



Lívia Linhares Marques Alves

**Caracterização físico-química de filmes poliméricos
multicamadas para avaliação de embalagens farmacêuticas**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-
Graduação em Metrologia (Área de concentração:
Metrologia para Qualidade e Inovação) da PUC-Rio.

Orientadores: Prof^a. Elisabeth Costa Monteiro
Prof. Elcio Cruz de Oliveira

Rio de Janeiro
Abril de 2019



Livia Linhares Marques Alves

Caracterização físico-química de filmes poliméricos multicamadas para avaliação de embalagens farmacêuticas

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação) da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo.

Prof^a. Elisabeth Costa Monteiro

Orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Elcio Cruz de Oliveira

Co-orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Carlos Roberto Barbosa Hall

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof^a. Priscila da Nobrega Rito

FIOCRUZ

Prof. Paulo Roberto Dias dos Santos

UVA/RJ

Rio de Janeiro, 24 de abril de 2019

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Lívia Linhares Marques Alves

Formada em Engenharia Mecânica (2014) pela Universidade Santa Úrsula, Rio de Janeiro. Pós-graduação em Engenharia da Qualidade e Produção pela Universidade Cândido Mendes (2016). Atuação em desenvolvimento e controle de material de embalagem em indústria farmacêutica.

Ficha Catalográfica

Alves, Lívia Linhares Marques

Caracterização físico-química de filmes poliméricos multicamadas para avaliação de embalagens farmacêuticas / Lívia Linhares Marques Alves ; orientadores: Elisabeth Costa Monteiro, Elcio Cruz de Oliveira. – 2019.

156 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Centro Técnico Científico, Programa de Pós-Graduação em Metrologia, 2019.

Inclui bibliografia

1. Metrologia – Teses. 2. Metrologia para Qualidade e Inovação – Teses. 3. Embalagem primária. 4. Blister. 5. Caracterização de polímeros. 6. Filmes multicamadas. 7. Metrologia. I. Monteiro, Elisabeth Costa. II. Oliveira, Elcio Cruz de. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Centro Técnico Científico. Programa de Pós-Graduação em Metrologia. IV. Título.

CDD: 389.1

*Dedico este trabalho ao meu filho e marido pelo
apoio incondicional.*

Agradecimentos

Aos meus Pais, Antônio e Janett, que sempre acreditaram na minha capacidade e me deram força e motivação nos momentos mais difíceis.

Ao meu marido André, por sempre estar ao meu lado, pela paciência, compreensão, incentivo e apoio em todos os momentos.

Ao meu filho Rafael que precisou conviver com minha ausência nos momentos dedicados ao estudo.

Aos Orientadores, prof. Elisabeth Costa Monteiro e Elcio Cruz de Oliveira pelos ensinamentos, paciência, disponibilidade e empenho em me orientar para a elaboração deste trabalho

À PUC-RJ, ao corpo docente que me proporcionou conhecimento, à administração pela infraestrutura e aos amigos de Mestrado pelo apoio e amizade durante o caminhar do curso.

Aos meus amigos pelo companheirismo, em especial Cristiane Sepúlveda, Kátia Roberta, Juliana Lopes e Lucy Gobeti, que me tranquilizaram nos momentos de angústia.

Aos amigos de trabalho, Rodrigo Gualandi, Flávia Pereira, Janine Boniatti, que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho e em especial aos meus chefes Alan Amaral e Rodrigo Fonseca, que investiram e acreditaram na realização do trabalho.

À equipe do LEES, Rafael Seiceira, Ana Paula Adler e Lucas Regis, que me ensinaram, ajudaram e forneceram a infraestrutura necessária para o desenvolvimento do trabalho.

A minha nova equipe do Serviço de desenvolvimento e controle de material embalagem, Gabriela Sartori, Dayse Elias, Antônio Lopes, Cibele Costa e Núbia Penning, que inúmeras vezes forneceram informações relevantes ao trabalho.

Resumo

Alves, Livia Linhares Marques; Monteiro, Elisabeth Costa; De Oliveira, Elcio Cruz. **Caracterização físico-química de filmes poliméricos multicamadas para avaliação de embalagens Farmacêuticas**. Rio de Janeiro, 2019. 156p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação) Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

As embalagens de medicamentos acondicionam e protegem os fármacos, sendo que alterações nos materiais de embalagem têm impacto crítico no desempenho do produto. Os *blisters*, que consistem de um tipo de embalagem primária de filmes poliméricos, entram em contato direto com o medicamento. A caracterização dos materiais de embalagens primárias é o principal meio de garantir a adequação dos mesmos ao uso pretendido. Reconhecendo essa necessidade, a nova farmacopeia dos Estados Unidos, que entrará em vigor em 2020, amplia suas considerações para caracterização de embalagens. Contudo, o novo documento ainda apresenta limitações de abrangência das recomendações técnicas e não considera filmes multicamadas, os quais são amplamente utilizados na indústria. No presente trabalho, cinco tipos de filmes para embalagem foram caracterizados por meio da Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectroscopia no Infravermelho, ambas mencionadas nas farmacopeias; e também, para determinar os limites térmicos dos materiais avaliados, pela Análise Termogravimétrica. Com a inexistência de referências para filmes em multicamadas, os resultados foram comparados com divergentes valores publicados na literatura. Identificou-se, nos cinco materiais analisados, a existência de um plastificante não informado pelos fabricantes. O estudo realizado confirma a importância da caracterização dos *blisters*, apontando para a necessidade tanto da ampliação das recomendações da farmacopeia para inclusão de novos materiais e filmes multicamadas, quanto da produção de materiais de referência para os polímeros empregados nas embalagens.

Palavras-chave

Embalagem primária; *Blister*; Caracterização de polímeros; filmes multicamadas; Metrologia.

Abstract

Alves, Livia Linhares Marques; Monteiro, Elisabeth Costa (Advisor); De Oliveira, Elcio Cruz (Co-Advisor). **Physicochemical characterization of multilayer polymer films for evaluation of pharmaceutical packaging.** Rio de Janeiro, 2019. 156p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação) Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Pharmaceutical packaging wraps and protects drugs, and changes in packaging materials have a critical impact on product performance. Blister packs, which consist of one type of primary packaging of polymer films, come into direct contact with the drug. The characterization of the primary packaging materials is an essential strategy for ensuring that they are suitable for the intended use. Recognizing this need, the new United States Pharmacopeia, which will come into effect in 2020, expands its considerations for characterization of packaging. However, the new document still contains limitations on the scope of the technical recommendations and does not consider multilayer films, which are widely used in industries. In the present work, five types of packaging films were characterized by Differential Scanning Calorimetry and Infrared Spectroscopy, both mentioned in the pharmacopeias; and also, to determine the thermal limits of the evaluated materials, by the Thermogravimetric Analysis. With the lack of references for multilayer films, the results were compared with divergent values published in the literature. It was identified, in the five materials analyzed, the existence of a plasticizer not identified by the manufacturers. This study confirms the importance of the characterization of the blister packs, pointing to the need to not only expand the recommendations of the pharmacopeia, but also to include new materials and multilayer films, and the production of reference material for the polymers used in packages.

Keywords

Primary packaging; Blister packs; Characterization of polymers; multilayer films; Metrology.

Sumário

1	Introdução	20
1.2.	Objetivos específicos	22
1.3.	Organização da Dissertação	23
2	Caracterização de Embalagens Farmacêuticas	24
2.1.	Funções da Embalagem	25
2.2.	Embalagem primária	26
2.2.1.	<i>Blister</i>	27
2.2.1.1.	Componentes da embalagem do tipo <i>blister</i>	28
2.3.	Tipos de plásticos para embalagens farmacêuticas	30
2.3.1.	PVC - Policloreto de vinila	31
2.3.2.	PVC/PVdC - Policloreto de vinilideno revestido com PVC	32
2.3.3.	ACLAR – Policlorotrifluoretileno (PCTFE)	32
2.3.4.	PET - Polietileno Tereftalato	33
2.3.5.	PP - Polipropileno	33
2.3.6.	PE - Polietileno	33
2.4.	Caracterização dos materiais de embalagem	34
2.4.1.	Técnicas de Análises Térmicas	34
2.4.1.1.	TG – Análise Termogravimétrica	36
2.4.1.2.	DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial	39
2.4.2.	FTIR - Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier	41
3	Confiabilidade de embalagens farmacêuticas	43
3.1.	Contexto Internacional	43
3.1.1.	BIPM – <i>Bureau International des Poids et Mesures</i>	43
3.1.2.	OIML – <i>International Organization of Legal Metrology</i>	44
3.1.3.	WHO – <i>World Health Organization</i>	45
3.1.4.	ISO – <i>International Organization for Standardization</i>	46

3.1.5. ASTM – <i>American Society for Testing & Materials – International Standards Worldwide</i>	47
3.1.6. EURL – <i>European commission’s science and knowledge service</i>	48
3.1.7. FDA – <i>U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION</i>	48
3.2. Contexto Nacional	50
3.2.1. INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia	50
3.2.2. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária	51
3.2.3. ABNT– Associação Brasileira de Normas Técnicas	53
4 Materiais e métodos	55
4.1. Materiais	55
4.2. Métodos	55
4.2.1. TG – Análise Termogravimétrica	58
4.2.2. DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial	60
4.2.3. FTIR - Espectroscopia de Infravermelho com módulo <i>SmartGoldenGate</i> e <i>SmartiTR</i>	64
4.2.4. Avaliação dos resultados	67
4.2.4.1. Desvio-padrão e precisão intermediária	67
4.2.4.2. Coeficiente de variação	68
4.2.4.3. Intervalo de confiança	69
5 Resultados e Discussões	70
5.1. TG – Análise Termogravimétrica	70
5.2. DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial	72
5.2.1. Tratamento térmico para o DSC	72
5.2.2. Resultados de Tg e Tm obtidos com DSC2, DSC3 e DSC3 com maior massa das amostras	74
5.2.2.1. Temperatura de Transição Vítreia (Tg) para PVC	75
5.2.2.2. Temperatura de Fusão Cristalina (Tm) para PE	77
5.2.2.3. Temperatura de Transição Vítreia (Tg) para ACLAR	78
5.2.2.4. Temperatura de Fusão Cristalina (Tm) para PVdC	79
5.2.2.5. Comparação dos resultados DSC	80

5.2.2.6. Precisão intermediária	81
5.2.2.7. Comparação entre resultados DSC e literatura	82
5.3. FTIR-ATR	83
5.3.1. Avaliação de possíveis contaminantes nos filmes	94
5.3.2. Avaliação do PE por FTIR-ATR em material Tripla-camada	98
6 Conclusões e Recomendações	102
7 Referências bibliográficas	105
Apêndice A – Medições TG	112
Apêndice B – Medições DSC	115
Apêndice C – Medições Espectroscopia de Infravermelho	120
Anexo 1 – Certificados TG e DSC	147
Anexo 2 – Certificados material de referência para TG e DSC	151
Anexo 3 – Certificados Espectrofotômetro de infravermelho	154
Anexo 4 – Certificado instrumento auxiliar, balança MX5	156

Lista de figuras

Figura 1 – Tipos de embalagens primária - adaptado do manual de embalagens de medicamentos (ANVISA, 2016).	27
Figura 2 – Parte moldável do <i>blister</i> , onde ficam acomodados os medicamentos - EMBLISTADORA FAMAR AG-300 (Z-187).	29
Figura 3 - Processo de selagem do <i>blister</i> - EMBLISTADORA FAMAR AG-300 (Z-187).	29
Figura 4 - Exemplos de bobinas com os filmes plásticos para formação dos blisters, desenvolvido por Serviço de desenvolvimento e controle de material de embalagem, Farmanguinhos/FIOCRUZ.	30
Figura 5 - Digrama da Análise termogravimétrica (DENARI et al., 2012).	37
Figura 6 – TG e DTG do oxalato de cálcio (DENARI et al., 2012).	38
Figura 7 – Esquema de um sistema DSC (adaptado de BERNAL, 2011).	39
Figura 8 – Tipos de eventos térmicos em uma curva de DSC (DENARI et al., 2012).	40
Figura 9 – Espectro de Infravermelho do Policloreto de vinilideno - Transmitância % x número de onda cm^{-1} (EURL, 2016).	42
Figura 10 - Balança Mettler Toledo MX5.	57
Figura 11 - TGA/DSC 3+ STAR [®] System Mettler Toledo.	58
Figura 12 - Cadinho de óxido de alumínio para TG.	59
Figura 13 - Prato para leitura TGA/DSC 3+ STAR [®] System Mettler Toledo.	59
Figura 14 - DSC 2 STAR [®] System Mettler Toledo.	60
Figura 15 - DSC 3 STAR [®] System Mettler Toledo.	61
Figura 16 - Cadinho de alumínio para DSC.	62
Figura 17 - Prato para leitura DSC 3 STAR [®] System Mettler Toledo.	62
Figura 18 - Infravermelho NICOLET 6700 FT-IR Thermo Scientific, Módulo <i>SmartGolden Gate</i> .	64
Figura 19 - Infravermelho NICOLET 6700 FT-IR Thermo Scientific, Módulo <i>SmartiTR</i> .	65

- Figura 20 – Solvente THF (a), filme no Becker com o solvente (b) e filme no solvente em ebulição. 66
- Figura 21 – Secagem do filme em temperatura ambiente, após passagem pelo solvente THF, 67
- Figura 22 - Curva TG (Perda de massa (%) x Temperatura (°C) e Tempo (min)). 70
- Figura 23 – Curva DTG do PVC (Perda de massa pelo tempo mg/min x Temperatura °C). 71
- Figura 24 – Termograma de amostra PVC/PVdC 40 g/m² utilizando DSC3, durante (a) e após (b) o tratamento térmico. 72
- Figura 25 - Termogramas dos cinco filmes poliméricos analisados utilizando DSC3 (Fluxo de calor W/g x Temperatura °C). 73
- Figura 26 – Média das massas das duas amostras utilizadas nas três modalidades de medições utilizando DSC, realizadas para os 5 tipos de material de embalagem. 75
- Figura 27 - Primeiro evento térmico, correspondente à T_g do PVC, nas três modalidades de medição e para os cinco materiais de embalagem avaliados. 76
- Figura 28 – 2°/3° evento térmico, correspondente para à T_m do PVdC, nas três modalidades de medição para os três materiais de embalagem avaliados que possuem PVdC. 79
- Figura 29 – Espectro de absorção PVC para o módulo *SmartGoldenGate*. 84
- Figura 30 – Espectro de absorção PVC para o módulo *SmartiTR*. 84
- Figura 31 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC. 89
- Figura 32 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC/PVdC 40 g/m². 90

- Figura 33 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC/PVdC 90 g/m². 90
- Figura 34 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC/PE/PVdC. 91
- Figura 35 - Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do ACLAR. 91
- Figura 36 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVdC do filme PVC/PVdC 40 g/m². 92
- Figura 37 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVdC do filme PVC/PVdC 90 g/m². 93
- Figura 38 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVdC do filme PVC/PE/PVdC 93
- Figura 39 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o ACLAR do PVC/ACLAR. 94
- Figura 40 – Espectro de infravermelho do PVC obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate* (a). Em (b), o espectro infravermelho PVC

com plastificante SBS fornecido pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016). 95

Figura 41 – Espectro de infravermelho PVdC obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate* (a). Em (b), o espectro infravermelho PVdC fornecido pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016). 96

Figura 42 – Espectro de infravermelho ACLAR obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate* (a). Em (b), o espectro infravermelho ACLAR fornecido pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016). 97

Figura 43 – Espectro de Infravermelho para o PE (1º Leitura), obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartiTR*. 98

Figura 44 – Espectro de Infravermelho para o PE (2º Leitura), obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartiTR*. 99

Figura 45 – Espectro de Infravermelho para o PE (3º Leitura), obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartiTR*. 99

Figura 46 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI, 2016) para o PE do filme PVC/PE/PVdC. 101

Lista de tabelas

Tabela 1 – Princípios e Aplicações da Análise Térmica (DENARI et al., 2012).	35
Tabela 2 - Média das perdas de massa encontradas nas medições e desvio-padrão absoluto das medições na TG.	71
Tabela 3 – Massa das amostras analisadas nos três conjuntos de medições utilizando DSC.	74
Tabela 4 - Valores médios para Tg do PVC nas três modalidades de medição e para os cinco materiais de embalagem avaliados.	76
Tabela 5 – Desvio-padrão relativo para os valores encontrados para a Tg do PVC, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na Tabela 4.	77
Tabela 6 - Valores encontrados para a Tm do PE, nas três modalidades de medição para o único material que possui PE, material tripla-camada (PVC/PE/PVdC).	77
Tabela 7 – Desvio-padrão relativo para os valores encontrados para a Tm do PE, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na Tabela 7.	78
Tabela 8 - Valores encontrados para a Tg do ACLAR, nas três modalidades de medição para o único material que possui ACLAR, material dupla-camada (PVC/ACLAR).	78
Tabela 9 - Desvio- padrão relativo para os valores de Tg do ACLAR, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na tabela 8.	78
Tabela 10 - Valores médios para Tm do PVdC, nas três modalidades de medição e para os três materiais de embalagem avaliados que possuem PVdC.	79
Tabela 11 – Desvio-padrão relativo para os valores encontrados para a Tm do PVdC, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na tabela 10.	80

- Tabela 12 – Desvio-padrão relativo em condição de Precisão Intermediária DSC2, DSC3 e DSC3 com aumento da massa da amostra. 81
- Tabela 13 – Valores médios e intervalo de confiança obtidos para Tg e Tm dos quatro materiais de polímeros estudados nos cinco filmes, utilizando DSC2, com DSC3 e com DSC3 com aumento de massa. 82
- Tabela 14 – Valores de Tg e Tm, descritos na literatura, para o Tg do PVC e ACLAR e Tm do PE e PVdC, associado a medições por DSC. 82
- Tabela 15 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC. 85
- Tabela 16 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC do PVC/PVdC 40 g/m². 85
- Tabela 17 – Desvio-padrão para os dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVdC do PVC/PVdC 40 g/m². 86
- Tabela 18 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVdC do PVC/PVdC 90 g/m². 86
- Tabela 19 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC do PVC/PVdC 90 g/m². 86
- Tabela 20 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC do PVC/PE/PVdC. 87
- Tabela 21 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e

média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVdC do PVC/PE/PVdC. 87

Tabela 22 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para o ACLAR do PVC/ACLAR. 87

Tabela 23 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para o PVC do PVC/ACLAR. 88

Tabela 24 – Valores dos picos de maior intensidade para os materiais em estudo na literatura. 88

Tabela 25 – Valores característicos para o PE para cada uma das três medições realizadas, utilizando FTIR-ATR, módulo *SmartiTR*, desvio-padrão, valor médio e intervalo de confiança. 100

Abreviaturas e Siglas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACLAR	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVISA	PCTFE – Policlorotrifluoroetileno
ASTM	<i>American Society for Testing & materials - International Standards Worldwide</i>
BIPM	<i>Bureau International des Poids Mesures</i>
CCT	<i>Consultative Committee for Thermometry</i>
CCM	<i>Consultative Committee for Mass and Related Quantities</i>
CCPR	<i>Consultative Committee for Photometry and Radiometry</i>
CIPM-MRA	<i>International equivalence of measurements: the CIPM MRA</i>
EGA	<i>Evoled Gas Analysis</i>
EU	União Europeia
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
DTG	Derivada da Análise Termogravimétrica.
DTA	<i>Differential Thermal Analysis</i>
TMA	Análise Termomecânica
DMA	<i>Dynamic Mechanical Analyzer</i>
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
EURL	<i>The European Commission's Science and Knowledge</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
FTIR-ATR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy-Attenuated Total Reflectance</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
JRC	<i>Joint Research Centre</i>
KCDB	<i>The BIPM key comparison database</i>
LATEP	Laboratório de Análises Térmicas e Materiais Particulados
LADES	Laboratório de Difração e Espectroscopia
LEES	Laboratório de Estudos do Estado Sólido
NBR	Normas técnicas Brasileiras
NIST	<i>Nacional Institute of Standards and Techonology</i>
OIML	<i>International Organization of Legal Metrology</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCTFE	Policlorotrifluoroetileno
PE	Polietileno
PET	Polietileno Tereftalato
PP	Polipropileno
PS	Poliestireno
PVC	Policloreto de vinila
PVdC	Policloreto de vinilideno
PUC-RJ	Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro
RBC	Rede Brasileira de Calibração

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBS	<i>Styrene-butadiene-styrene</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
THF	Tetraidrofurano
TGA ou TG	<i>Thermogravimetric Analysis</i>
USP	<i>The United States Pharmacopeia</i>
USP-NF	<i>The United States Pharmacopeia, and National Formulary</i>
VIM	Vocabulário Internacional de Metrologia
WHO	<i>World Health Organization</i>

1

Introdução

A indústria farmacêutica é reconhecida como uma das maiores e mais importantes indústrias do mundo (ALHOSSEINI et al., 2015). Esse ramo da indústria necessita de confiabilidade em seus produtos, pois impacta diretamente na saúde e segurança de seus consumidores, sendo assim, seus processos passam por rigoroso controle de qualidade (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; USP41-NF, 2018; ALHOSSEINI et al., 2015).

