

## MATERIAL DE ACONDICIONAMENTO E EMBALAGEM PRIMÁRIO: AVALIAÇÃO DA PERMEABILIDADE AO VAPOR D'ÁGUA

Oswaldo Albuquerque Cavalcanti\*  
Letícia Cíceri\*\*

CAVALCANTI, O. A.; CICERI, L. Material de acondicionamento e embalagem primário: avaliação da permeabilidade ao vapor d'água. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6 (1): 57-60, 2002.

**RESUMO:** A ampla diversidade dos materiais de acondicionamento e embalagem (MAE) disponíveis no mercado, considerados elementos de segurança, informação e facilidade na administração dos medicamentos, tem permitido a manutenção da integridade dos diferentes componentes das formulações farmacêuticas. Garantindo prioritariamente, a estabilidade do fármaco durante todo período de estocagem, isolando o produto final, dos fatores externos que podem alterar sua conservação (ar, luz, umidade). A escolha do MAE adequado para cada produto, representa argumento constante de estudos. A determinação da transmissão de vapor d'água (TVA) constitui parâmetro capaz de estabelecer a permeabilidade em membranas poliméricas, sendo considerado método simples quando comparado com estudos tradicionais de difusão, permitindo prever o comportamento e a integridade do MAE. A proposta deste estudo foi determinar a TVA em diferentes composições poliméricas (MAE primário) destinados para formas sólidas orais. A TVA foi investigada aplicando método padrão recomendado pela ASTM (*American Society for Testing Material* - EUA). Utilizando cúpulas de alumínio, modelo Braive Instruments (*Payne permeability cup*); e micrômetro (Mitutoyo). Os resultados obtidos demonstram que a TVA foi mais elevada na ordem  $Pet/Pe < Pe < MB < MC 40/30 < Pet < MC 60/20$ , para todas as diferentes composições poliméricas testadas (associações de polímeros plásticos ou de celulose). Entretanto, a análise estatística (ANOVA) sobre o conjunto dos dados gerados, demonstraram que apesar dos diferentes valores de TVA registrados, estes resultados não foram estatisticamente significativos. Estes resultados sugerem, para as amostras testadas, que a escolha do MAE apropriado, poderá basear-se, no custo final do produto.

**PALAVRAS CHAVES:** permeabilidade; materiais de acondicionamento e embalagem; transmissão vapor d'água.

### PRIMARY MATERIAL FOR PACKING: EVALUATION OF PERMEABILITY TO WATER VAPOR

CAVALCANTI, O. A., CICERI, L. Primary material for packing: avaluation of permeability to water vapor. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6 (1): 57-60, 2002.

**ABSTRACT:** The wide diversity of packaging materials (PM) available in the market, considered elements of safety, information and easiness in the administration of the medications, has been allowing the maintenance of the integrity of the different components of the pharmaceutical formulations. First of all, they guarantee the stability of the drug during the whole storage period, isolating the final product of the external factors that can alter its conservation (air, light and humidity). The choice of theses packaging materials (PM) adapted for each product represents a constant issue of investigation. The determination of the transmission of water vapor (WVT) constitutes a parameter capable of establishing the permeability of polymeric membranes, being considered a simple method when compared with traditional studies of diffusion, allowing to foresee the behavior and the integrity of the packaging materials. The proposal of this study was to determine WVT in different polymeric compositions (primary PMs) destined to oral solid forms. The WTV was investigated applying the standard method recommended by ASTM (*American Society for Testing Material* -USA), using permeability cups of aluminum, model Braive Instruments (*Payne permeability cup*); and micrometer (Mitutoyo). The obtained results demonstrate that the WTV increased in the order of  $Pet/Pe < Pe < MB < MC 40/30 < Pet < MC 60/20$ , for all the different polymeric compositions tested (associations of polymeric plastics or of cellulose). However, the statistical analysis (ANOVA) on the groups of data obtained, demonstrated that despite the different values of WTV recorded, these results were not significant statistically. These results suggest that, for the tested samples, the PM choice can be based on the final cost of the product.

