEAD de formato oval.

Embalagens produzidas com resina 100% PP, entretanto, podem dificultar a administração do produto por meio de sucessivas compressões, devido a sua maior rigidez. Para facilitar a compressão da embalagem, usualmente os frascos para produtos oftálmicos com 100% PP são produzidas no formato oval. O formato oval, contudo, favorece uma maior área superficial exposta e menor espessura da embalagem, que pode reduzir a proteção contra a perda de umidade do produto farmacêutico, caso não seja compensada com o aumento de massa de resina para a fabricação da embalagem.

Todas as embalagens para produtos oftálmicos avaliadas no presente trabalho atenderam ao requisito de proteção com relação à barreira à umidade estabelecido na Resolução RE nº1/05 da ANVISA (Brasil, 2005).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fapesp – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – pelo apoio financeiro concedido ao desenvolvimento do estudo.

ABSTRACT

Moisture barrier properties of plastic bottles for ophthalmic eye drops

The moisture barrier properties of plastic ophthalmic product bottles of nominal capacity 20 mL and finish diameter 15 mm, in cylindrical and oval shapes, with various compositions (100% Low Density Polyethylene (LDPE), 100% polypropylene (PP) and blends with 10% and 40% High Density Polyethylene (HDPE) in LDPE), were assessed in this study. The effects of the drop hole size (higher or lower dosage diameter) and the screw cap on the Water Vapor Transmission Rate (WVTR) were also assessed. This study was conducted under two conditions of storage, at 25 °C/40% RH and 40 °C/75% RH. It was observed that the drop hole

diameter did not influence significantly the weight loss of the container at 25 °C/40% RH, whereas at 40 °C/75% RH, the WVTR of the container was higher than that of the same package at 25 °C/40% RH. The screw cap did not significantly affect the WVTR, indicating that the permeation occurred primarily through the plastic body. The barrier property was influenced by the composition of the plastic container; thus, compared to LDPE, there was a mean reduction of 47% in the WVTR of LDPE blended with 40% HDPE, when both bottles were cylindrical. It was found that the oval shape, because of the larger exposed surface area relative to the cylindrical shape, as well as the presence of regions of thinner wall, can favor a slight increase in the WVTR of the bottle.

Keywords: Plastic containers. Water vapor transmission rate (WVTR). Ophthalmic products.

REFERÊNCIAS

- Allinson J G, Dansereau RJ, Sakr A. The effect of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. *Int J Pharm.* 2001;221(1-2):49-56.
- Alves RMV, Jaime SBM, Bordin, MR. Barreira a umidade de embalagens plásticas para soluções oftalmológicas. In: Congresso Brasileiro de Polímeros, 10., 2009, Foz do Iguaçu, PR. Anais... Maringá: UEM; 2009. 6p.
- ASTM International. ASTM D 3418-08: standard test method for transition temperatures and enthalpies of fusion and crystallization of polymers by differential scanning calorimetry. Philadelphia; 2008. 7p.
- Bauer EJ. *Pharmaceutical packaging handbook*. New York: Informa Healthcare; 2009. 585p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, de 01 ago. 2005. [citado 2012 jun 05]. Disponível em: <e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>.
- Chen Y, Li Y. Determination of water vapor transmission rate (WVTR) of HDPE bottles for pharmaceutical products. *Int J Pharm.* 2008;358(1-2):137-43.
- Farmacopeia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Recipientes para medicamentos e correlatos. 5ª ed. Brasília: ANVISA; 2010. cap. 6, p. 283-6.
- Jenkins WA, Osborn KR. *Packaging drugs and pharmaceuticals*. Basel: Technomic Publishing Company; 1993. 353p.
- Lerner H. Alterações indesejáveis dos produtos farmacêuticos. São Paulo, SP: UNIFAR, 1999. 137 p.
- Modern Plastics Encyclopedia. Hightstown, 1989; 66(11).
- Oliveira LM, Queiroz GC (Ed.). *Embalagens plásticas rígidas: principais polímeros e avaliação da qualidade*. Campinas: CETEA/ITAL; 2008. 372 p.
- USP. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia. USP 33; NF 28. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2010. part 671, 8 p. Containers: performance testing.

Recebido em 12 de junho de 2012

Aceito para publicação em 30 de julho de 2012