A garantia da integridade dos efeitos terapêuticos dos medicamentos não se restringe à sua formulação e produção, mas envolve também a embalagem do produto (PILCHIK, 2000); visto que, defeitos nas embalagens podem causar alterações no medicamento e ocasionar doenças não tratadas (ALHOSSEINI et al., 2015). Além das informações obrigatórias, para um correto consumo, as embalagens devem proteger e preservar o produto, durante toda a cadeia produtiva até ao seu consumidor final (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; USP41-NF, 2018; CARPENTIERI et al., 2007).

Com a globalização do mercado farmacêutico e as questões ambientais, surgem as necessidades de padronizações dos materiais de embalagem que atendam aos diferentes tipos de mercados. Sendo assim, o setor de embalagens farmacêuticas necessita de constante exposição e discussão (ZADBUKE et al., 2012).

A composição e a qualidade dos materiais de embalagem têm impacto crítico no desempenho, função e custo de produção nos medicamentos. Estes parâmetros podem causar problemas nos maquinários utilizados para as formações das embalagens, diminuir os prazos de validade dos medicamentos e não garantir a qualidade pretendida ao consumidor (HIGGINS, 2016).

O *blister* é o tipo de embalagem de medicamento mais utilizada no Brasil, assim como em outros países. Garantir a proteção do medicamento pressupõe que o material correto foi escolhido para o *blister* e que sua qualidade foi controlada antes do processo de embalagem do medicamento (LAASONEN et al., 2004; MUHLFED et al., 2010). A possibilidade de detecção de problemas no início do

processo, pode impedir falhas mais dispendiosas em todo processo (HIGGINS, 2016).

Produtos como aditivos plásticos e produtos de degradação, podem ser extremamente perigosos para a saúde dos pacientes. O uso de materiais bem caracterizados para construir sistemas de embalagem é o principal meio de garantir um sistema adequado para o uso pretendido, além de, facilitar a seleção intencional de materiais apropriados (USP41-NF, 2018). Além dos problemas de qualidade, a falta da caracterização pode ocasionar o posicionamento incorreto do material, no caso de materiais multicamadas, nas embalagens (HIGGINS, 2016).

A necessidade de garantir embalagens confiáveis que ofereçam eficácia ao produto farmacêutico faz com que metodologias mais eficazes sejam necessárias, capazes de garantir a qualidade dos materiais de embalagem e confirmar o atendimento às especificações dos materiais entregues pelos fabricantes (EURL, 2016).

A quantidade de trabalhos científicos na área de caracterização dos materiais de embalagem ainda se encontra em fase inicial, apresentando apenas um pequeno número de métodos publicados na literatura (PETRUSEVSKI et al., 2016). Além disso, as diretrizes disponíveis apresentam limitações quanto aos métodos recomendados, restringindo-se a apenas alguns tipos de materiais.

Reconhecendo o risco que impurezas nesses materiais podem apresentar, a nova publicação da farmacopeia dos Estados Unidos (USP), que entrará em vigor em 2020, incluiu novas considerações sobre os filmes de embalagens, como a inclusão do Policloreto de vinila (PVC), além do Polietileno (PE), que já era abordado na versão anterior. Ainda assim, o documento apresenta limitações de abrangência das recomendações técnicas, como não incluir os materiais Policloreto de vinilideno (PVdC) e o Policlorotrifluoretileno (ACLAR), e se restringe a filmes monocamada. A indústria farmacêutica, no entanto, demanda a utilização de *blisters* com filmes multicamadas e com variadas composições. Dessa forma, faz-se necessária a investigação do potencial das técnicas recomendadas pelas farmacopeias para avaliação não só de filmes monocamada, mas também multicamadas, também considerando sua variada composição polimérica, que é mais ampla do que a abrangência das diretrizes.

1.1. Objetivo Geral

Com o objetivo de contribuir para a garantia da confiabilidade das embalagens primárias do tipo *blister*, o presente trabalho realiza a caracterização físico-química de filmes para embalagens do tipo *blister* constituídos tanto por material monocamada (PVC), quanto por multicamada (PVC/ 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m², PVC/PE/PVdC, PVC/ACLAR). No estudo são empregadas as técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectroscopia de Infravermelho, ambas mencionadas nas farmacopeias do Brasil e EUA; além da Análise Termogravimétrica, esta última com o objetivo de determinar os limites térmicos dos materiais de embalagem avaliados.

1.2. Objetivos específicos

A fim de garantir o atendimento ao objetivo geral, os seguintes objetivos específicos são desenvolvidos:

- Determinação do limite térmico dos filmes pela técnica de Análise Termogravimétrica;
- Avaliação da relevância do tratamento térmico na análise de Calorimetria Exploratória Diferencial;
- Determinação dos valores de transição vítrea e temperatura de fusão cristalina dos quatro tipos de materiais dos cinco filmes em estudo;
- Comparação dos resultados encontrados na Calorimetria Exploratória Diferencial, para: dois modelos de equipamento e aumento da massa da amostra;
- Comparação dos resultados encontrados na Calorimetria Exploratória Diferencial com valores disponíveis na literatura;
- Caracterização qualitativa e quantitativa na Espectroscopia de Infravermelho Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier com refletância total atenuada, para os 4 tipos de materiais nos 5 filmes em estudo;

- Avaliação de possíveis contaminantes nos materiais pela Espectroscopia de Infravermelho;
- Avaliação da viabilidade da utilização de solventes para separação de filmes multicamadas.

1.3.

Organização da Dissertação

A organização desta dissertação se apresenta da seguinte forma:

No capítulo 1 é apresentada a introdução do trabalho, incluindo breve contexto do tema, as principais motivações que levaram ao desenvolvimento deste estudo, assim como a estrutura e conteúdo da dissertação.

No capítulo 2 os termos e definições no contexto das embalagens farmacêuticas são apresentadas, além das técnicas que são utilizadas para a caracterização dos materiais de embalagem, em especial as empregadas no presente trabalho.

No capítulo 3 são expostos os panoramas normativos e legislativos, em âmbito nacional e internacional para garantia da confiabilidade dos materiais de embalagens farmacêuticas.

No capítulo 4, apresentam-se os procedimentos experimentais, com a descrição dos materiais e métodos utilizados no trabalho.

No capítulo 5, são apresentados e discutidos os resultados do trabalho.

No capítulo 6, são apresentadas as conclusões do trabalho e possíveis trabalhos futuros.

2

Caracterização de Embalagens Farmacêuticas

A qualidade da embalagem de um produto farmacêutico não se restringe apenas a sua aparência visual. Tópicos como grau de excelência, conformidade com normas, especificações, características especiais e recursos, qualidade da embalagem em garantir a integridade dos produtos farmacêuticos em todas as etapas da cadeia logística; isto é, desde o armazenamento, transporte, entrega, até o uso, deve ser levadas em consideração. Por este motivo, as indústrias farmacêuticas devem fazer uso de sistemas de controle da qualidade durante todo o processo produtivo (USP41-NF, 2018; RDC 17, 2010; AHOSSEINI et al., 2015).

Os desenvolvimentos tecnológicos e os avanços na área de ciências dos materiais permitiram a fabricação de plásticos com várias propriedades desejadas, que proporcionam substituição conveniente para materiais de embalagem como vidro e metal (PETRUSEVSKI et al., 2016). A embalagem é uma ciência emergente, uma disciplina de engenharia emergente e um colaborador de sucesso nas indústrias farmacêuticas (ZADBUKE et al., 2012).

A escolha da embalagem está associada à estabilidade do medicamento, que equivale ao tempo durante o qual um fármaco mantém suas características inalteradas, como identidade, potência, pureza, inocuidade e manutenção das características terapêuticas (EURL, 2016; CARPENTIERI et al., 2007). A decisão do material utilizado deve fazer parte da pesquisa e desenvolvimento do medicamento (CARPENTIERI et al., 2007). A percepção de alteração nos fármacos nem sempre é possível pelo consumidor, pois algumas alterações somente ficam evidentes por análises químicas, demandando um controle da qualidade rigoroso (ALVES et al., 2008).

O mercado de embalagens farmacêuticas avançou constantemente nos últimos cinco anos, experimentando um crescimento anual de 5% ao ano, que corresponde a aproximadamente 20 bilhões de dólares no ano de 2012 (ZADBUKE et al., 2012). Mudanças e novas tendências nas tecnologias de pesquisa e fabricação da indústria farmacêutica têm impulsionado desenvolvimentos em sistemas de

embalagem e entrega (ZADBUKE et al., 2012). Em termos da relação custo / benefício, a embalagem deve fornecer um produto farmacêutico com proteção, apresentação, identificação e facilidade de uso para o consumidor final (AHOSSEINI et al., 2015).

2.1. Funções da Embalagem

As principais funções das embalagens são proteger, apresentar as informações e conveniência adequada aos seus consumidores, conforme descrito a seguir:

- Proteção - A embalagem deve proteger o produto contra todas as influências externas adversas que podem afetar sua qualidade ou potência, como luz, umidade, oxigênio, contaminação biológica, danos mecânicos e falsificação / adulteração (ZADBUKE et al., 2013).
- Apresentação e informação - A embalagem é também uma fonte essencial de informação sobre medicamentos para os seus consumidores. Tais informações são fornecidas pela rotulagem e as bulas e seguem as regulamentações aplicáveis em seus países (ZADBUKE et al., 2013).
- Conveniência - A conveniência está associada ao uso ou administração do produto, de acordo com a sua aplicação, como por exemplo, a utilização do *blister* com as pílulas anticoncepcionais que permitem o controle diário de consumo (ZADBUKE et al., 2013). Além disso pode promover o marketing do medicamento, por meio do qual o fabricante pode diferenciar seus produtos daqueles de seus concorrentes (PILCHILK et al., 2000).

As embalagens farmacêuticas podem ser divididas quanto a sua função: embalagem primária, embalagem secundária e embalagem terciária (USP41-NF, 2018).

- As embalagens primárias dos medicamentos, que são objetivo de estudo desta dissertação, por serem mais críticas para o processo, estão em contato direto com os fármacos, sendo responsáveis por acondicionar e manter os medicamentos em condições aptas ao uso (USP41-NF, 2018; ZADBUKE et al., 2013).

- A embalagem secundária é o componente da embalagem que está em contato direto com o componente de embalagem primária e pode fornecer proteção adicional ao produto (USP41-NF, 2018).
- A embalagem terciária é o componente da embalagem que está em contato direto com o componente da embalagem secundária e pode fornecer proteção adicional ao medicamento durante o transporte e/ou armazenamento (USP41-NF, 2018).

2.2. Embalagem primária

Existem diversos tipos de embalagem primária, que são utilizadas de acordo com a finalidade de uso: ampola, bisnaga, envelope, estojo, flaconete, frasco de vidro ou de plástico, frasco-ampola, cartucho, lata, pote, saco de papel, blister e outros, conforme ilustrado na figura 1 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

É importante que não exista qualquer interação entre o material de embalagem primária e o conteúdo que seja capaz de alterar a qualidade ou pureza do medicamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A utilização de *blisters* (figura 1) se mostrou vantajosa por retirar embalagens de vidro e metal, diminuindo custos financeiros e riscos à segurança pessoal. Atualmente, 85% dos medicamentos sólidos na Europa são fornecidos em *blisters* (PILCHIK, 2000; CARPENTIERI et al., 2007). Nos Estados Unidos, a utilização do *blister* tem um crescimento constante, sendo no Brasil o tipo de embalagem mais utilizado, seguido por frascos de plásticos (PEREIRA, 2016).



Figura 1 – Tipos de embalagens primária - adaptado do manual de embalagens de medicamentos (ANVISA, 2016).

2.2.1. Blister

No início dos anos 1960, Karl Klein projetou a primeira máquina para produção de embalagens do tipo *blister*, porém a indústria farmacêutica europeia não mostrou interesse. Anos depois, com a invenção revolucionária do anticoncepcional, a escolha do *blister* parecia a forma mais adequada para embalar a pílula, para uma administração eficaz, de forma permitir ao usuário verificar se ele havia tomado sua dose diária de medicamento. Além disso as drogas ainda não tomadas continuavam em sua proteção original, contra condições externas adversas (PILCHILK, 2000).

Os *blisters* são responsáveis por abrigarem substâncias sólidas como comprimidos, drágeas, cápsulas duras e moles nos mais diferenciados formatos, tendo influência direta na qualidade dos medicamentos (MUHLFED et al., 2010). Eles permitem oferecer aos pacientes doses únicas claramente identificadas. Para o acesso ao medicamento, o paciente deve romper o material daquela dose única, de forma que as demais doses continuem hermeticamente seladas em suas próprias

bolhas e não entrem em contato com o ambiente externo continuando protegidas (PILCHIK, 2000; CARPENTIERI et al., 2007).

Os *blisters* devem fornecer proteção contra efeitos de parâmetros ambientais (por exemplo, umidade, temperatura, pressão, luz), biológicos (por exemplo, microbiológica, adulteração), mecânicos (por exemplo, choques) e riscos químicos; além de evitar a perda das substâncias ativas através do material de embalagem (LAASONEN et al., 2003). A qualidade do material é necessária para manter a estabilidade do medicamento (MUHFELD et al., 2012).

Listam-se, a seguir, algumas vantagens da utilização dos *blisters*:

- Evidência de falsificação e integridade do produto: cada unidade de medicamento está selada individualmente, assim sendo, o *blister* é projetado de forma que, para acesso ao medicamento, o compartimento individual deva ser rompido, não devendo ser possível o acesso ao medicamento sem deixar provas que a sua integridade foi violada (PILCHILK, 2000; CARPENTIERI et al. 2007).
- Redução da possibilidade do uso indevido accidental: os *blisters* podem ajudar os pacientes a seguir os esquemas medicamentosos e são de fácil transporte. Alguns tipos de embalagens de *blister* podem ser feitos resistentes à manipulação de crianças, como por exemplo materiais mais resistentes e com revestimentos amargos (PILCHILK, 2000; CARPENTIERI et al., 2007).
- Possibilidade de impressão de informações como validade, lote, posologia, entre outros, diretamente na folha de selagem do *blister* (PEREIRA et al., 2016).
- Conformidade com o paciente: a Sociedade de New Jersey dos Hospitais Farmacêuticos citou relatórios mostrando que menos erros de medicação ocorrem em um *blister* de dose unitária (PILCHILK, 2000).

2.2.1.1.

Componentes da embalagem do tipo *blister*

Embalagens do tipo *blister* são formadas por quatro componentes básicos: o material moldável, o material de cobertura, a laca de vedação e a tinta de impressão.

Os *blisters* são compostos por duas folhas de material que são seladas, por meio das emblistadoras. Uma folha é moldável e forma as bolhas onde os

medicamentos ficam acomodados, conforme figura 2 e a outra folha é a de cobertura de material laminado. As duas folhas são seladas por meio de temperatura e pressão (figura 3). As folhas moldáveis são constituídas normalmente por polímeros termomoldáveis, ou materiais formáveis a frio, que consistem em alumínio laminado em folhas de polímeros. As folhas de cobertura laminada normalmente consistem em uma combinação de plástico e/ou alumínio (MULFELD et al., 2010; CARPENTIERI et al., 2007).



Figura 2 – Parte moldável do *blister*, onde ficam acomodados os medicamentos - EMBLISTADORA FAMAR AG-300 (Z-187).

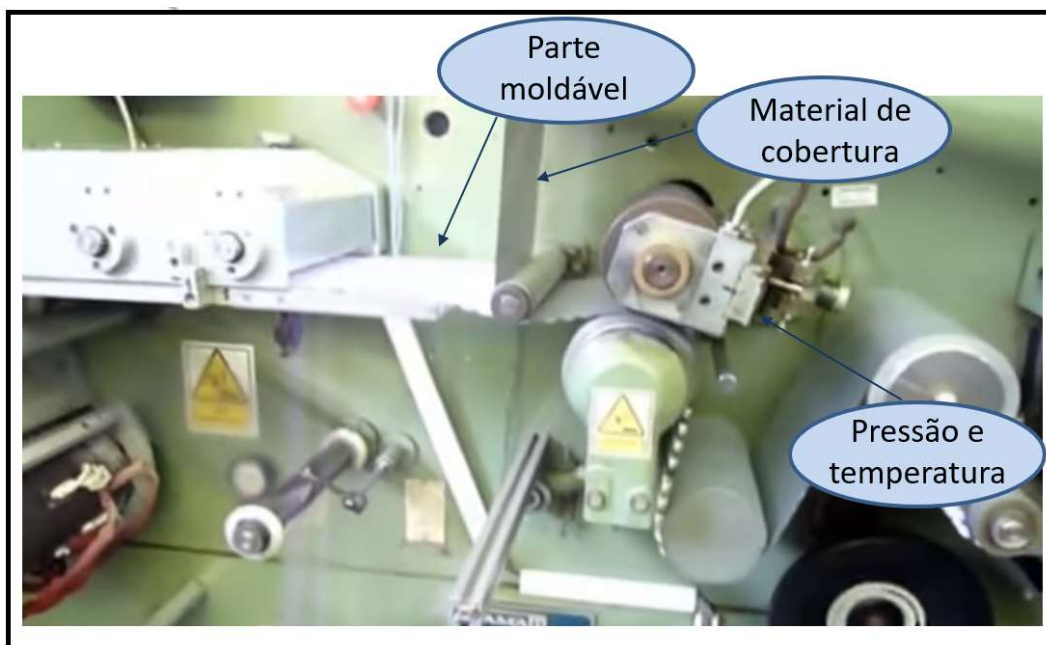


Figura 3 - Processo de selagem do *blister* - EMBLISTADORA FAMAR AG-300 (Z-187).

Os *blisters* de alumínio/alumínio fornecem barreira total contra exposição à umidade, ao oxigênio e à radiação luminosa. Porém, como são formados a frio sob pressão, o processo é significativamente mais caro do que o processo com *blisters* de polímeros que são formados a quente. Além disso, as bolhas para acomodação do material, devido ao processo de formação a frio, ficam maiores, ocupando maior espaço e elevando o consumo de material. A transparência nos filmes é usada como marketing para divulgar os medicamentos e é também útil no controle de processo, pois a ausência de comprimidos é facilmente identificada (PEREIRA et al., 2016).

Entre as folhas dos *blisters* ficam as lacas de vedação térmica que permitem selar as duas folhas (MULFELD et al., 2010).