**KEY WORDS:** permeability; packaging materials; water vapor transmission rates.

#### Introdução

Materiais de acondicionamento e embalagem (MAE) constituem prolongamento das formas farmacêuticas, sendo responsáveis pela manutenção e eficácia terapêutica dos

medicamentos, garantindo a integridade especialmente do fármaco. A escolha do MAE específico para cada produto constitui argumento constante de estudos e avaliações das várias propostas de materiais disponíveis no mercado.

\* Professor de Tecnologia Farmacêutica do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá.

\*\* Aluna Graduação Curso Farmácia UEM - Universidade Estadual de Maringá. Paraná - Brasil.

Endereço: Oswaldo Albuquerque Cavalcanti. 87020900. Maringá - Paraná. oacavalcanti@uem.br.

Inúmeros são os fatores que podem intervir na escolha do material mais adequado para determinada formulação e ou produto (medicamento), especialmente quando tratamos dos MAE primários, aqueles que entram em contato direto com a forma farmacêutica (SPROCKEL *et al.*, 1990). Estes MAE devem possuir algumas características clássicas: resistência física, ser leve e o menos volumoso possível; ser impermeável aos constituintes do medicamento; isolar o medicamento dos fatores externos que podem prejudicar sua conservação (ar, luz, umidade); ser inerte em relação ao seu conteúdo: as trocas (dissolução ou reações químicas) entre o recipiente e o conteúdo devem ser quase inexistentes, e absolutamente inócuo (LE HIR, 1997). Existem vários tipos de MAE, destacando-se os vidros, plásticos, elastômeros, e metais (alumínio, estanho...). Os materiais plásticos compostos por macromoléculas (polímeros) apresentam posição de destaque, devido a sua ampla diversidade, adaptação, fácil manuseio e custos. Estes polímeros são formados por longas cadeias de monômeros, capazes de apresentarem diferentes propriedades mecânicas (plasticidade, elasticidade e permeabilidade). Polímeros individualmente e/ou associados, são amplamente usados como MAE. Estes materiais devem assegurar a conservação do medicamento e do seu princípio ativo durante o período de estocagem até o momento da utilização (assegurando a estabilidade e não formação de produtos de degradação) (PRISTA, *et al.*, 1991). A permeabilidade de um MAE é função de inúmeros fatores, incluindo natureza do polímero, as quantidades e os tipos de plastificantes, espessantes, lubrificantes, pigmentos e outros aditivos utilizados, condições de pressão e temperatura. O movimento do vapor úmido ou de gases, através da membrana (MAE primários) constitui grande ameaça para a estabilidade do produto farmacêutico acondicionado nestes invólucros. Na presença de umidade, os pós, por exemplo, tendem a solidificar e podem perder a cor ou integridade física. Uma série de adjuvantes farmacêuticos, especialmente os usados nas formulações de comprimidos, como diluentes, aglutinantes e desintegrantes, são vulneráveis à umidade. A maioria desses excipientes são carboidratos (amidos, gomas naturais) e, devido à sua higroscopicidade, mantêm à umidade e podem servir como nutrientes para o crescimento de microorganismos. Muitos dos desintegrantes de comprimidos realizam sua função ganhando volume em meio aquoso e, quando expostos a vapor úmido intenso durante o armazenamento/estocagem podem ganhar volume prematuramente e deformar os comprimidos (ANSEL *et al.*, 2000). Além disso, muitos fármacos, como o AAS, alguns barbitúricos e vitaminas, são bastante propensos a decomposição hidrolítica e suas formas farmacêuticas devem ser especialmente resguardadas da penetração da umidade.

A permeabilidade real é considerada um fenômeno físico-químico. Abrange a absorção das moléculas do vapor (por afinidade química ou solubilidade) e depois a difusão

pela parede e a desorção na outra face. A absorção é feita nos espaços vazios da rede macromolecular. A difusão se explica pelo deslocamento dos espaços vazios sob o efeito da agitação térmica da rede. A permeabilidade cresce nas zonas amorfas e reduzidas nas zonas cristalinas. Há vários fatores que influenciam na permeabilidade, como: a natureza do gás, a característica da matéria plástica (organização da rede macromolecular, grau de cristalinidade, similaridade química com o gás, natureza dos aditivos), a temperatura: a elevação de temperatura diminui a cristalinidade e aumenta a agitação térmica. Deve-se adicionar a possibilidade de existência de microfuros em filmes delgados, principalmente zonas de dobramento (LE HIR, 1997).