As emblistadoras possuem parâmetros específicos para cada tipo de material. Mudanças nas características dos materiais podem causar problemas de selagem, como material não selado corretamente e material queimado, que prejudicam a correta vedação do material e comprometem a qualidade do produto.

Os polímeros termomoldáveis representam aproximadamente 80-85% do *blister* e são responsáveis por receber o fármaco em suas bolhas (PILCHILK, 2000; CARPENTIERI et al., 2007).

2.3.

Tipos de plásticos para embalagens farmacêuticas

Existem vários tipos de filmes poliméricos disponíveis no mercado de materiais para embalagens farmacêuticas, diferentes tipos de materiais, espessuras, números de camadas (figura 4) e as mais variadas cores, logo sua escolha deve ser própria e adequada a sua aplicação (PEREIRA et al., 2016).



Figura 4 - Exemplos de bobinas com os filmes plásticos para formação dos blisters, desenvolvido por Serviço de desenvolvimento e controle de material de embalagem, Farmanguinhos/FIOCRUZ.

Os filmes multicamadas são preparados por extrusão ou por laminação. Na extrusão os polímeros são derretidos/fundidos separadamente e os grânulos dos polímeros são reunidos na extrusora formando um único material, sendo que em alguns momentos a aplicação de adesivo para a ligação entre as duas camadas poliméricas fundidas pode ser necessária. Na laminação ocorre a combinação dos materiais em forma de teia aplicando-se adesivo entre elas. Normalmente estes adesivos são formados por poliuretano (PUR) ou acrilato. Os filmes multicamadas utilizados no presente trabalho são formados pelo processo de laminação (EURL, 2016).

A transmissão de gases, vapores ou líquidos através de materiais de embalagem primária podem alterar os efeitos dos fármacos, mudando a validade do produto e o princípio ativo do medicamento, de forma que a utilização do medicamento pode não ter o efeito terapêutico esperado (CARPENTIERI et al., 2007).

A escolha do material do *blister* deve fazer parte da pesquisa e desenvolvimento do medicamento de acordo com sua aplicação. A seleção adequada do material é fundamental para que a embalagem cumpra corretamente seu papel, garantindo a integridade do produto farmacêutico (PEREIRA et al., 2016).

2.3.1. PVC - Policloreto de vinila

O PVC, cloreto de polivinila, também chamado de PVC rígido (figura 4) por ser um material quase livre de agentes amolecedores, é um material bastante transparente, com excelente termoformabilidade, alta resistência à flexão, boa resistência química, baixa permeabilidade a óleos, gorduras e substâncias aromáticas, baixo índice de permeabilidade ao vapor de água de acordo com a espessura da cavidade do PVC, além de ser um material de baixo custo e de fácil aplicação de tinta (CARPENTIERI et al., 2007; PAIVA, 2016; PILCHILK, 2000).

A espessura do filme de PVC varia em torno de 0,22 a 0,80 mm, com influência direta na barreira à luz, isto é, quanto maior a espessura, menor a porcentagem de transmissão de luz através do material (PEREIRA et al., 2016; ALVES et al., 2008). O PVC é o material mais utilizado nas embalagens de *blisters*

(CARPENTIERI et al., 2007), porém sua utilização tem atraído muitas críticas, uma vez que sua combustão libera toxinas como hidrocloretos e dioxinas altamente tóxicas, fazendo com que alguns países o substituam por materiais como o PP – Polipropileno, PET- Polietileno tereftalato e PS – poliestireno (CARPENTIERI et al., 2007; PILCHILK, 2000).

2.3.2.

PVC/PVdC - Policloreto de vinilideno revestido com PVC

O PVdC revestido com PVC (figura 4) desempenha um papel bem importante nas embalagens do tipo *blister*. Com a laminação ou revestimento do PVdC sobre o PVC, reduz-se de 5 a 10 vezes a permeabilidade do PVC ao oxigênio e à umidade (CARPENTIERI et al., 2007). Este polímero tem espessura de 0,25 mm com gramatura que varia de 40 a 120 g/m² (PAIVA, 2016).

2.3.3.

ACLAR – Policlorotrifluoretileno (PCTFE)

O ACLAR é um tipo de material facilmente termomoldável, que oferece a mais alta barreira contra a umidade. Esses filmes podem ser transparentes ou escurecidos, se tornando um material mais versátil. Suas propriedades de barreiras se assimilam aos materiais de alumínio, sendo quase perfeitas em termos de permeabilidade (CARPENTIERI et al., 2007).

O filme ACLAR pode ser revestido com PVC, visto que a camada externa ao PVC pode reduzir a permeabilidade por um fator de 15 vezes, quando comparado ao PVC sozinho. Porém, é um material de 4 a 5 vezes mais caro que um material PVC/PVdC (HIGGINS, 2016).

Os filmes com PVC e PCTFE apresentam a menor permeabilidade ao vapor de água entre todos os filmes, porém estes filmes também causam preocupação quanto às questões ambientais por conta do PVC (PILCHILK, 2000).

2.3.4.

PET - Polietileno Tereftalato

O PET também é muito utilizado em substituição ao PVC, porém sua elevada permeabilidade ao vapor de água faz com que o material de PVC seja mais adequado. Com o revestimento de PVdC é possível se ter um filme com permeabilidade ao vapor de água similar ao PVC (CARPENTIERI et al., 2007).

2.3.5.

PP - Polipropileno

Por conta das questões ambientais ligadas aos materiais com PVC, existe uma tendência para utilização do PP, por ser um material de fácil reciclagem e não liberar toxinas durante sua incineração. A permeabilidade ao vapor de água do PP não revestido é menor que a do PVC (PILCHILK, 2000; CARPENTIERI et al., 2007).

As desvantagens do PP dificultam sua utilização. Nos Estados Unidos, por exemplo, este tipo de material praticamente não é utilizado em produtos farmacêuticos, e mesmo existindo uma tendência na Europa, ele ainda é minimamente utilizado. Isto se deve à necessidade de muita confiabilidade durante o controle das temperaturas necessárias para a termoformagem e subsequente processo de resfriamento do PP, maior rigidez, instabilidade térmica, suscetibilidade de contração após o processo, necessidade de emblistadoras próprias para este material, dificuldade de manuseio nas emblistadoras e maior demora de processamento em relação ao PVC (PILCHILK et al., 2000).

2.3.6.

PE - Polietileno

O polietileno de baixa densidade é um material indicado para embalagens que passem por condições de *stress* e possui boa flexibilidade para administração do medicamento. Na figura 4, esse material é ilustrado no exemplo de filme com três camadas, constituído por PVC/PE/PVdC (PAIVA, 2016).

2.4.

Caracterização dos materiais de embalagem

Para confirmar as informações fornecidas pelo fabricante com relação à composição dos filmes e garantir o correto posicionamento dos filmes nas embalagens de medicamentos, são necessárias técnicas que permitam a identificação e caracterização destes polímeros (EURL, 2016; HIGGINS, 2016).

Nas próximas seções descrevem-se técnicas para a caracterização dos filmes plásticos, recomenda por diretrizes e descritas na literatura, as quais foram empregadas nos estudos desenvolvidos nesta dissertação: Análises térmicas (Análise termogravimétrica e Calorimetria exploratória Diferencial) e Espectroscopia de infravermelho.

As técnicas de Calorimetria exploratória diferencial e a Espectroscopia de infravermelho são recomendadas pelas Farmacopeia Brasileira e do Estados Unidos para caracterização de alguns tipos de polímeros de embalagens (USP41-NF, 2018; CANEVAROLO, 2004; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.4.1.

Técnicas de Análises Térmicas

Por meio das Técnicas de Análises Térmicas uma propriedade física ou química de uma substância e/ou seus produtos de reação são medidos em função da temperatura e do tempo, enquanto a temperatura da amostra é submetida a uma programação controlada em uma atmosfera conhecida (IONASHIRO, 2004).

Nos sistemas termoanalíticos, a amostra é colocada em um ambiente cuja temperatura é controlada por um dispositivo programador e suas alterações são monitoradas por meio de um sensor adequado. O programador de temperatura do equipamento pode ser ajustado para manter constante a temperatura da amostra, ou pode ser ajustado para fazer com que a sua temperatura varie linearmente com o tempo. A razão de aquecimento é ajustada conforme o objetivo do estudo, sendo que o calor gerado ou retirado da amostra causará mudanças nos materiais (IONASHIRO, 2004).

As técnicas termoanalíticas têm aplicações em muitos segmentos das indústrias, devido a sua aplicação ser possível em diversos tipos de materiais, conforme Tabela 1, auxiliando no controle da qualidade nos processos produtivos.

Estas técnicas geram gráficos dos eventos térmicos que são característicos do material analisado. Por este motivo estas técnicas permitem a identificação e caracterização dos materiais (DENARI et al., 2012).

Tabela 1 – Princípios e Aplicações da Análise Térmica (DENARI et al., 2012).

Técnica	Sigla	Propriedade / Grandeza	Aplicação
Análise Termogravimétrica/ Termogravimetria derivada	TGA ou TG DTG	Massa	Decomposição Desidratação Oxidação
Análise Térmica Diferencial	DTA	Temperatura	Mudança de fase Reações
Calorimetria Exploratória Diferencial	DSC	Entalpia	Capacidade de calor Mudança de fase Reações Calorimetria
Análise Termomecânica	TMA	Deformação	Mudanças mecânicas Expansão
Análise Dinâmico-Mecânica	DMA	Propriedades Mecânicas	Mudança de fase Cura de polímero Decomposição
Análise de gás	EGA	Gases	Catálise e reação de superfície

Na indústria farmacêutica estas técnicas possuem vários objetivos como: caracterização térmica, determinação da pureza, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação, identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina, estabilidades, temperatura de fusão e cristalização, bem como na determinação da temperatura de transição vítrea. Por este motivo estes equipamentos são facilmente encontrados nas indústrias farmacêuticas (ANALISES TÉRMICAS, 2015).

No presente trabalho, as técnicas de análises térmicas utilizadas foram: análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial, descritas a seguir.

2.4.1.1. TG – Análise Termogravimétrica

A Análise Termogravimétrica é uma técnica térmica, na qual a variação da massa de uma amostra é medida em função da variação da temperatura, em um ambiente controlado. Utilizam-se termobalanças para medição contínua da massa da amostra em função do aquecimento ou resfriamento (IONASHIRO, 2004).

As curvas de variação de massa, perda ou ganho (normalmente perda) em função da temperatura, permitem tirar conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra, sobre a composição e estabilidade dos compostos intermediários e sobre a composição de resíduo (IONASHIRO, 2004).

A seguir listam-se algumas aplicações da Termogravimetria:

- Estudo da decomposição térmica de substâncias orgânicas, inorgânicas e dos mais variados tipos de materiais, como: minerais, minérios, carvão, petróleo, madeira, polímeros, alimentos, materiais explosivos, dentre outros;
- Estudos sobre corrosão de metais em atmosferas controladas em faixas muito amplas de temperatura;
- Estudos sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos, e de sublimação de sólidos (IONASHIRO, 2004).

Os componentes básicos da Análise Termogravimétrica encontram-se ilustrados na figura 5, e consistem em:

- Termobalança;
- Forno;
- Suporte da amostra e sensor de temperatura;
- Software para programar, controlar e registrar a atmosfera do forno.

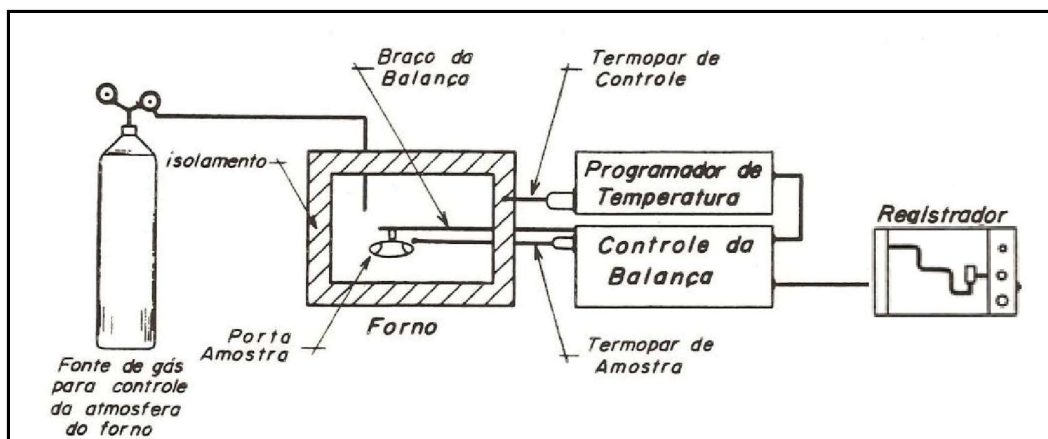


Figura 5 - Diagrama da Análise termogravimétrica (DENARI et al., 2012).

A temperatura do forno e/ou amostra são determinados por meio de um termopar e em alguns casos termômetro de resistência. A localização do sensor de temperatura é crítica, devendo estar o mais próximo possível da amostra. Os fornos normalmente variam de 100 °C a 1200 °C, porém existem versões que chegam a 2400 °C. O equipamento permite o controle da atmosfera de trabalho, podendo ser estática ou dinâmica à pressão ambiente ou sob pressão reduzida (IONASHIRO, 2004).

Na Análise termogravimétrica derivada (DTG) (equação 1), a massa (M) da amostra é continuamente registrada em função da temperatura (T) ou do tempo (t) (IONASHIRO, 2004).

$$M = f(T \text{ ou } t) \quad (1)$$

Neste método, são obtidas curvas que correspondem à primeira derivada da curva TG (equação 2) e nos quais os degraus são substituídos por picos que delimitam áreas proporcionais às alterações de massa sofridas pela amostra (IONASHIRO, 2004).

$$dM/dt = f(T \text{ ou } t) \quad (2)$$

Na curva da TG (em preto), apresentada na figura 6, o eixo das ordenadas corresponde às variações de massa sofridas pela amostra em função da temperatura. Na curva DTG (em vermelho), a derivada da variação de massa em relação ao tempo (dm/dt) é registrada em função da temperatura. Na curva TG, observa-se a

decomposição do composto em três eventos térmicos, representados por patamares, e a curva DTG permite visualizar as temperaturas em que a velocidade de reação é máxima, representada pelos picos em vermelho. Os picos também permitem observar claramente as reações sucessivas, pois em alguns casos isso pode não ser tão perceptível na curva da TG (DENARI et al., 2012).

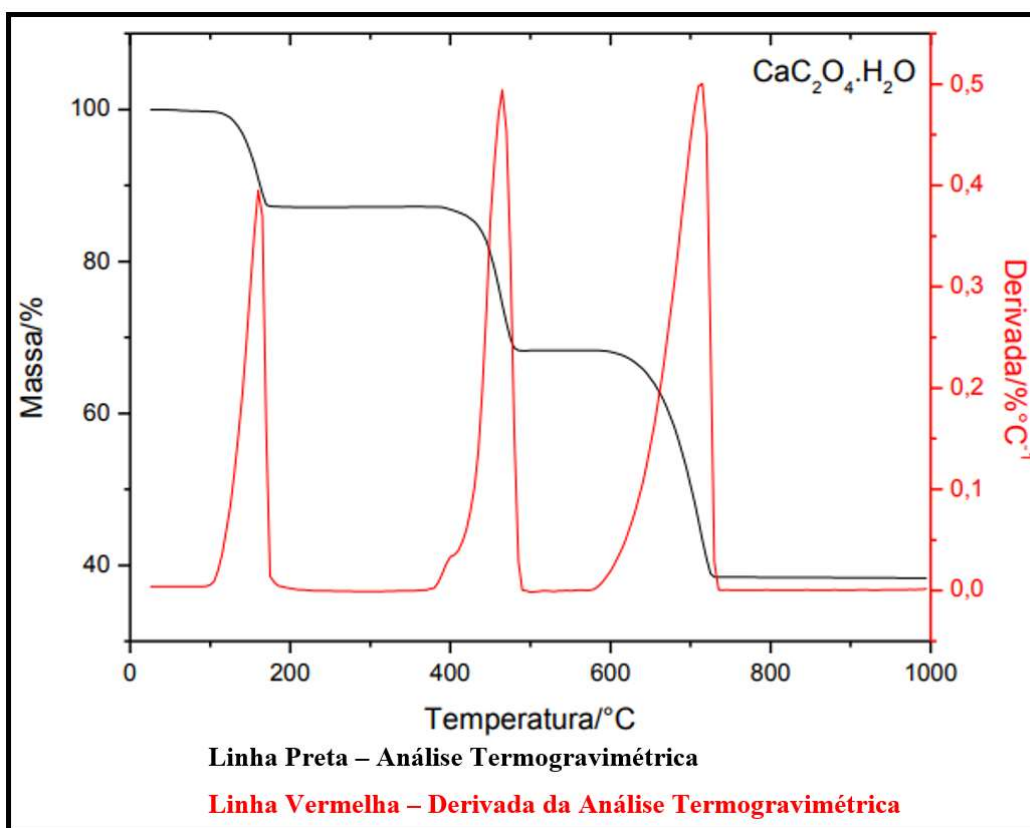


Figura 6 – TG e DTG do oxalato de cálcio (DENARI et al., 2012).

Listam-se, a seguir, as vantagens da DTG:

- As curvas DTG permitem melhor evidenciar as temperaturas correspondentes ao início e ao instante em que a velocidade de reação é máxima;
- Os picos agudos permitem distinguir claramente uma sucessão de reações que muitas vezes podem não ser bem identificadas nas curvas TG;
- As áreas dos picos correspondem à perda ou ganho de massa e podem ser utilizadas em determinações quantitativas, etc (IONASHIRO, 2004).

2.4.1.2. DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

A Calorimetria Exploratória Diferencial é uma técnica de análise térmica que mede a diferença de energia fornecida entre a substância e o material de referência em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO, 2004).

Existem dois tipos de calorimetria exploratória diferencial (DSC): a por compensação de potência e por fluxo de calor. Na primeira, o material de referência e a amostra são mantidos à mesma temperatura, por meio de aquecedores elétricos individuais. A potência dissipada pelos aquecedores é relacionada com a energia envolvida no processo endotérmico ou exotérmico. No DSC por fluxo de calor, o material de referência e a amostra são contidos em seus respectivos suportes de amostra e são colocados sobre um disco de metal, onde a troca de calor entre o forno e a amostra acontece. No presente trabalho foi utilizada a calorimetria por fluxo de calor. O esquema de um equipamento de calorimetria exploratória diferencial por fluxo de calor é apresentado na figura 7 (IONASHIRO, 2004; DENARI et al., 2012; BERNAL, 2001).

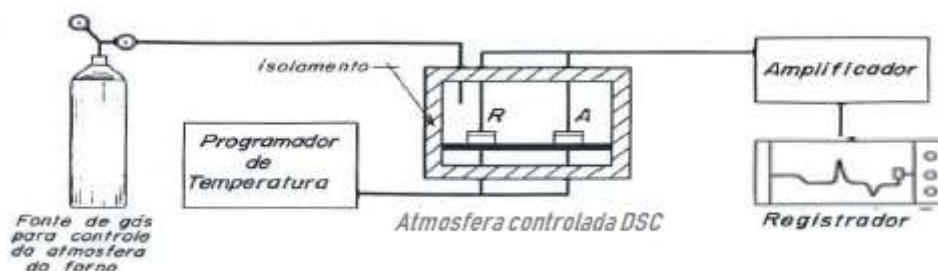


Figura 7 – Esquema de um sistema DSC (adaptado de BERNAL, 2011).

Os eventos térmicos que geram modificações em curvas de DSC podem ser basicamente transições de primeira e de segunda ordem. As transições de primeira ordem apresentam variações de entalpia (endotérmica ou exotérmica) e dão origem à formação de picos e vales (crystalização, fusão e oxidação), conforme ilustrado na figura 8. As transições de segunda ordem caracterizam-se pela variação de capacidade calorífica, porém, sem variações de entalpia. Este fenômeno acontece quando o material na fase amorfa sofre movimentações na cadeia polimérica,

causando uma mudança na capacidade calorífica, o que resulta em mudanças na linha base da curva do DSC sem picos. Quando o material polimérico apresenta um certo estado de ordenação, esse material será considerado um polímero cristalino e apresentará pontos de temperatura de fusão (IONASHIRO, 2004; DENARI et al., 2012; BANNACH et al., 2011).

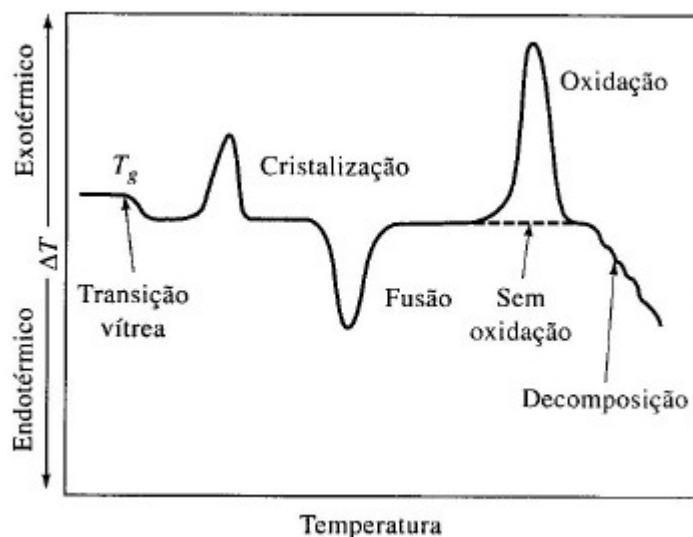


Figura 8 – Tipos de eventos térmicos em uma curva de DSC (DENARI et al., 2012).

Para os materiais em estudo neste trabalho, o PVC e ACLAR apresentam temperaturas de transição vítrea (T_g) de 83 °C e 87 °C (Crow, 2015), respectivamente, logo se apresentam em condição não vítrea na temperatura ambiente, e não apresentam temperatura de fusão cristalina (T_m). Para o PVdC e PE, a temperatura de transição vítrea (T_g) é de -17 °C (Crow, 2015) e -20 °C (EURL, 2016), respectivamente, sendo assim se apresentam em condição vítrea na condição ambiente e possuem temperatura de fusão cristalina (T_m) de 105 °C para o PE (EURL, 2016) e 190 °C (EURL, 2016) para o PVdC.

A história térmica de um material refere-se aos processos de aquecimento e/ou resfriamento a que uma amostra foi submetida antes da análise térmica e que podem provocar mudanças nas organizações das cadeias poliméricas, de modo a produzir mudanças nas curvas do DSC (BANNACH et al., 2011).

2.4.2.

FTIR - Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

A Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) é um método espectroscópico de análise, no qual a radiação infravermelha é absorvida por ligações químicas em uma molécula. A energia dessa radiação infravermelha pode estar relacionada à energia vibracional de diferentes ligações encontradas em diferentes grupos funcionais de uma substância composta (PERKINELMER, 2011).

No espectro do infravermelho, as posições das bandas de absorção informam sobre a presença ou ausência de grupos funcionais específicos em uma molécula. Assim sendo, todo o espectro constitui uma “impressão digital” que pode ser usado para determinar a identidade da amostra. Uma diferença entre dois espectros indica que as duas amostras possuem diferentes componentes. O método habitual para medir espectros de polímero é a refletância total atenuada (ATR). Nesta metodologia, a amostra é pressionada contra um diamante, seleneto de zinco ou germânio cristal, e a absorção da onda evanescente é medida. Esta técnica requer pouca ou nenhuma preparação de amostra e produz espectros de alta qualidade de forma muito confiável (PERKINELMER, 2011).

O Espectro de infravermelho é muitas vezes referido como impressão química de um material, sendo uma técnica rápida e de fácil implementação. Os espectros são identificados por comparação com o banco de dados de espectros ou outros espectros padrão (PERKINELMER, 2011). Na figura 9, tem-se o espectro de policloreto de vinilideno - transmitância x número de onda. Além desta forma de apresentação, existe a possibilidade do espectro ser apresentado na forma de absorbância x número de onda. A absorbância está relacionada à quantidade de radiação incidente absorvida pela amostra.

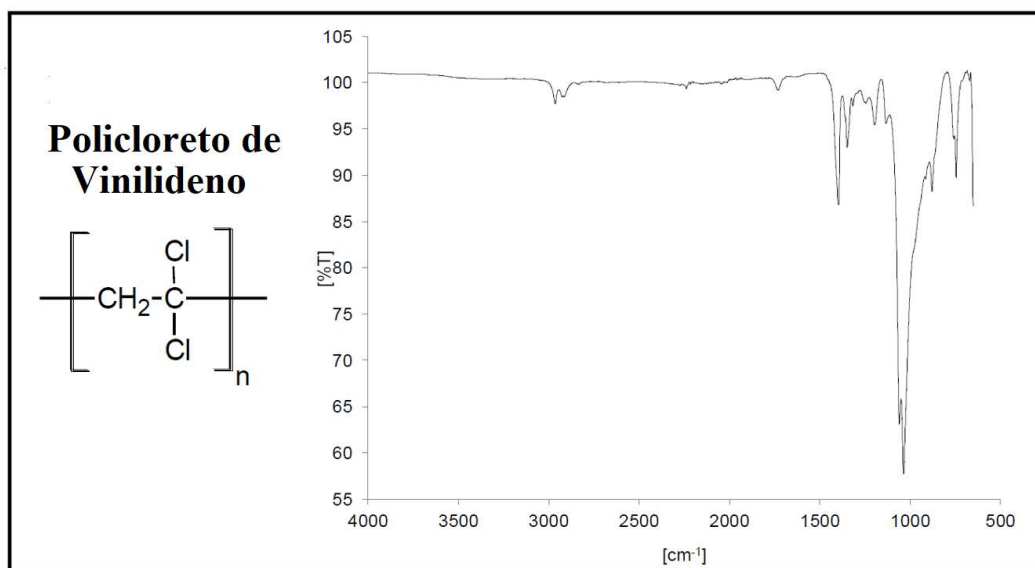


Figura 9 – Espectro de Infravermelho do Policloreto de vinilideno - Transmitância % x número de onda cm⁻¹ (EURL, 2016).

3

Confiabilidade de embalagens farmacêuticas

Neste capítulo, são apresentados os organismos internacionais e nacionais que contribuem para o arcabouço de infraestrutura laboratorial e publicação de documentos normativos e regulatórios para garantia da confiabilidade das embalagens para medicamentos.

3.1.

Contexto Internacional

3.1.1.

BIPM – *Bureau International des Poids et Mesures*

O BIPM é uma organização internacional, localizada na França, que foi criada em 1875 pela Convenção do Metro, por meio da qual os estados membros atuam juntos em assuntos relacionados à ciência da medida e padrões de medição (BIPM, 1991).

Os objetivos do BIPM são:

- . Representar a comunidade de ciência das medições em todo o mundo, visando maximizar sua captação e impacto;
- . Centralizar a colaboração científica e técnica entre os Estados Membros, fornecendo recursos para comparações de medições internacionais em uma base de custo compartilhado;
- . Coordenar o sistema de medição mundial, garantindo resultados de medição comparáveis e internacionalmente aceitos (BIPM, 1991).

Com base nos resultados dos acordos de reconhecimento mútuo dos comitês consultivos (CIPM-MRA), os institutos nacionais de metrologia demonstram sua equivalência internacional por meio de seus padrões de medição e os certificados de calibração, estas informações ficam disponíveis no banco de dados do CIPM-MRA, disponível no apêndice C do KCDB.

Dos dez comitês consultivos do CIPM, três abordam as grandezas de interesse para o presente trabalho.

- *Consultative Committee for Thermometry (CCT)*;
- *Consultative Committee for Mass and Related Quantities (CCM)*;
- *Consultative Committee for Photometry and Radiometry (CCPR)*.

No CIPM-MRA somente foram encontrados materiais de referência certificados (MRC) para a calibração dos instrumentos de medição. Para o DSC e TG foram encontrados padrões para os três materiais (índio, alumínio e zinco) utilizados na calibração dos equipamentos conforme recomendações das farmacopeias brasileira e EUA:

- Para o elemento índio em cinco países (*Japan, NMIJ AIST; Korea, Republic of, KRISS; United States, NIST; China, NIM*);
- Para o elemento alumínio em dois países (*Canada, NRC; Germany, BAM*); e
- Para o elemento zinco em três países (*Canada, NRC; China, NIM, Mexico, CENAM*).

Além disso, para a calibração da grandeza de massa do TG devem ser utilizados padrões de referência de massa disponíveis em 66 países segundo o CIPM-MRA. Para o FTIR-ATR, todos os materiais de referência utilizados estão rastreados ao *NIST (The United States, National Institute of Standards and Technology)*. Para os materiais de embalagem utilizados, neste trabalho, não foram encontrados materiais de referência no apêndice C do KCDB (KCDB, 2019).

3.1.2.

OIML – *International Organization of Legal Metrology*

A OIML, criada em 1955, é uma organização internacional em metrologia legal que trata de assuntos intergovernamentais. O objetivo é permitir que as infraestruturas em metrologia legal sejam eficazes, mutuamente compatíveis e internacionalmente reconhecidas, facilitando o comércio e garantindo a proteção do consumidor em todo mundo, por meio das recomendações internacionais. Esta

organização dispõe de modelos que, quando adotados pelos países, deixam de ser recomendações, se transformando em regulamentos. Apesar da sua importância, a OIML não possui nenhuma recomendação relevante ao tema embalagens de medicamentos (OIML, 2011).

3.1.3.

WHO – *World Health Organization*

A Organização Mundial de Saúde (OMS ou WHO – *World Health Organization*) foi criada em 7 de abril de 1948 pela ONU (Organização das Nações Unidas), sendo uma organização internacional responsável pelas questões da saúde mundial. Tem por objetivo trabalhar para saúde de todos, por meio da produção de materiais de referência, recomendações, suporte, organizações de campanhas de prevenção de doenças, coleta e análise de dados em panorama mundial para tomada de decisões (WHO, 2018).

Dentre as publicações da WHO encontra-se a Farmacopeia Internacional, documento relevante ao presente trabalho, disponível no site da OMS, constituindo uma coleção de procedimentos recomendados para análise e especificações para a determinação de substâncias farmacêuticas e formas de dosagem destinadas a servir como fonte de referência ou adaptação por qualquer Estado Membro da OMS (WHO, 2018).

A Farmacopeia internacional surgiu com a necessidade de padronização global. Em comparação com outras farmacopeias, a prioridade é dada aos medicamentos incluídos na Lista modelo de medicamentos essenciais da OMS e aos medicamentos que são importantes para os programas de saúde da OMS e para os quais outras farmacopeias não oferecem nenhuma especificação de teste. As especificações de controle da qualidade publicadas na Farmacopeia Internacional são desenvolvidas independentemente por meio de um procedimento consultivo internacional, levando em consideração as necessidades dos países em desenvolvimento. O objetivo principal da Farmacopeia Internacional é fornecer especificações de controle da qualidade para ajudar a permitir o acesso a medicamentos de qualidade em todo o mundo (WHO, 2018).

A 8ª Edição da Farmacopeia Internacional em 2018 dispôs de forma geral sobre os métodos de Calorimetria Exploratória por Varredura e Espectroscopia de

Infravermelho para identificação e caracterização de substâncias químicas. No entanto, o documento não descreve métodos específicos para a avaliação de materiais e embalagens farmacêuticas.

3.1.4.

ISO – International Organization for Standardization

A ISO, criada em 1947, é uma organização internacional normativa não governamental independente, com adesão de 163 organismos nacionais de normalização. No Brasil, é representada pela ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). A ISO reúne especialistas com o objetivo de compartilhar conhecimento e desenvolver normas internacionais relevantes, voluntárias, baseadas em consenso e imprescindíveis para o mercado, apoiando a inovação e fornecendo soluções para desafios mundiais (ISO, 2019).

A seguir, destacam-se alguns documentos da ISO relevantes ao tema:

- *ISO 11357-1:2016 – Plastic-Differential scanning calorimetry (DSC). Part1: General principles.*
- *ISO 11357-2:2013 – Plastic-Differential scanning calorimetry (DSC). Part2 : Determination of glass transition temperature and glass transition step height.*
- *ISO 11357-3:2018 – Plastic-Differential scanning calorimetry (DSC). Part3 : Determination of temperature and enthalpy of melting and crystallization.*
- *ISO 11357-4:2014 – Plastic-Differential scanning calorimetry (DSC). Part4 : Determination of specific heat capacity.*
- *ISO 11357-5:2013 – Plastic-Differential scanning calorimetry (DSC). Part5 : Determination of characteristic reaction-curve temperatures and times, enthalpy of reaction and degree of conversion.*
- *ISO 11358-1:2014 – Plastic-Thermogravimetry (TG) of polymers – Part1: General principles.*
- *ISO 11358-2:2014 – Plastic-Thermogravimetry (TG) of polymers – Part2: Determination of activation energy.*

- *ISO 11358:-2013 – Plastic-Thermogravimetry (TG) of polymers – Part1: Determination of the activation energy using the Ozawa-Friedman plot and analysis of the reaction kinetics.*
- *ISSO guide 30:2015 – Reference materials – Selected terms and definitions.*

3.1.5.

ASTM – American Society for Testing & Materials – International Standards Worldwide

Criada em 1898, a ASTM é uma organização sem fins lucrativos que publica normas técnicas, especificações, métodos de ensaio, periódicos, livros eletrônicos, e manuais, de consenso voluntário internacional para materiais, produtos, sistemas e serviços. É representada por produtores, usuários, consumidores, governo e academia de mais de 140 países. Esta organização desenvolve documentos técnicos que são a base de fabricação, gestão, compras, códigos e regulamentos para dezenas de setores da indústria (ASTM, 2017).

Alguns documentos da ASTM se mostraram relevantes ao tema do presente trabalho, são eles:

- *ASTM E473-18 – Standard Terminology Relating to Thermal Analysis Rheology;*
- *ASTM E2550-17 – Standard Test Method for Thermal Stability by Thermogravimetry;*
- *ASTM F2097-16 – Standard Guide for Design and Evaluation of Primary Packaging for Medical Product;*
- *ASTM E793-06 (2018) – Standard Test Method for Enthalpies of Fusion and Crystallization by Differential Scanning Calorimetry;*
- *ASTM E968-02 (2014) – Standard Practice for Heat Flow Calibration of Differential Scanning Calorimeters;*
- *ASTM E928 – 08(2014) – Standard Test Method for Purity by Differential Scanning Calorimetry;*

- *ASTM E967-18 – Standard Test Method for Temperature Calibration of Differential Scanning Calorimeters and Differential Thermal Analyzers.*

3.1.6.

EURL – European commission's science and knowledge service

O *Joint Research Center (JRC)* faz parte da *European commission's science and knowledge service* (criada em 1958), que realiza pesquisas, a fim de fornecer conhecimento científico independente e apoio às políticas da União Europeia (UE). Para isso a UE estabelece uma série de laboratórios de referência. Entre eles, o laboratório *European Union Reference Laboratories Food Contact Materials* que por meio do JRC fornecem relatórios técnicos com metodologias para avaliação dos materiais que entram em contato com alimentos. Para as metodologias do presente trabalho foi utilizado a diretriz *Guidance for the identification of polymers in multilayer films used in food contact materials, JRC, 2016* (EURL, 2018).

3.1.7.

FDA – U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

A FDA, criada em 1906, é a agência nacional de vigilância sanitária dos Estados Unidos. O Organismo possui, portanto, uma função regulatória responsável por promover a saúde pública naquele país (FDA, 2018).

A farmacopeia publicada pelos Estados Unidos (*United States Pharmacopeia - USP*) aborda em sua nova versão, que prevê oficialização de alguns capítulos somente para 2020 (USP41-NF), considerações relevantes para materiais de embalagem. Apesar da data de oficialização, a USP permite a utilização antecipada destes capítulos (USP41-NF, 2018).

O antigo capítulo da USP (USP661) é muito similar à Farmacopeia Brasileira. Nela há métodos para caracterização de materiais de embalagem de polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato e polietileno tereftalato G. As indústrias dos EUA que não utilizarem os novos capítulos 661.1 e 661.2 da USP41-NF continuarão utilizando a versão antiga da USP.

No capítulo 661.1 da USP41-NF, houve a inclusão de mais materiais de embalagem e a atualização das técnicas de caracterização, além de mencionar como tratar materiais não descritos no capítulo, diferentemente do atingido capítulo 661 da USP e Farmacopeia Brasileira, que não dispõem sobre materiais não abordados. O capítulo 661.1 contém metodologias e especificações para os seguintes materiais: olefinas cíclicas, poliamida 6, policarbonato, polietileno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno G, poli (etileno-acetato de vinilo), polipropileno, cloreto de polivinilo e cloreto de polivinil plastificado (USP41-NF, 2018).

O capítulo 671 da USP descreve ensaios para determinar a taxa de transmissão de vapor de água para sistemas de embalagens plásticas, incluindo um sistema de classificação que permite que farmacêuticos e embaladores selecionem recipientes para embalagem e metodologia para avaliação de transmissão espectral (USP41-NF, 2018).

A seguir, destacam-se alguns trechos da USP41-NF considerados relevantes para o estudo desenvolvido nesta dissertação.

USP 661.1 - O uso de materiais bem caracterizados para construir sistemas de embalagem é o principal meio de garantir que o sistema de embalagem é adequado para o uso pretendido. Os materiais são caracterizados de modo que suas propriedades e características possam ser combinadas aos requisitos de desempenho do sistema de embalagem, facilitando assim a seleção intencional de materiais apropriados.

USP 661.1 - Os sistemas de embalagens plásticas podem ser construídos com materiais que não são especificamente abordados neste capítulo; tais materiais de construção são denominados "materiais não endereçados". Para um material não descrito ser considerado compatível com este capítulo, deve ser caracterizado de maneiras comparáveis àquelas usadas para os materiais especificados neste capítulo.

USP 661.2 - O solicitante que obtiver e possuir a aprovação regulamentar de um sistema de embalagem ou medicamento embalado é responsável para estabelecer que o sistema de embalagem do produto atenda a essas expectativas e, portanto, é adequado para o uso pretendido.

A USP41-NF recomenda métodos para calibração dos equipamentos de medição utilizados no presente trabalho (USP41-NF, 2018).

Para o DSC, a farmacopeia determina a calibração do equipamento para o eixo de temperatura e fluxo de calor utilizando material certificado de índio metálico ou outro MRC, sendo que a calibração deve ser realizada na mesma taxa

de aquecimento da experiência e os valores encontrados na medição devem ser comparados com os valores dos certificados no material. O mesmo procedimento deve ser utilizado para calibração da escala de temperatura do TG, sendo que para a escala de massa deve ser utilizada massa padrão de referência (USP41-NF, 2018).

Para o FTIR, a farmacopeia menciona que o processo de calibração consiste na construção de um modelo matemático que relacione a resposta do espectrofotômetro às propriedades de uma amostra conhecida (USP41-NF, 2018).

A USP661.1 fornece espectros e termogramas de referência para os materiais de embalagem listados no capítulo, que servem de referência na realização das medições.

3.2. Contexto Nacional

3.2.1. INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

O INMETRO é uma autarquia federal no Brasil criada em 11 de dezembro de 1973 pela Lei 5.966 e tem por objetivo prover a confiança à sociedade brasileira nas medições e nos produtos, por meio da metrologia e da avaliação da conformidade (INMETRO, 2019).