No presente estudo procuramos avaliar a transmissão de vapor de água (TVA) em diferentes composições poliméricas disponíveis no mercado, como materiais adequados ao acondicionamento primário de comprimidos. A TVA foi investigada utilizando método padrão descrito na literatura científica e recomendado pela ASTM (*American Society for Testing Material / EUA*) denominado E96-66, procedimento "B", adotado por estar designado para estudos em materiais apresentados sob formas de membranas, filmes plásticos e papel. (BEDIN, *et al.* 2001).

Os valores da TVA para materiais de acondicionamento primário ou secundário são importantes para direcionar a escolha e adequação de membranas poliméricas para revestimento de formas farmacêuticas as mais variadas. Conhecido este coeficiente, pode-se inferir sobre a capacidade de captação de água de um filme durante um espaço de tempo e avaliar o comportamento das membranas durante a exposição à umidade. Dessa forma, permite-se prever o comportamento e integridade de membranas apresentadas e usadas como MAE para produtos farmacêuticos, por exemplo, durante o período de estocagem (VAN DEN MOOTER *et al.*, 1994).

## Materiais e Métodos

### Materiais

Cúpulas de alumínio para avaliação da transmissão de vapor d'água, modelo Braive Instruments (*Payne permeability cup*, Liège, Bélgica); pipeta de 10mL, dessecador, sílica, forno microondas, balança analítica, micrômetro (Mitutoyo 2046F, Japão) e, amostras dos MAE primários: bobinas fornecidas pela REXAM<sup>R</sup>, conforme denominações descritas abaixo:

- Papel Monolúcido Coating - 70g/m<sup>2</sup> (MC-40/30);
- Papel Monolúcido Coating - 80g/ m<sup>2</sup> (MC-40/20);
- Filme Laminado Pet/Pe: filme laminado com polietileno e poliestireno;
- Papel Máster Branco (MB);
- Poliestireno (PET);
- Polietileno (PE).

## Métodos

### Estudo da transmissão de vapor d'água (TVA)

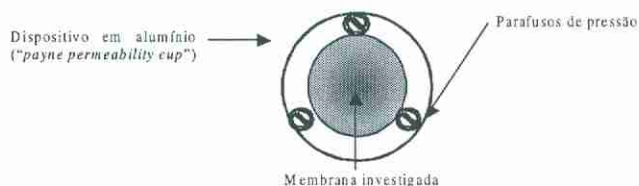
As espessuras das membranas foram determinadas com micrômetro (Mitutoyo 2046F, Japão), avaliando em quatro diferentes pontos para cada membrana. O estudo da transmissão de vapor d'água foi conduzido de acordo com o método B da ASTM (*American Society for Testing Materials / EUA*) designado E96-66, usando cúpulas de permeabilidade modelo *Braive Instruments (Payne permeability cup, Liège, Bélgica)*, totalmente em alumínio, com área disponível de 10 cm<sup>2</sup>, conforme modelo apresentado na Figura 1. Água destilada (10 mL) foi adicionada ao interior das cúpulas de permeabilidade (n=3), e as membranas testes foram subsequentemente fixadas por parafusos de pressão. Este conjunto foi então pesado (tempo zero) e estocado em um dessecador preenchido com sílica gel, mantendo-se em temperatura e umidade ambiente. Após os intervalos de 24, 48, 72, 96 e 120 horas, o conjunto era novamente pesado determinando-se a quantidade de água que permeou. Durante cada intervalo de tempo, a sílica era desidratada usando forno de microondas.