Os laboratórios de referência nacional para os equipamentos utilizados nesta dissertação são o Laboratório de Análises Térmicas e Materiais Particulados (LATEP) e o Laboratório de Difração e Espectroscopia (LADES) que fazem parte da Divisão de Metrologia de Materiais do INMETRO.

Os laboratórios do INMETRO produzem materiais de referência certificados, segundo Norma INMETRO Específicas NIE-DIMCI-030 e em conformidade com critérios aceitos internacionalmente estabelecidos na ABNT NBR ISO17034 (2017). Entretanto, não existem materiais de referência de interesse para o presente trabalho fornecidos pelo INMETRO, tanto para materiais de embalagem como para calibração dos equipamentos.

3.2.2.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil foi criada em 26 de janeiro de 1999 pela Lei nº9.792, sendo uma autarquia sob regime especial ligada ao Ministério da Saúde e representada em todo o território nacional, tendo por finalidade promover a proteção da saúde da população, por meio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária (ANVISA, 1999).

Neste contexto, a Anvisa é responsável pelo controle dos produtos farmacêuticos, fiscalizando as indústrias farmacêuticas a fim de garantir que os produtos cheguem com a qualidade e confiabilidade necessária a seus consumidores finais.

No portal da Anvisa, existe um estoque regulatório disponível, onde ficam todos os regulamentos emitidos pela agência. As embalagens farmacêuticas são mencionadas em muitos regulamentos, de forma mais significativa na RDC nº17 de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de Fabricação de Medicamentos, sendo que em relação aos materiais de embalagens de medicamento os seguintes trechos se mostram relevantes.

Art.62 - Os materiais de embalagem devem passar por Auto-inspeção.

Art.68. - A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.

Art 79.- O responsável pelo Controle da Qualidade detém as seguintes responsabilidades:

I – Aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermediários, a granel e terminados em relação à sua especificação;

Art. 161. - Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.

Art. 174. - Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

Art. 214. - As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos devem:

§ 2º Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase a sua compatibilidade com os medicamentos.

§ 3º O material deve ser examinado em relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas.

Art. 293 - Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle da Qualidade deve garantir que esses foram testados quanto à conformidade com as especificações (RDC 17, 2010).

A RDC 200, de 26 de dezembro de 2017 tem por objetivo estabelecer critérios e documentação mínima para renovação ou concessão de registro de medicamentos, sendo imprescindível para comercialização de qualquer medicamento. Para os materiais de embalagem essa norma exige a descrição dos materiais de embalagem, especificações, métodos analíticos e resultados do controle de embalagem nos materiais (RDC 200, 2017).

A Anvisa dispõe os regulamentos, porém não descreve metodologias para o cumprimento destes, ficando a cargo dos documentos normativos a descrição destes métodos, como as farmacopeias e guias.

Segundo o Art. 2º da RDC Nº49, publicadas em 23 de novembro de 2010, que aprova a Farmacopeia Brasileira 5ª edição:

Os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira (RDC 49, 2010).

A Farmacopeia Brasileira está na sua 5ª edição, 2010, fica disponível no site da ANVISA e serve de suporte para as indústrias farmacêuticas brasileiras.

A seguir, são transcritos os itens do capítulo 6 da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição que dispõe sobre a caracterização de recipientes plásticos para medicamentos e correlatos.

Capítulo 6.2 - O objetivo pretendido com essa seção é estabelecer normas para materiais e componentes plásticos utilizados para acondicionar medicamentos e correlatos.

Os artigos de plástico são identificados e caracterizados por espectroscopia de infravermelho e calorimetria diferencial de varredura. Nessa seção estão descritos os procedimentos de testes e normas para identificação e caracterização dos diferentes tipos de plástico. O grau de verificação baseia-se no contato direto ou não com o medicamento, e o risco baseia-se na via de administração.”

Os plásticos podem conter resíduos do processo de polimerização, plastificantes, estabilizadores, antioxidantes, pigmentos e lubrificantes. Os fatores como a composição do plástico, processamento e procedimento de limpeza, tratamento

de superfície, meios de contato, corantes, adesivos, absorção e permeabilidade conservantes e condições do armazenamento, também, podem afetar a adequação de um plástico para um uso específico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

No caso da caracterização e identificação de recipientes plásticos, a Farmacopeia Brasileira cita o método de Espectroscopia de infravermelho e Calorimetria diferencial de varredura para quatro tipos de materiais: polietileno, polipropileno, politereftalato de etileno e politereftalato de etileno glicol.

No capítulo 5, a Farmacopeia Brasileira indica métodos para calibração dos equipamentos utilizados no presente trabalho.

Para o DSC, a farmacopeia determina a calibração do equipamento para o eixo de temperatura e fluxo de calor utilizando material certificado de índio metálico ou outro MRC de acordo com as indicações do fabricante, sendo que o mesmo procedimento deve ser utilizado para calibração da escala de temperatura do TG, e para a escala de massa deve ser utilizado o oxalato de cálcio monoidratado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para o FTIR, este documento determina que o processo de calibração consiste na construção de um modelo matemático que relacione a resposta do espectrofotômetro às propriedades de uma amostra conhecida, logo a faixa de trabalho dos métodos utilizados deve ser definida pela faixa de trabalho dos valores de referência do analito (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.2.3.

ABNT– Associação Brasileira de Normas Técnicas

A ABNT foi criada em 28 de setembro de 1940, sendo uma entidade privada sem fins lucrativos. É o foro nacional de normalização no Brasil, contribuindo para a implementação de políticas públicas e promovendo o desenvolvimento de mercados e defesa dos cidadãos.

Em consulta ao catálogo ABNT, não se observam documentos normativos para análise de DSC, TG e FTIR-ATR no contexto de materiais de embalagem e nenhum documento normativo sobre materiais de embalagens farmacêuticas.

Os materiais de referência utilizados para a calibração dos equipamentos do presente trabalho possuem rastreabilidade com o banco de dados do CIPM-MRA

disponível no apêndice C do KCDB e os métodos de calibração seguem as recomendações das farmacopeias internacional, brasileira e USP.

As farmacopeias brasileira e USP apresentam limitações de abrangência nos métodos para caracterização dos materiais de embalagem, por este motivo foram utilizados documentos complementares no presente trabalho, como a diretriz europeia *Guidance for the identification of polymers in multilayer films used in food contact materials* (EURL, 2016).

4

Materiais e métodos

O presente capítulo apresenta e descreve os procedimentos realizados para avaliação de filmes poliméricos empregados em *blisters*, abrangendo as abordagens por Análise Termogravimétrica, Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectroscopia de Infravermelho.

4.1. Materiais

Foram utilizadas amostras de cinco diferentes tipos de filmes, um monocamada e quatro multicamadas, que são usualmente aplicados na indústrias farmacêuticas para materiais de embalagens de medicamentos, sendo eles:

PVC - Policloreto de Vinila;

PVC/ACLAR - Policloreto de Vinila / Policlorotrifluoretileno;

PVC/PVDC 40 g/m² - Policloreto de Vinila /Policloreto de Vinilideno;

PVC/PVDC 90 g/m² - Policloreto de Vinila /Policloreto de Vinilideno;

PVC/PE/PVDC - Policloreto de Vinila / Polietileno / Policloreto de Vinilideno.

4.2. Métodos

Os métodos utilizados foram baseados nas metodologias e parâmetros fornecidos na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), em especial no capítulo USP661.1. A USP não menciona filmes multicamadas e nem todos os tipos de materiais utilizados no presente trabalho, de forma complementar foram utilizados a diretriz europeia, o *Guidance for the identification of polymers in multilayer films used in food contact materials* e o Relatório Técnico *Agilent Pharmaceutical*

Packaging Materials Quality Control and USP 661.1 Compliance: Agilent Caray 630 FTIR (USP41-NF; EURL, 2016; HIGGINS, 2016).

O Relatório Técnico *Agilent* (HIGGINS, 2016) utiliza o método de FTIR-ATR para caracterização dos materiais dupla-camada. Segundo este documento, devem ser realizadas duas medições, uma em cada lado do filme, de forma que cada material entre em contato com o sensor do FTIR-ATR. O relatório não contempla filmes com mais de duas camadas.

A diretriz europeia (EURL, 2016) utiliza o método de FTIR-ATR e DSC para caracterização de materiais multicamadas de embalagens destinadas a alimentos. Para o FTIR-ATR, o guia recomenda a utilização de solventes para separação dos filmes e posterior realização de medições separadamente em cada camada. Para as análises por DSC, o documento indica não ser necessária a separação dos filmes.

Todas as medições foram realizadas no Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) localizado em Farmanguinhos/FIOCRUZ, no período de maio de 2018 a março de 2019. O LEES é o laboratório responsável pelas questões relacionadas ao estado sólido da matéria e caracterização física dos materiais, produzidos ou analisados, da FIOCRUZ. Foram obedecidos os procedimentos internos do laboratório quanto à utilização dos equipamentos (verificações periódicas, utilização do software, preenchimento de documentação, etc) e às condições ambientais (temperatura até 25 °C e umidade até 60 %UR) adequadas para as medições.

A garantia da confiabilidade dos equipamentos utilizados seguiu as recomendações da farmacopeia brasileira e USP e requisitos da RDC N°17, de 16 de abril de 2010. Os materiais de referência utilizados para calibração dos equipamentos seguem a norma ABNT ISO Guia 30:2016. Todos os certificados para a rastreabilidade das medições seguem em anexo a esta dissertação (anexos 1, 2, 3 e 4).

Os métodos não geraram custo de investimento e adequação ao laboratório, ou seja, os equipamentos utilizados já estavam incorporados na rotina de uma indústria farmacêutica e agora seriam utilizados também para a caracterização dos filmes poliméricos, o que viabiliza a utilização destas metodologias na rotina do controle da qualidade de uma indústria farmacêutica.

Foram utilizadas três técnicas no presente trabalho, englobando a análise do limite térmico e a caracterização física dos materiais: Análise Termogravimétrica,

Calorimetria Exploratória Diferencial, e Espectroscopia de Infravermelho. As medições com DSC e FTIR foram realizadas utilizando diferentes equipamentos.

Listam-se, a seguir, as seis modalidades de medição empregadas no estudo:

1. Análise Termogravimétrica (TG);
2. Calorimetria Exploratória Diferencial com o equipamento DSC2;
3. Calorimetria Exploratória Diferencial com o equipamento DSC3;
4. Calorimetria Exploratória Diferencial com aumento da massa da amostra no DSC3;
5. Espectroscopia de Infravermelho com módulo *SmartGoldenGate*, e
6. Espectroscopia de Infravermelho com módulo *SmartiTR*.

Como instrumento auxiliar para as medições no TG e no DSC foi utilizada a balança Mettler Toledo, modelo MX5 (figura 10), valor de divisão de 0,001 mg.



Figura 10 - Balança Mettler Toledo MX5.

4.2.1. TG – Análise Termogravimétrica

Para a Análise Termogravimétrica foi utilizado o equipamento TGA/DSC 3+ STAR[®] System Mettler Toledo (figura 11).



Figura 11 - TGA/DSC 3+ STAR[®] System Mettler Toledo.

Esta técnica possibilita realizar a análise do limite térmico do material, informação relevante para o ensaio realizado no DSC. Foram realizadas duas medições em corpos de prova diferentes de cada material (PVC, PVC/PVdC 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m², PVC/PE/ PVdC e PVC/ ACLAR).

As amostras foram cortadas de forma a ocupar totalmente o fundo do cadinho (figura 12) e pesadas na balança Mettler Toledo modelo MX5 (figura 10). Após pesagem o cadinho foi lacrado e posicionado dentro do equipamento (figura 13).

Foram realizadas duas leituras, uma em cada corpo de prova diferente da mesma amostra, uma vez que o material é destruído após o ciclo térmico.

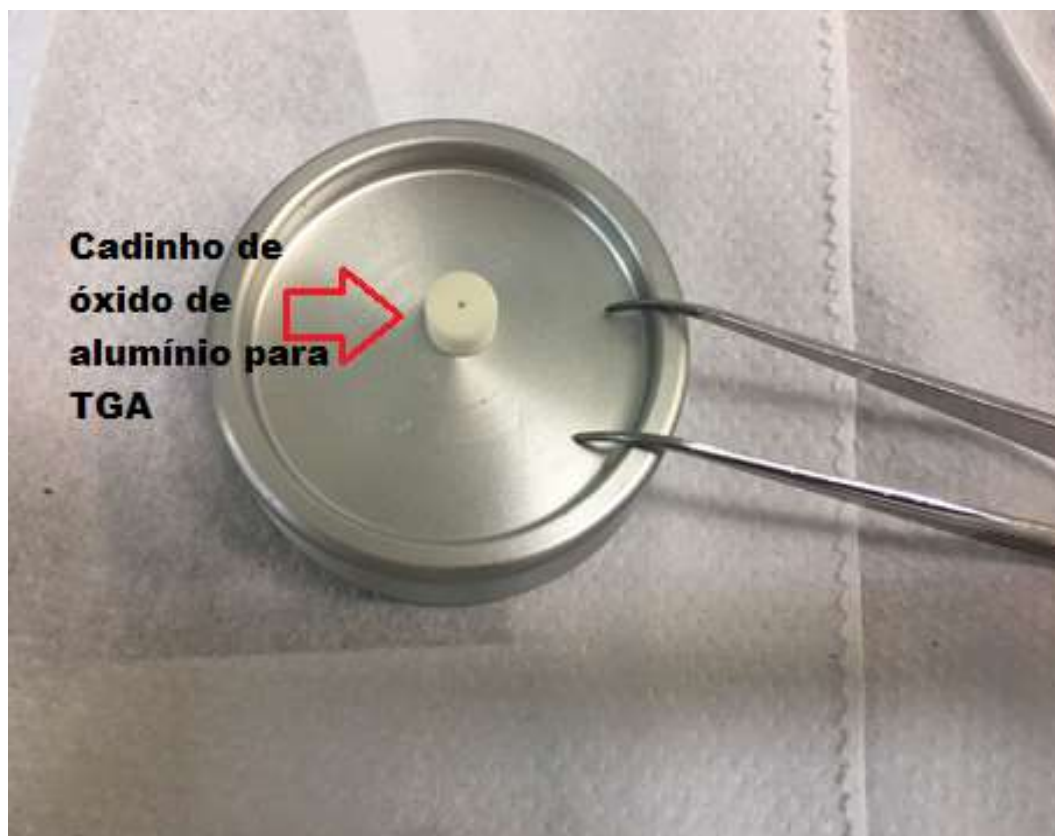


Figura 12 - Cadinho de óxido de alumínio para TG.



Figura 13 - Prato para leitura TGA/DSC 3+ STAR®System Mettler Toledo.

O ciclo térmico realizou-se por meio de uma variação de temperatura dinâmica de 25 °C a 1000 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.

As medições foram realizadas em condições de atmosfera inerte de N₂ (vazão 50 mL/min), utilizando cadinho de óxido de alumínio de 150 microlitros com tampa de óxido de alumínio previamente perfurada.

4.2.2. DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

As medições utilizando a Calorimetria Exploratória Diferencial foram realizadas utilizando dois equipamentos, em condições de precisão intermediária: DSC2 (figura 14) e DSC3 (figura 15). Em consulta ao manual do fabricante, para os ensaios realizados não foi identificada nenhuma diferença entre os modelos que implicasse na qualidade de resposta dos equipamentos.



Figura 14 - DSC 2 STAR®System Mettler Toledo.



Figura 15 - DSC 3 STAR®System Mettler Toledo.

A USP não menciona metodologias para todos os materiais analisados no presente trabalho. Assim, os métodos adotados para o PVdC e ACLAR foram os mesmos adotados para o PVC e PE no documento USP661.1. Segundo a USP661.1, os valores obtidos não devem variar mais que 8,0 °C em relação aos valores de referência USP, os quais, no entanto, não estão disponíveis no próprio documento. No presente trabalho, os resultados dos termogramas foram comparados aos valores disponíveis da diretriz europeia (2016) e nas literaturas CROW, 2015 e PAIVA, 2017.

Foram realizadas duas medições em corpos de prova diferentes de cada material (PVC, PVC/PVdC 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m², PVC/PE/ PVdC e PVC/ ACLAR), utilizando os dois equipamentos diferentes (DSC2 e DSC3).

As amostras foram cortadas de forma a preencher o fundo do cadinho (figura 16) e pesadas na balança Mettler Toledo modelo MX5 (figura 10). Após pesagem o cadinho foi lacrado e posicionado dentro do equipamento (figura 17).



Figura 16 - Cadinho de alumínio para DSC.



Figura 17 - Prato para leitura DSC 3 STAR®System Mettler Toledo.

O ciclo térmico com DSC foi composto por quatro etapas: As três primeiras pelo tratamento térmico e a última o aquecimento para medição.

O tratamento térmico (aquecimento, resfriamento e aquecimento) realizado nas etapas do ciclo térmico é indicado para polímeros e a sua ausência pode dificultar, alterar ou impossibilitar a identificação de transições vítreas e temperatura de fusão (BANNACH et al., 2011).

Tratamento térmico:

- 1) Variação de temperatura dinâmica de 25 °C a 120 °C com taxa de aquecimento de 10 °C/min;
- 2) Resfriamento de 120 °C a -40 °C, em uma taxa de -10 °C/min;
- 3) Em seguida, o material passou novamente por uma isoterma a -40 °C, durante 3 minutos; e

Aquecimento para medição:

- 4) Por fim, aquecimento de -40 °C a 200 °C, com uma taxa de 10 °C/min.

As medições realizaram-se em condições de atmosfera inerte de N₂ (vazão 80 mL/min), utilizando cadinho de alumínio, com tampa de alumínio perfurada no momento da análise.

Foram realizadas duas leituras, uma em cada corpo de prova associado à uma mesma amostra, uma vez que o material é destruído após o ciclo térmico.

Para o material de Polietileno (PE), a Farmacopeia Brasileira determina o valor de massa em torno de 12 mg para a técnica de DSC. Com a finalidade de avaliar a influência da variação da massa nas medições, foram realizadas leituras com valores mais elevados de massa da amostra. O volume máximo possível de material foi colocado nos cadinhos, de forma a preencher totalmente e ainda permitindo o correto fechamento.

Utilizando o DSC3 e seguindo os mesmos procedimentos já descritos, foram realizadas medições para amostras com massas mais elevadas, correspondentes aos cinco tipos de filme de embalagem.

4.2.3.

FTIR - Espectroscopia de Infravermelho com módulo *SmartGoldenGate* e *SmartiTR*

A caracterização dos filmes poliméricos por meio da Espectroscopia de Infravermelho foi realizada utilizando-se o equipamento de espectroscopia de infravermelho NICOLET 6700 FT-IR *Thermo Scientific* com os módulos *SmartGoldenGate* (figura 18) e *SmartiTR* (figura 19).

Os dois módulos utilizados do Infravermelho trabalham por refletância total atenuada (ATR) e são adequados para o uso em polímeros duros ou moles, não necessitando de preparação da amostra, conforme informações do fabricante. O módulo *SmartGoldenGate* possui um cristal de diamante que trabalha com força de até 355 N, obtendo um bom contato com a amostra. O *SmartiTR*, por sua vez, é um acessório robusto e versátil que resiste a amostras altamente corrosivas, cáusticas, intratáveis ou abrasivas, utilizando um cristal normalmente de diamante (NICOLET FT-IR, 2004; TERMO SCIENTIFIC, 2012).

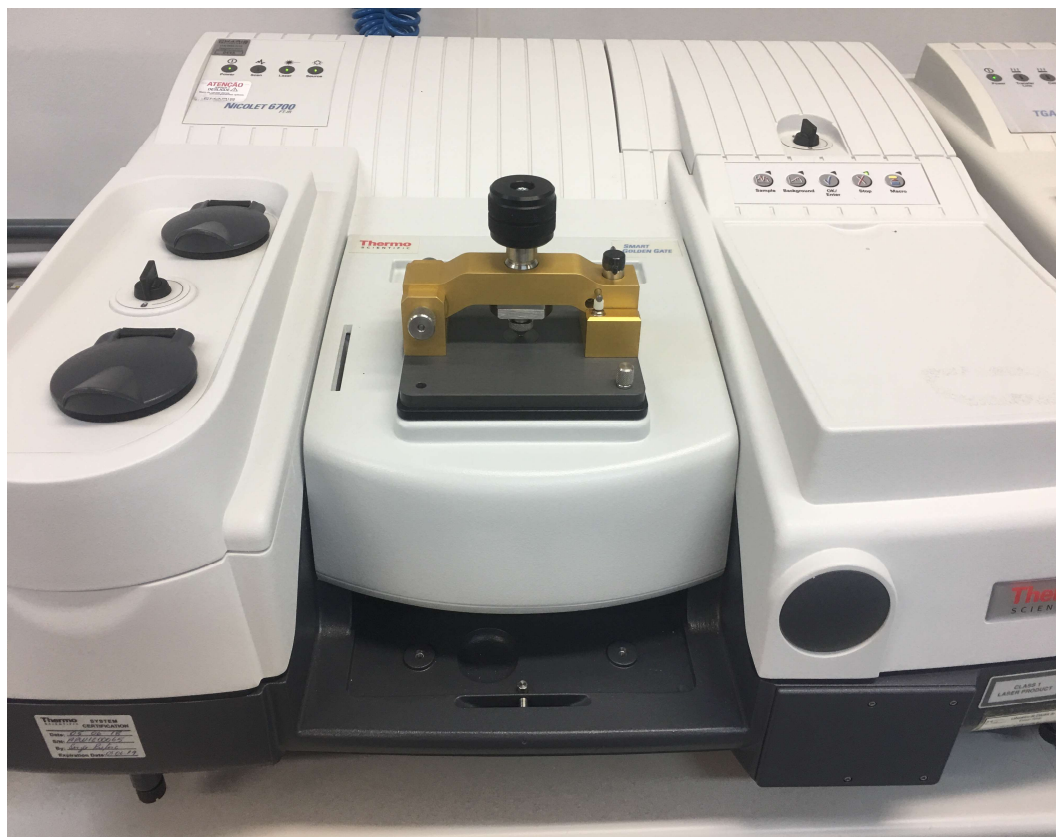


Figura 18 - Infravermelho NICOLET 6700 FT-IR Thermo Scientific, Módulo *SmartGoldenGate*.

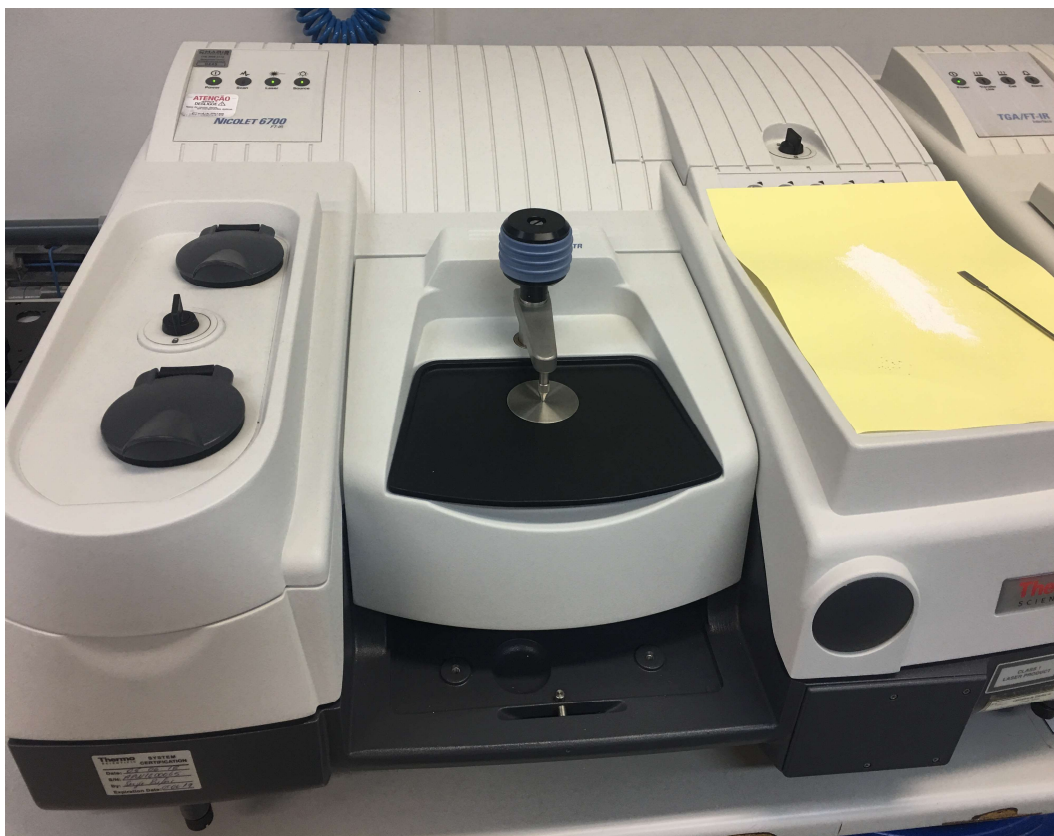


Figura 19 - Infravermelho NICOLET 6700 FT-IR Thermo Scientific, Módulo *SmartiTR*.

O espectro dos materiais de embalagem foram coletados na região média do infravermelho de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1} , utilizando o módulo *SmartGoldenGate* e *SmartiTR*.

Para os materiais dupla-camada e tripla-camada foram realizadas medições dos dois lados do filme, exceto para o filme monocamada de PVC, para o qual foram feitas medições em um único lado.

Não havendo necessidade de preparação da amostra, o filme foi colocado diretamente entre os sensores FTIR-ATR e a leitura foi realizada.

Para cada lado, três leituras foram realizadas em pontos diferentes das amostras.

A USP não menciona metodologias para todos os materiais analisados no presente trabalho. Assim, os métodos adotados para o PVdC e ACLAR foram os mesmos adotados para o PVC e PE. Segundo USP661.1, a análise da Espectroscopia de Infravermelho é uma análise qualitativa e o espectro de absorção deve ser comparado à referência fornecida pela farmacopeia USP. Essa referência, no entanto, não está disponível no próprio documento. No presente trabalho, os

resultados do espectro foram comparados aos valores disponíveis na diretriz Europeia e nas literaturas GORASSINI et al., 2015 e HIGGINS, 2016.

Para o material tripla-camada (PVC/PE/PVdC), houve uma particularidade, o espectrofotômetro de infravermelho não conseguiu identificar o filme do interior do material (PE). Assim foi necessária preparação da amostra, que foi baseada na metodologia utilizada na diretriz europeia (EURL, 2016). Foi utilizado o solvente tetraidrofurano (THF) para dissolução de uma das camadas (figura 20).

A figura 20, apresenta um resumo da metodologia. Primeiro foi selecionado o solvente tetraidrofurano, com validade e rastreabilidade adequada (figura 20a), em seguida o filme foi colocado em Becker com solvente THF (figura 20b) e depois o filme foi colocado em ponto de ebulição (66 °C para o THF) por aproximadamente 10 minutos (figura 20c).

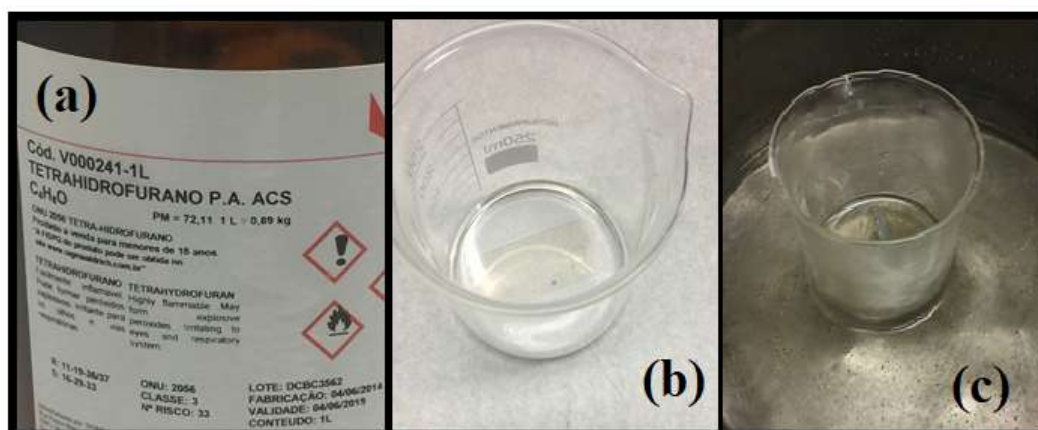


Figura 20 – Solvente THF (a), filme no Becker com o solvente (b) e filme no solvente em ebulição.

Após a dissolução, o filme seguiu para a secagem em temperatura ambiente (figura 21) e depois para o mesmo tratamento dos filmes descritos anteriormente.

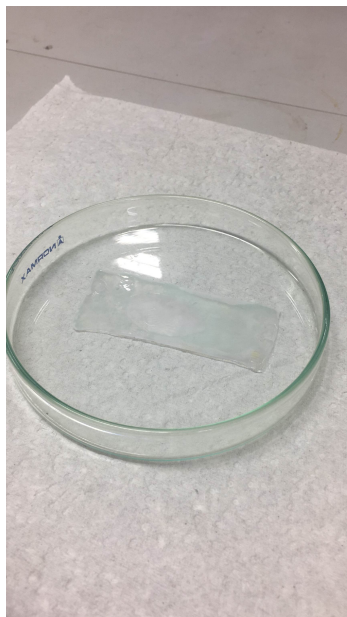


Figura 21 – Secagem do filme em temperatura ambiente, após passagem pelo solvente THF,

4.2.4. Avaliação dos resultados

A média dos resultados foi apresentada. O desvio-padrão em termos de precisão intermediária foi comparado com os valores de referência internos do LEES, bem como, o intervalo de confiança com os resultados encontrados com os valores da literatura.

4.2.4.1. Desvio-padrão e precisão intermediária

O desvio-padrão (S) indica a medida de dispersão dos valores em torno do valor médio de um mensurando. A condição de precisão intermediária é utilizada, quando ocorrem variações num procedimento de medição, como mudanças de equipamento, mudança de operador e variação no tempo entre as medições (GUM, 2008; VIM, 2012) e é calculada como o desvio-padrão em condição de precisão intermediária. No caso do presente trabalho, aconteceu variação nos parâmetros tempo e equipamento; entretanto, devido à indisponibilidade técnica não houve mudança de operador.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (3)$$

Onde:

S, desvio-padrão da amostra;

X_i , valor de cada indicação;

\bar{X} , valor da média aritmética das indicações.

No caso onde são realizadas menos de 3 (três) leituras, o cálculo do desvio-padrão é realizado da seguinte forma:

$$S = \frac{|X_i - X_{i-1}|}{d_2} \quad (4)$$

Onde:

S é o desvio-padrão da amostra;

$|X_i - X_{i-1}|$, amplitude das medições;

d_2 , valor tabelado, igual a 1,128, para $n = 2$ (RIBEIRO, 2012).

4.2.4.2. Coeficiente de variação

O coeficiente de variação ou desvio-padrão relativo permite a comparação da variabilidade em diferentes ordens de grandeza ou oriunda de unidades de medida diferentes, que é o caso do DSC, TG e FTIR-ATR, uma vez que o desvio-padrão é expresso na mesma unidade das medições realizadas (MILLER et al., 2010).

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 \quad (5)$$

CV, coeficiente de variação;

S, desvio-padrão da amostra;

\bar{X} , valor da média aritmética das indicações.

4.2.4.3. Intervalo de confiança

O intervalo de confiança é utilizado para indicar estatisticamente uma margem de segurança para os resultados encontrados, sendo expresso em nível da confiança, 90 %, 95 %, 99 % e etc (MILLER et al., 2010).

$$IC = t.S/\sqrt{n} \quad (6)$$

Onde:

IC = Intervalo de confiança;

t = t-student para (n-1) graus de liberdade, que neste estudo é considerado para nível de confiança de 95,45%;

S = desvio-padrão da amostra;

n = Número de medições.

5 Resultados e Discussões

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos utilizando-se as técnicas de Análise Termogravimétrica, Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectroscopia de Infravermelho para caracterização de filmes mono e multicamadas (PVC, PVC/PVdC 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m², PVC/PE/ PVdC e PVC/ ACLAR), utilizados em *blisters* de embalagens farmacêuticas.

5.1. TG – Análise Termogravimétrica

As curvas de análise termogravimétrica e de análise termogravimétrica derivada, obtidas para cada um dos cinco tipos de filme de embalagem analisados, encontram-se no apêndice A. A figura 22 apresenta as curvas termogravimétricas superpostas para os cinco filmes analisados. Todas as curvas TG apresentaram três (3) perdas de massa (figura 22) cujos percentuais, e respectivos valores de desvio-padrão, encontram-se na Tabela 2.

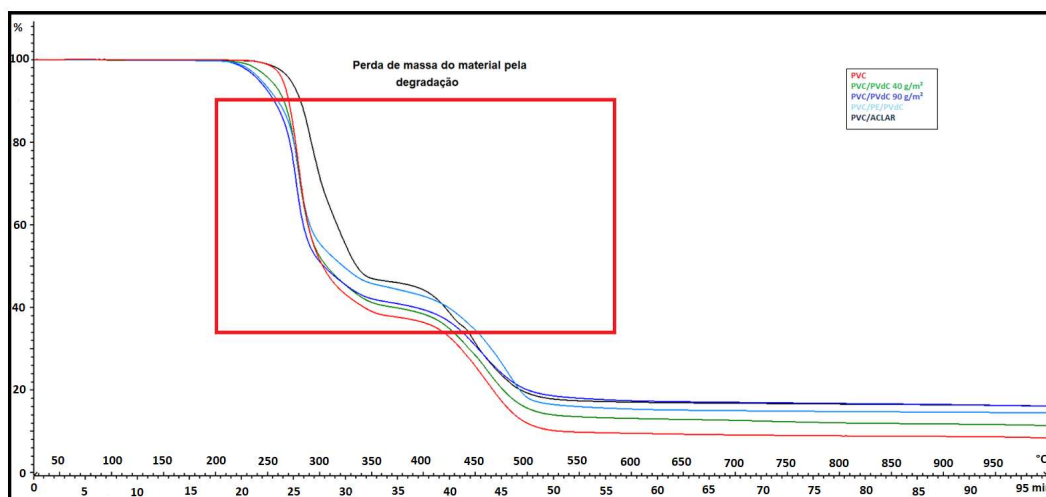


Figura 22 - Curva TG (Perda de massa (%) x Temperatura (°C) e Tempo (min)).

A figura 23 representa a DTG da análise termogravimétrica, cuja curva facilita a visualização do ponto de maior perda de massa do material pelo tempo em

função da temperatura, que é indicada pelo pico de maior intensidade na curva. Neste caso foi utilizada a DTG do PVC como exemplo ilustrativo.

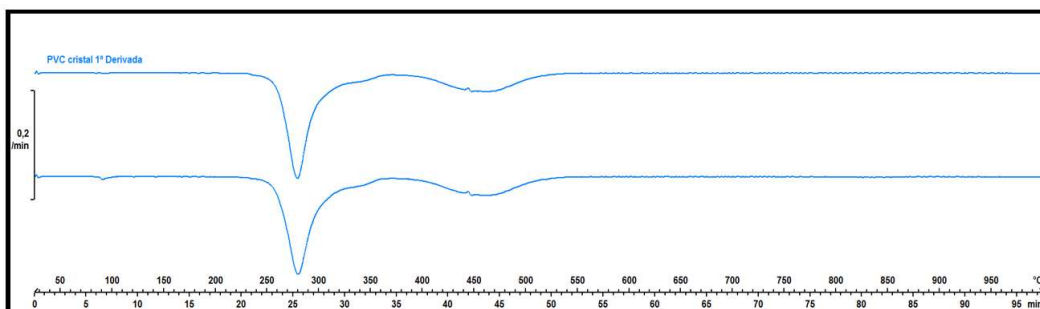


Figura 23 – Curva DTG do PVC (Perda de massa pelo tempo mg/min x Temperatura °C).

Tabela 2 - Média das perdas de massa encontradas nas medições e desvio-padrão absoluto das medições na TG.

Material de embalagem	Média das perdas de massa (%)			Desvio-padrão absoluto (%)		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a
PVC	0,28	62,34	27,97	0,36	0,18	0,19
PVC/PVdC 40 g/m ²	0,40	59,74	26,20	0,13	0,07	0,27
PVC/PVdC 90 g/m ²	0,34	59,04	23,27	0,14	0,44	0,64
PVC/PE/PVdC	0,35	55,29	28,41	0,01	0,08	0,02
PVC/ACLAR	0,27	53,75	28,65	0,01	0,09	0,05

A primeira perda de massa ocorre na faixa de 25 °C a 200 °C, figura 22, que está associada provavelmente à presença de material orgânico volátil e/ou molécula de água, para essa fase, todos os materiais aprestaram perdas inferiores a 0,5 % de suas massas, conforme Tabela 2.

As perdas de massa relacionadas à degradação dos mesmos se iniciam em temperaturas superiores, na faixa de 200 °C a 375 °C (figura 22) indicadas pela maior perda de massa caracterizada no pico de maior intensidade da figura 23.

Por fim, a terceira perda de massa corresponde à decomposição de resíduos e, em todos os casos, ocorreu na faixa de 375 a 550 °C (figura 22 e 23).

Os parâmetros avaliados na análise termogravimétrica são úteis para verificar os limites térmicos do material e determinar os parâmetros para o ciclo térmico no DSC.

5.2. DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial

O conjunto completo dos resultados gráficos das medições utilizando os dois equipamentos de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC2, DSC3), nas três modalidades de medição, DSC2, DSC3 e DSC3 com aumento da massa da amostra, são apresentados no Apêndice B.

5.2.1. Tratamento térmico para o DSC

Todas as amostras de polímeros foram submetidas a um pré-tratamento constituído por ciclo de temperatura para inibir o histórico térmico dos filmes. A figura 24 apresenta o termograma de uma amostra (PVC/PVdC 40 g/m²) realizado sem efetuar o tratamento térmico (figura 24a) e com o tratamento (figura 24b).