Os diferentes valores das massas perdidas foram computados na equação 1 e padronizados para um período de 24 horas, estabelecendo a TVA para cada polímero testado, conforme metodologia e equação proposta por VAN DEN MOOTER *et al.* (1994).

$$TVA = g \ 24 / t \ a \quad (1)$$

Onde *g* é o peso perdido, *t* representa o tempo em horas durante o qual o peso perdido foi acompanhado, e *a* representa a área do filme, a qual foi de 0,001m<sup>2</sup>. Valores percentuais das perdas de peso sucessivas foram calculados e graficamente representados versos os respectivos intervalos de tempo.

**Figura 1** - Representação esquemática do dispositivo utilizado na determinação da Taxa de transmissão de vapor d'água (TVA).



### Análise Estatística

As análises estatísticas foram voltadas à determinação do nível de significância existente entre os valores obtidos

na TVA, envolvendo as diferentes composições poliméricas testadas. Estas análises foram realizadas com ajuda do programa *GraphPad Prism®* (versão 2.01, 1996). Os diferentes resultados referentes as TVA obtidas foram avaliados usando análise de variância (ANOVA), sendo os resultados considerados sempre significativos quando  $p < 0,05$ .

### Resultados e Discussões

A criteriosa escolha do MAE adequado no conhecimento da TVA forte aliado. Vários autores relatam na literatura a estreita relação e dependência existente entre aumento das taxas de TVA e o grau de hidrofiliicidade dos polímeros, assim como, das suas associações (VAN DEN MOOTER *et al.* 1994; CAVALCANTI, *et al.* 2001; PETENUCCI *et al.*, 2001). A ampla diversidade dos materiais disponíveis no mercado, oferecem inúmeras vantagens na manutenção da integridade dos diferentes componentes dos medicamentos (especialmente, estabilidade do fármaco). As diferentes membranas testadas neste estudo, representam grupos de MAE compostos por polímeros individualmente e associados, visando prioritariamente a garantia da integridade do sistema a ser acondicionado. Desenvolvimento de novos materiais e/ou a combinação destes, seja por misturas e/ou superposição, tem proporcionado otimização dos MAE. Através da análise inicial dos resultados, registramos para composição polimérica Pet/Pe, a menor taxa de permeabilidade ao vapor d' água (conforme Figura 2 e Tabela 1). O filme Pet/Pe é uma superposição de membranas poliméricas do poliestireno e polietileno. Apresentando o polímero de poliestireno características de elevada transparência, facilmente moldável e suportando aquecimento até 90° C sem alteração. Estas propriedades garantem a este material, particularidades atrativas para o acondicionamento de formas farmacêuticas sólidas. O polímero de polietileno de baixa densidade ( $d = 0,915 - 0,920$ ) é muito pouco permeável a vapores d' água, resistentes à ação de produtos químicos e pode ser considerado inócuo (PRISTA *et al.*, 1991). A compatibilização dos componentes desta associação, demonstra representar forte argumento para sua escolha. Entretanto, os resultados obtidos frente as demais composições investigadas, registraram valores da transmissão de vapor d'água em gramas por hora, muito próximos. A análise estatística (ANOVA) sobre o conjunto dos dados gerados nos experimentos realizados, demonstraram que apesar das diferentes composições poliméricas (membranas testadas) e dos diferentes valores de permeabilidade ao vapor de água registrados, estes resultados não foram estatisticamente significativos.

Figura 2 - Valores percentuais das perdas de peso sucessivas.