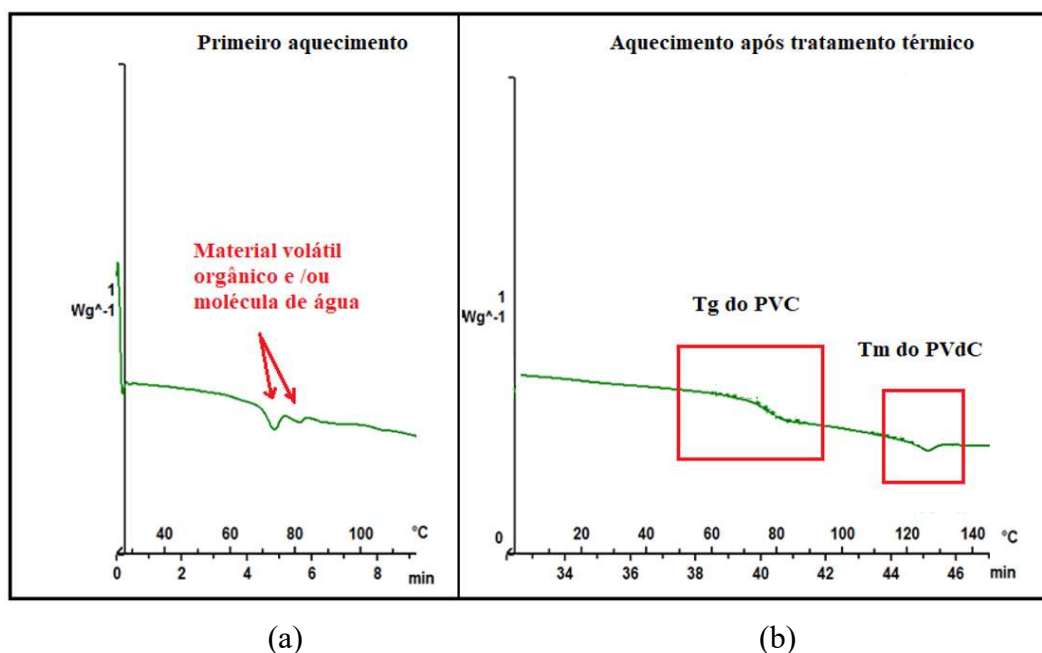


Figura 24 – Termograma de amostra PVC/PVdC 40 g/m² utilizando DSC3, durante (a) e após (b) o tratamento térmico.

Os resultados apresentados na figura 24 caracterizam a obtenção de melhorias nas curvas do DSC por meio do tratamento térmico, conforme descrito na literatura (BANNACH et al., 2011). No primeiro aquecimento percebe-se um pico em torno de 70 °C, provavelmente pela presença de materiais voláteis orgânicos (figura 24a). Esse pico não aparece no segundo aquecimento (figura 24b), o que possibilita

observar melhor as alterações do termograma resultantes da transição vítrea do material.

A figura 25 apresenta as curvas de Calorimetria Exploratória Diferencial para os cinco filmes poliméricos analisados, obtidas após a realização do tratamento térmico.

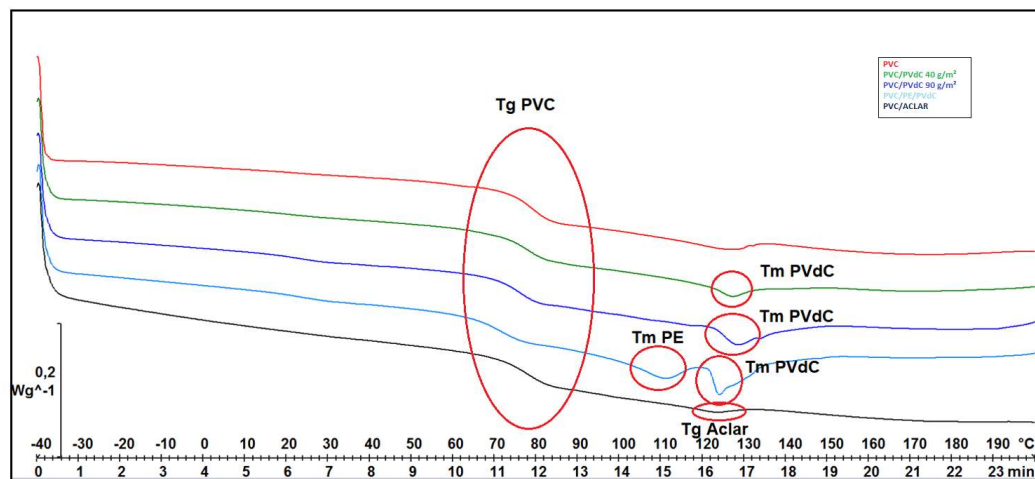


Figura 25 - Termogramas dos cinco filmes poliméricos analisados utilizando DSC3 (Fluxo de calor W/g x Temperatura °C).

As temperaturas de transição vítrea e fusão cristalina dos materiais estão em destaque com os círculos vermelhos. Percebe-se que, para o filme PVC monocamada há um entalhe na linha base do termograma que caracteriza a transição vítrea (Tg) do material.

Para o filme dupla-camada PVC/PVdC (40 g/m² ou 90 g/m²), o termograma apresenta a transição vítrea (Tg) do PVC, e um segundo pico, que indica a temperatura de fusão cristalina (Tm) do PVdC.

Para a tripla-camada PVC/PE/PVdC, o termograma apresenta a transição vítrea (Tg) do PVC, depois as temperaturas de fusão cristalina (Tm) do PE e depois do PVdC.

O termograma da dupla-camada PVC/ACLAR apresenta a transição vítrea (Tg) do PVC, e a transição vítrea (Tg) do ACLAR.

O ciclo térmico do DSC definido para a análise dos materiais baseou-se nas recomendações da USP41-NF. Nestas faixas, a análise dos termogramas só contempla os valores de Tm do PVdC e PE e Tg do PVC e ACLAR.

5.2.2.

Resultados de Tg e Tm obtidos com DSC2, DSC3 e DSC3 com maior massa das amostras

As leituras com DSC foram realizadas com dois pedaços para cada amostra de filme. A Tabela 3 apresenta os valores de massa das amostras de *blister* utilizadas em cada uma das duas medições realizadas por meio do equipamento DSC2 e DSC3. Para este último, as duas últimas colunas da Tabela 3 apresentam os valores mais elevados de massa das duas amostras empregadas em cada uma das medições realizadas para análise da influência do tamanho da massa da amostra nos resultados de medição.

Tabela 3 – Massa das amostras analisadas nos três conjuntos de medições utilizando DSC.

Equipamento	DSC2		DSC3		DSC3 com maior massa da amostra	
Nº da Amostra	A1 (mg)	A2 (mg)	A1 (mg)	A2 (mg)	A1 (mg)	A2 (mg)
PVC	5,875	5,787	6,505	6,057	23,258	22,933
PVC/PVdC 40 g/m ²	5,758	6,354	7,571	8,038	28,576	29,383
PVC/PVdC 90 g/m ²	7,221	6,938	7,990	8,136	29,070	28,098
PVC/PE/PVdC	7,569	7,548	8,576	9,206	21,648	22,684
PVC/ACLAR	6,011	6,458	7,219	7,104	22,597	20,371

A figura 26 apresenta uma análise comparativa entre os valores médios das massas das duas amostras de cada um dos cinco materiais de embalagem avaliados por meio do DSC2 e DSC3, calculadas com base nos dados apresentados na tabela 3.

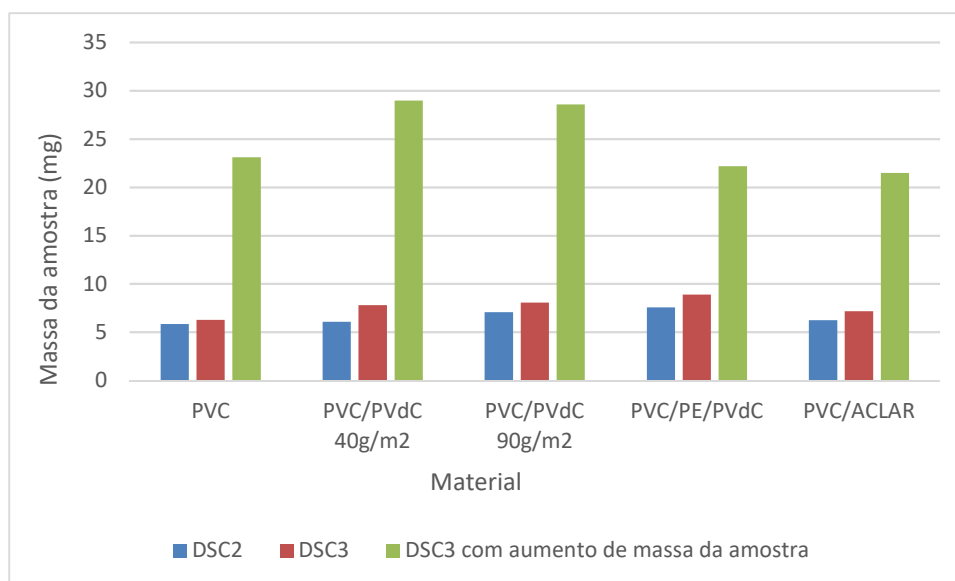


Figura 26 – Média das massas das duas amostras utilizadas nas três modalidades de medições utilizando DSC, realizadas para os 5 tipos de material de embalagem.

Analisando-se a Tabela 3 e a figura 26, percebe-se que as medições para análise de impacto da massa nos resultados de calorimetria exploratória diferencial foram realizadas com aumento de massa significativo com relação aos valores utilizados nas medições convencionais. Os valores de massa das amostras de filmes de embalagens utilizadas com o DSC3 e DSC2 apresentam os valores percentuais próximos a 30 % dos valores de massa empregados no DSC3 com maior massa da amostra.

5.2.2.1. Temperatura de Transição Vítreia (Tg) para PVC

A Tabela 5 e a figura 27 apresentam os resultados dos valores médios de temperatura obtidos para cada uma das três modalidades de medição, utilizando DSC2 e DSC3, para o primeiro evento térmico avaliado, correspondente à transição vítrea do PVC.

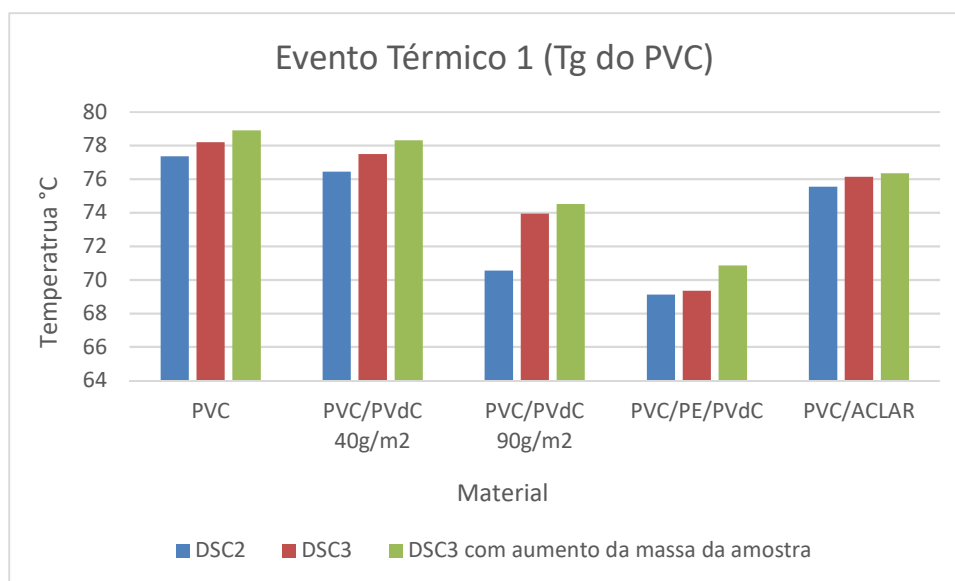


Figura 27 - Primeiro evento térmico, correspondente à Tg do PVC, nas três modalidades de medição e para os cinco materiais de embalagem avaliados.

Tabela 4 - Valores médios para Tg do PVC nas três modalidades de medição e para os cinco materiais de embalagem avaliados.

Material de embalagem	1º Evento Térmico (°C), Tg (PVC)		
Equipamento	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
PVC	77,36	78,19	78,90
PVC/PVdC 40 g/m ²	76,44	77,49	78,32
PVC/PVdC 90 g/m ²	73,82	73,95	74,51
PVC/PE/PVdC	69,12	69,34	70,86
PVC/ACLAR	75,54	76,14	76,34

Observa-se que os resultados utilizando o DSC3 apresentaram-se mais próximos dos valores obtidos com DSC3 com massa maior de amostra (Tabela 4 e figura 27). Embora as medições com a multicamada PVC/PE/PVdC tenham sido realizadas com quantidade de material maiores de massa em torno de 34 % e 40 %, respectivamente para DSC2 e DSC3, os resultados não foram mais próximos do valor obtido com a amostra de massa mais elevada, quando comparados com os obtidos para PVC/PVdC 40 g/m², realizados com apenas 21 % (DSC2) e 27 % (DSC3) da massa da amostra com maior quantidade de material, indicando que a massa não apresenta impacto nos resultados de medição.

A Tabela 5 apresenta o desvio-padrão relativo para os valores obtidos para a Tg do PVC, em cada uma das três modalidades de medição e para os cinco materiais de embalagem avaliados.

Tabela 5 – Desvio-padrão relativo para os valores encontrados para à Tg do PVC, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na Tabela 4.

Material de embalagem	Desvio-padrão relativo - 1º Evento Térmico (PVC)		
	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
Equipamento			
PVC	0,33	0,54	0,20
PVC/PVdC 40 g/m ²	0,43	0,37	0,85
PVC/PVdC 90 g/m ²	0,62	0,14	0,17
PVC/PE/PVdC	0,56	0,59	0,55
PVC/ACLAR	0,29	0,02	0,35

À exceção da medição utilizando o DSC2 para PVC/PVdC 90 g/m² (0,62 %), os valores do desvio-padrão relativos obtidos para as medições do primeiro evento térmico apresentaram-se equivalentes para o DSC2 e DSC3 e todos apresentaram dispersões muito baixas, inferiores a 1 %.

5.2.2.2.

Temperatura de Fusão Cristalina (Tm) para PE

As Tabelas 6 e 7 apresentam a temperatura de fusão cristalina do PE e o desvio-padrão relativo, respectivamente, obtidos para cada uma das três modalidades de medição, utilizando DSC2 e DSC3, associados ao segundo evento térmico avaliado com o material de embalagem constituído por três camadas (PVC/PE/PVdC).

Tabela 6 - Valores encontrados para à Tm do PE, nas três modalidades de medição para o único material que possui PE, material tripla-camada (PVC/PE/PVdC).

Material de embalagem	2º Evento Térmico (°C), Tm (PE)		
	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
Equipamento			
PVC/PE/PVdC	91,74	98,21	95,49

Tabela 7 – Desvio-padrão relativo para os valores encontrados para à Tm do PE, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na Tabela 7.

Material de embalagem	Desvio-padrão relativo (%) - 2º Evento Térmico (PE)		
Equipamento	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
PVC/PE/PVdC	0,029	0,022	0,27

Os resultados de Tm (PE) mostraram-se bastante próximos para as três modalidades de medição, com baixa dispersão nos resultados, particularmente para as medições com DSC2 e DSC3 com massas menores, Tabela 7.

5.2.2.3.

Temperatura de Transição Vítreia (Tg) para ACLAR

As Tabelas 8 e 9 apresentam a temperatura de transição vítrea do ACLAR e o desvio-padrão relativo, respectivamente, obtidos para cada uma das três modalidades de medição, utilizando DSC2 e DSC3, para o segundo evento térmico obtido nas medições com a embalagem de PVC/ACLAR.

Tabela 8 - Valores encontrados para à Tg do ACLAR, nas três modalidades de medição para o único material que possui ACLAR, material dupla-camada (PVC/ACLAR).

Material de embalagem	2º Evento Térmico (°C), Tg (ACLAR)		
Equipamento	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
PVC/ACLAR	120,67	124,90	127,18

Tabela 9 - Desvio- padrão relativo para os valores de Tg do ACLAR, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na tabela 8.

Material de embalagem	Desvio-padrão relativo (%) - Tg (ACLAR)		
Equipamento	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
PVC/ACLAR	0,12	0,70	0,49

Observa-se maior proximidade entre os valores médios de Tg (ACLAR) obtidos pelo DSC3, com relação àqueles associados ao DSC2 (Tabela 8). Os desvios-padrão relativos são mais acentuados para os resultados com o DSC3, particularmente para as medições sem massa maior (Tabela 9) caracterizando a não

influência da magnitude da massa amostra nos resultados da calorimetria exploratória diferencial.

5.2.2.4.

Temperatura de Fusão Cristalina (T_m) para PVdC

A figura 28 e a Tabela 10 apresentam os resultados dos valores médios da temperatura de fusão cristalina do PVdC, obtidos como segundo evento térmico para as duas amostras de dupla-camada com PVC/PVdC (40 g/m² e 90 g/m²); e como terceiro evento térmico para a amostra de três camadas (PVC/PE/PVdC).

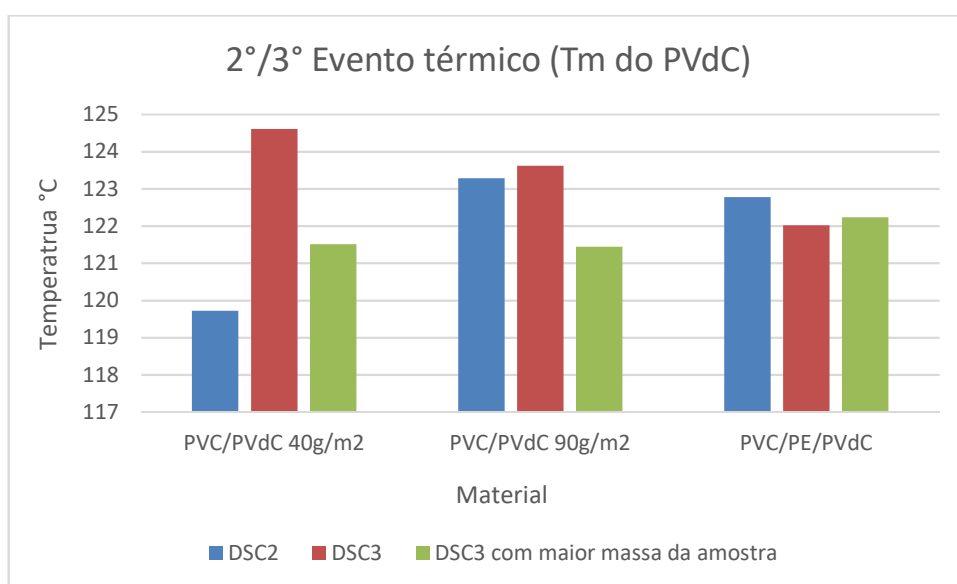


Figura 28 – 2°/3° evento térmico, correspondente para à T_m do PVdC, nas três modalidades de medição para os três materiais de embalagem avaliados que possuem PVdC.

Tabela 10 - Valores médios para T_m do PVdC, nas três modalidades de medição e para os três materiais de embalagem avaliados que possuem PVdC.

Material de embalagem	2°/3° Eventos Térmicos (°C), T_m (PVdC)		
Equipamento	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
PVC/PVdC 40 g/m ²	119,72	123,28	122,78
PVC/PVdC 90 g/m ²	124,61	123,62	122,02
PVC/PE/PVdC	121,51	121,44	122,23

Os resultados obtidos nas medições com maiores valores médios para a T_m do PVdC, nas três modalidades de medição e para os três materiais de embalagem avaliados que possuem PVdC com aumento da massa da amostra, utilizando DSC3,

mostraram-se equivalentes nas medições realizadas para as diferentes amostras de material dupla e tripla-camada.

A Tabela 11 apresenta os valores do desvio-padrão relativo para os valores obtidos para a T_m do PVdC, em cada uma das três modalidades de medição e para os três materiais de embalagem com PVdC avaliados.

Tabela 11 – Desvio-padrão relativo para os valores encontrados para a T_m do PVdC, nas três modalidades de medição, correspondentes aos valores médios apresentados na tabela 10.

Material de embalagem	Desvio-padrão relativo (%) - 3º Evento Térmico (PVdC)		
	DSC2	DSC3	DSC3 com maior massa da amostra
Equipamento			
PVC/PVdC 40 g/m ²	0,36	0,81	0,61
PVC/PVdC 90 g/m ²	0,16	0,10	0,34
PVC/PE/PVdC	0,86	0,56	1,9

Os valores de desvio-padrão relativo apresentaram-se bem reduzidos nas medições com a dupla-camada de PVC/PVdC 90 g/m², com massa menor, tanto com DSC2 quanto com DSC3. O maior desvio-padrão da T_m (PVdC) foi observado para as medições com as amostras de três camadas e com massa maior, utilizando DSC3 (1,9 %).