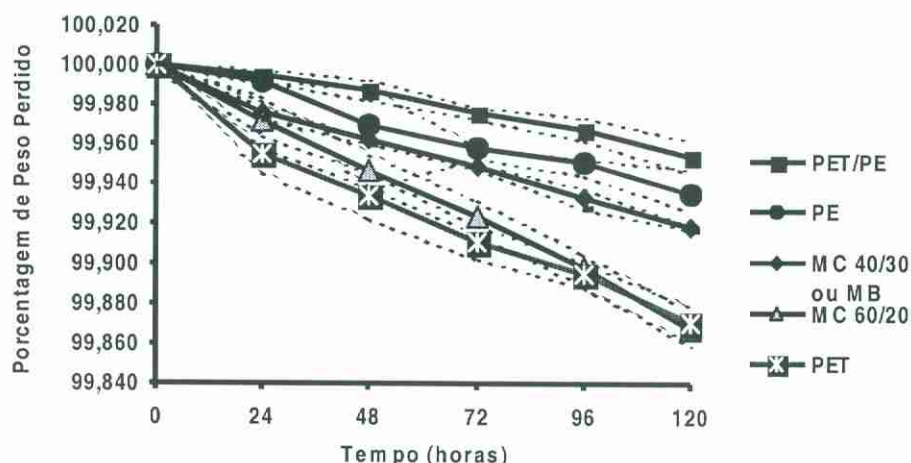


Tabela 1 - Influência das composições poliméricas na TVA

Filmes	TVA g/24h.m <sup>2</sup>	g/h	Espessura (mm)
MC 40/30	200,1648	0,008340	0,087
MC 60/20	200,2670	0,008344	0,100
Pet	200,2598	0,008344	0,014
Pet/Pe	200,0925	0,008337	0,056
MB	200,1305	0,008339	0,038
Pe	200,1282	0,008339	0,042

### Conclusão

Os resultados deste estudo indicam que a transmissão de vapor d'água, através das várias membranas poliméricas testadas, foram afetados pela umidade usada. Em geral, os valores de TVA diminuíram para amostra contendo superposição de constituintes poliméricos. Os resultados obtidos demonstram que a TVA foi mais elevada na ordem Pet/Pe < Pe < MB < MC 40/30 < Pet < MC 60/20, entre todas as diferentes composições poliméricas testadas (associações de polímeros plásticos ou de celulose, diferentes gramaturas). Entretanto, a análise estatística (ANOVA) sobre o conjunto dos dados gerados, demonstraram que apesar dos diferentes valores de TVA registrados, estes resultados não foram estatisticamente significativos. Estes resultados sugerem, para as amostras testadas e metodologia utilizada, que a escolha do MAE apropriado, poderá basear-se neste caso, no custo final do produto.

### Agradecimentos

Ao Professor Doutor Renaat Kinget (KUL), pelo treinamento na metodologia aplicada nesta linha de pesquisa. Indústria REXAM® pela gentileza na cedência das amostras dos materiais de acondicionamento e embalagem usados nesta investigação. Ao LEPMEC-UEM pela infra-estrutura usada para realização desta investigação.

### Referências

- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.C.; ALLEN, L.V.; *Farmacotécnica Formas Farmacêuticas e Sistemas de liberação de Fármacos*, 6a ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. p.155 - 158.
- BEDIN, A. C.; PETENUCI, B.; CAVALCANTI, O, A. The influence of inulin addition ethylcellulose isolated polymer films. In: CIFARP (3rd CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES), Águas de Lindóia, 2001. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. V.13, suppl. I, p. 138. 2001. Resumo.
- CAVALCANTI, O.; A.; BEDIN, A. C.; PETENUCI, B. Study swelling properties and water vapour transmission on isolated films. *Revista Portuguesa de Farmácia*. V LI, n. 2, 2001, p. 93-96.
- LE HIR, A.; *Noções de Farmácia Galênica*, 6a ed. São Paulo: Organização Andrei Editora LTDA, 1997, p. 107 - 127.
- PETENUCI, B; BEDIN, A. C.; CALAZANS, G.; CAVALCANTI, O.; A. Characterization of isolated polymeric films: a study of the swelling properties and the water vapor transmission rates. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON PHARMACEUTICS AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. *Proceeding*. Recife, SBTf e APGI, 2001. p. 231-232.
- PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia Farmacêutica*, 4a ed., Lisboa: Editora Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 1991, p.1741 - 1747.
- SPROCKEL, O. L.; PRAPAPTRAKUL, W.; SHIVANAND, P. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, v.42, p. 152 - 157, 1990.
- VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R.; *International Journal of Pharmaceutics*, v.111, p. 127-136, 1994.

Recebido em: 14/11/2001

Aceito em: 28/08/2002