5.2.2.5. Comparação dos resultados DSC

Os resultados utilizando a maior massa do material não demonstraram impacto sobre os valores medidos com DSC, nem aumento da magnitude do sinal do termograma (Apêndice B); além disso, não se percebem diferenças significativas entre os resultados apresentados pelos dois equipamentos, DSC2 e DSC3.

Considerando todas as modalidades de medição com o DSC, os menores desvios-padrão associados às medições dos eventos térmicos foram observados para o valor da temperatura de fusão cristalina do PVdC nos filmes PVC/PVdC 90 g/m² e do PE na tripla-camada PVC/PE/PVdC, nas medições utilizando DSC2 e

DSC3, sem massa maior; assim como para a transição vítrea do PVC para PVC/PVdC 90 g/m², em todas as medições utilizando DSC3.

O maior desvio-padrão relativo, 1,9 %, foi observado para a temperatura de fusão cristalina do PVdC no filme tripla-camada (PVC/PE/PVdC), nas medições utilizando DSC3, com maior massa da amostra. Observa-se, portanto, uma reduzida dispersão dos resultados obtidos por meio da calorimetria exploratória diferencial.

5.2.2.6. Precisão intermediária

A Tabela 12 apresenta a dispersão dos resultados expressa como o desvio-padrão relativo, baseado no desvio-padrão em condições de precisão intermediária, que considera o conjunto de todos os resultados obtidos nas medições com DSC2, DSC3 e DSC3 com maior massa da amostra

Tabela 12 – Desvio-padrão relativo em condição de Precisão Intermediária DSC2, DSC3 e DSC3 com aumento da massa da amostra.

Material de embalagem	Desvio-padrão relativo em termos de precisão Intermediária (%)		
	1° Evento Térmico T _g (PVC)	2° Evento Térmico T _m (PVdC), T _m (PE) ou T _g (ACLAR)	3° Evento Térmico T _m (PVdC)
PVC	0,92	NA	NA
PVC/PVdC 40 g/m ²	1,2	1,5	NA
PVC/PVdC 90 g/m ²	0,50	0,95	NA
PVC/PE/PVdC	1,3	3,2	0,34
PVC/ACLAR	0,52	2,4	NA

NA – Não aplicável

Avaliando-se os resultados da Tabela 12 e comparando com o parâmetro interno adotado pelo LEES para condição de precisão intermediária, os valores obtidos atendem à especificação aceitável de 5 %.

A Tabela 13 apresenta os valores médios e respectivos intervalos de confiança obtidos para as temperaturas de transição vítrea e fusão cristalina dos quatro materiais de polímeros estudados por meio das medições com DSC2, com DSC3 e com DSC3 maior massa da amostra. O intervalo de confiança foi obtido a partir do desvio-padrão em condições de precisão intermediária.

Tabela 13 – Valores médios e intervalo de confiança obtidos para Tg e Tm dos quatro materiais de polímeros estudados nos cinco filmes, utilizando DSC2, com DSC3 e com DSC3 com aumento de massa.

<i>Blister</i> s	Tg do PVC (°C)	Tg do ACLAR (°C)	Tm do PE (°C)	Tm do PVdC (°C)
PVC	78,15 ± 0,75	NA	NA	NA
PVC/PVdC 40 g/m ²	77,42 ± 0,94	NA	NA	121,93 ± 2,41
PVC/PVdC 90 g/m ²	74,09 ± 0,39	NA	NA	123,42 ± 1,59
PVC/PE/PVdC	69,77 ± 0,92	NA	95,15 ± 3,15	121,73 ± 0,43
PVC/ACLAR	76,01 ± 0,41	124,25 ± 3,12	NA	NA

NA – Não aplicável

5.2.2.7.

Comparação entre resultados DSC e literatura

Na Tabela 14 encontram-se valores descritos na literatura para as temperaturas de transição vítrea e fusão cristalina dos quatro materiais de polímeros estudados (PVC, ACLAR, PE e PVdC). Como referência para análise dos resultados, destacam-se os dados fornecidos pela diretriz da Comissão Europeia (EURL, 2016) e pelo fabricante do material utilizado (PAIVA, 2017).

Tabela 14 – Valores de Tg e Tm, descritos na literatura, para o Tg do PVC e ACLAR e Tm do PE e PVdC, associado a medições por DSC.

Referências	Tg do PVC (°C)	Tg do ACLAR (°C)	Tm do PE (°C)	Tm do PVdC (°C)
Diretriz Europeia (EURL, 2016)	80	NI	105	190
Banco de dados (Crow, 2015)	83	87	141	202
Fabricante (PAIVA, 2017)	78,4	NI	112,4	124,8
Khanna (1991)	NI	75	NI	NI
Soares (2002)	NI	NI	99	NI

NI – Não informado

Comparando-se os valores obtidos no presente estudo, apresentados na Tabela 13, com os informados pelo fabricante, Tabela 14, os resultados encontram-

se dentro dos limites de $\pm 8,0$ °C, recomendados pela farmacopeia (USP41-NF, 2018); exceto para as medições de T_m do polietileno (filme tripla-camada). Por outro lado, analisando-se a adequação dos resultados em relação os fornecidos pela diretriz da Comissão Europeia (EURL, 2016), para um limite máximo de 8,0 °C (USP, 2018), os valores obtidos não atendem ao critério estabelecido, nas medições realizadas para: T_g do PVC (amostra tri-camada) e T_m do PVdC nas três amostras que utilizam esse material.

A Tabela 14 também destaca a grande divergência entre valores descritos na literatura para as temperaturas de transição vítrea e fusão cristalina dos diferentes materiais estudados, por exemplo para CROW (2015) o valor de T_m do PE é de 141 °C enquanto para diretriz Europeia (2016) é de 105 °C.

Khanna (1991) obtém o valor de 75 °C para a T_g do ACLAR, mas comenta a existência de vários valores de transição vítrea para este material descritos na literatura. Percebe-se que o aumento no número de camadas provocou uma possível queda nos valores de T_g do PVC e T_m do PVdC, porém com a sobreposição parcial dos valores no intervalo de confiança. Somente com estudos mais detalhados é possível confirmar o efeito do número de camadas nas transições vítreas e temperatura de fusão dos filmes. Outro aspecto a ser considerado é a possível existência de aditivos e plastificantes que podem causar alterações as transições vítreas e temperatura de fusão dos materiais, dificultando a comparabilidade dos resultados (USP, 2018; PETRUSEVSKI et al., 2016; PAIVA, 2016; PITA, 1996; HITACHI, 1995).

5.3. FTIR-ATR

As medições realizadas no FTIR-ATR foram realizadas por meio de dois módulos do equipamento, *SmartGoldenGate* e *SmartiTR*. As figuras 29 e 30 apresentam um exemplo dos resultados obtidos para medição de amostra de PVC, utilizando o FTIR-ATR módulo *SmartGoldenGate* (figura 29) e o FTIR-ATR módulo *SmartiT* (figura 30).

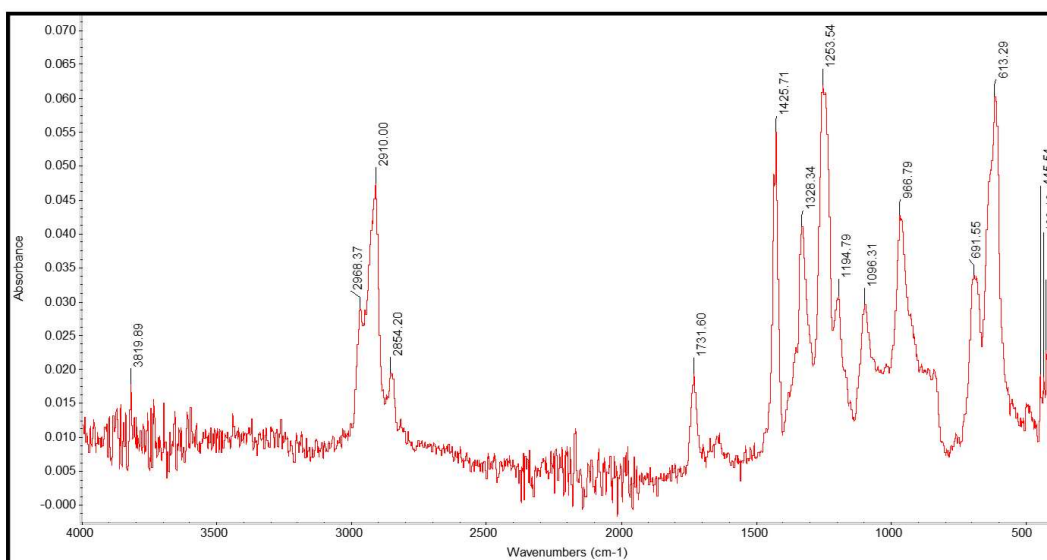


Figura 29 – Espectro de absorção PVC para o módulo *SmartGoldenGate*.

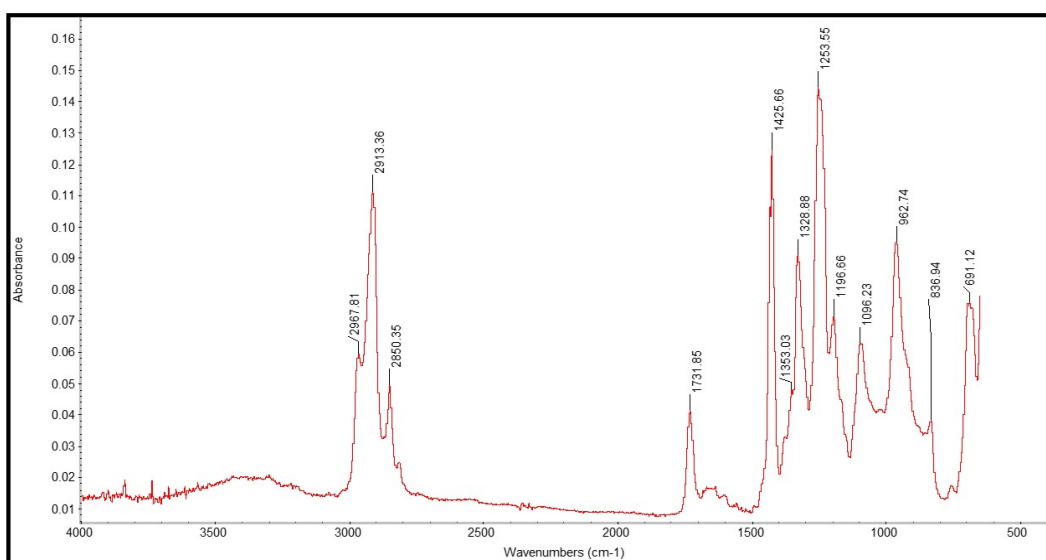


Figura 30 – Espectro de absorção PVC para o módulo *SmartiTR*.

Os valores numéricos dos picos de maior intensidade de absorção da radiação são apresentados nas tabelas a seguir: Tabela 15 para o PVC, Tabelas 16 e 17 para PVC/PVdC 40 g/m², Tabelas 18 e 19 para PVC/PVdC 90 g/m², Tabelas 20 e 21 para PVC/PE/PVdC e Tabelas 22 e 23 para PVC/ACLAR. Nas tabelas, as médias dos resultados do espectro de absorção do infravermelho obtidos por meio dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR \pm o intervalo de confiança estimado para cada material de *blister* são detalhados. Essas informações foram extraídas dos gráficos espectrofotométricos que se encontram disponíveis no apêndice C. As Tabelas 15 a 23 também apresentam os valores de desvio-padrão encontrados para cada

módulo de FTIR-ATR e o desvio-padrão em termos de precisão intermediária, considerando os resultados obtidos com ambos os módulos.

Tabela 15 –Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC.

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,11	0,03	0,07	2912,36 ± 2,20
0,07	0,02	0,05	2851,38 ± 1,54
0,01	0,003	0,01	1425,72 ± 0,08
0,03	0,03	0,03	1328,64 ± 0,39
0,03	0,02	0,03	1253,49 ± 0,32
0,38	0,12	0,26	963,45 ± 2,66
0,38	0,02	0,25	691,62 ± 1,81

Tabela 16 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC do PVC/PVdC 40 g/m².

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,08	0,04	0,06	2913,33 ± 1,77
0,07	0,01	0,05	2851,40 ± 1,56
0,01	0,003	0,05	1425,66 ± 0,07
0,06	0,02	0,10	1329,87 ± 1,35
0,01	0,01	0,01	1253,34 ± 0,11
0,06	0,09	0,10	964,07 ± 1,00
0,19	0,13	0,16	696,77 ± 1,16

Tabela 17– Desvio-padrão para os dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVdC do PVC/PVdC 40 g/m².

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,51	0,02	0,35	2926,82 ± 10,85
0,01	0,01	0,02	2850,23 ± 0,45
0,004	0,01	0,005	1403,92 ± 0,07
0,01	0,003	0,01	1067,40 ± 0,14
0,003	0,01	0,02	1041,50 ± 0,22

Tabela 18– Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVdC do PVC/PVdC 90 g/m².

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,33	0,03	0,39	2930,84 ± 12,04
0,02	0,01	0,02	2849,98 ± 0,61
0,01	0,003	0,005	1403,92 ± 0,069
0,03	0,01	0,02	1067,36 ± 0,23
0,01	0,01	0,02	1041,45 ± 0,23

Tabela 19 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC do PVC/PVdC 90 g/m².

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,01	0,02	0,015	2913,61 ± 0,46
0,07	0,01	0,04	2851,00 ± 1,28
0,004	0,002	0,003	1425,83 ± 0,04
0,02	0,01	0,03	1328,50 ± 0,37
0,01	0,01	0,01	1238,54 ± 0,15
0,03	0,03	0,05	964,97 ± 0,51
0,07	0,01	0,07	698,09 ± 0,51

Tabela 20 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVC do PVC/PE/PVdC.

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,10	0,16	0,12	2915,09 ± 3,63
0,01	0,02	0,02	2852,66 ± 0,47
0,003	0,03	0,003	1425,87 ± 0,05
0,03	0,01	0,03	1328,56 ± 0,46
0,02	0,01	0,02	1238,43 ± 0,29
0,02	0,01	0,06	965,06 ± 0,55
0,02	0,002	0,02	698,06 ± 0,15

Tabela 21 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para PVdC do PVC/PE/PVdC.

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,002	0,004	0,004	2918,89 ± 0,13
0,003	0,002	0,006	2849,38 ± 0,19
0,001	0,001	0,001	1404,01 ± 0,02
0,004	0,003	0,006	1067,49 ± 0,08
0,006	0,002	0,02	1041,62 ± 0,18

Tabela 22 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para o ACLAR do PVC/ACLAR.

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,02	0,01	0,03	1285,41 ± 0,42
0,01	0,04	0,04	1191,11 ± 0,48
0,01	0,03	0,02	1120,41 ± 0,24
0,02	0,02	0,02	962,14 ± 0,22

Tabela 23 – Desvio-padrão para cada um dos dois módulos utilizados no FTIR-ATR, desvio-padrão em condição de precisão intermediária e média dos resultados do FTIR-ATR com intervalo de confiança para o PVC do PVC/ACLAR.

Desvio-padrão <i>SmartGoldenGate</i> (%)	Desvio-Padrão <i>SmartiTR</i> (%)	Desvio-padrão em termos de Precisão Intermediária (%)	Média dos resultados dos dois módulos ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
0,04	0,08	0,06	2912,70 ± 1,77
0,02	0,003	0,02	2852,61 ± 0,56
0,001	0,005	0,003	1425,63 ± 0,051
0,03	0,01	0,03	1328,40 ± 0,46
0,45	0,02	0,40	1246,77 ± 5,23
0,10	0,03	0,06	965,01 ± 0,65
0,35	0,04	0,45	682,20 ± 3,24

Os resultados do espectro por infravermelho obtidos utilizando ambos os módulos *SmartiTR* e *SmartGoldenGate* apresentam valores próximos e com reduzido desvio-padrão.

Os valores de desvio-padrão relativo apresentaram-se bem reduzidos nas medições em ambos os módulos e os resultados da precisão intermediária atendem ao parâmetro interno definido pelo laboratório LEES de 5%.

A Tabela 24 apresenta os valores de números de onda dos picos de absorbância característicos para cada material descritos na literatura (GORASSINI et al., 2016; EURL, 2016; HIGGINS, 2016). Esses valores foram utilizados como referência para comparação dos resultados obtidos no presente trabalho.

Tabela 24 – Valores dos picos de maior intensidade para os materiais em estudo na literatura.

PVC (cm⁻¹) GORASSINI, 2016	PVdC (cm⁻¹) Diretriz Europeia (EURL, 2016)	PE (cm⁻¹) Diretriz Europeia (EURL, 2016)	ACLAR (cm⁻¹) Relatório Agilent (HIGGINS, 2016)
2918	3000	3000	1280
2850	2840	2840	1191
1425	1405	1463	1120
1329	1064	725	961
1253	1044	-	-
963	-	-	-
683	-	-	-

Embora a análise recomendada pela farmacopeia seja qualitativa, para uma avaliação quantitativa considerou-se a faixa de valores que abrange a média dos resultados dos dois módulos e intervalo de confiança associada aos números de

onda correspondentes aos picos de absorção do infravermelho, indicados nas Tabelas 15 a 23. Realizou-se a avaliação da adequação entre as faixas de valores para cada um dos quatro materiais em relação aos valores de referência disponíveis na literatura e apresentados na Tabela 24.

Nas figuras 31 a 35 são apresentadas as diferenças percentuais encontradas para os valores de número de onda em que se localizam os picos de absorção do PVC presente nos cinco tipos de filmes (PVC, PVC/PVdC 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m², PVC/PE/PVdC e PVC/ACLAR) e os valores descritos na literatura científica para o PVC (GORASSINI et al., 2016), com base nas médias das medições dos dois módulos do FTIR-ATR e seus respectivos intervalos de confiança.

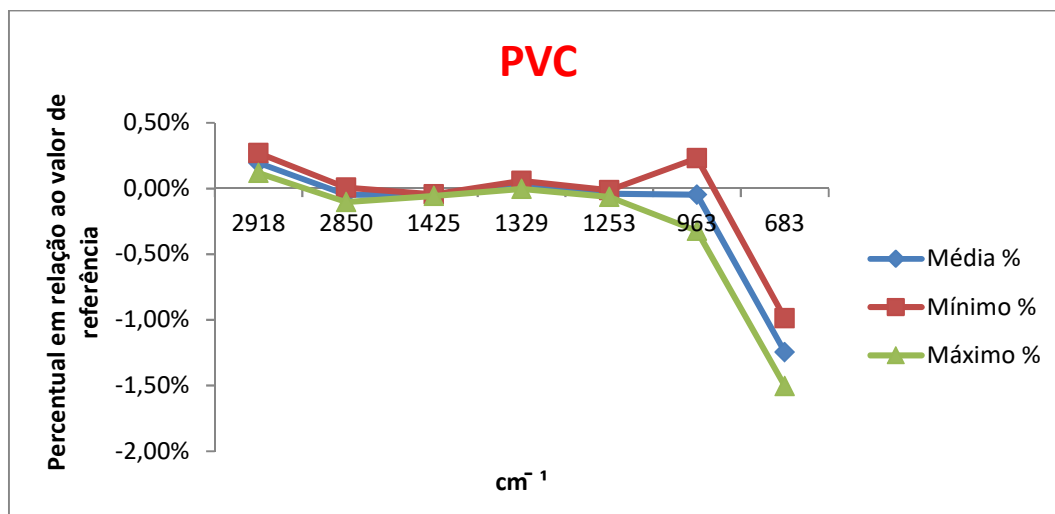


Figura 31 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC.

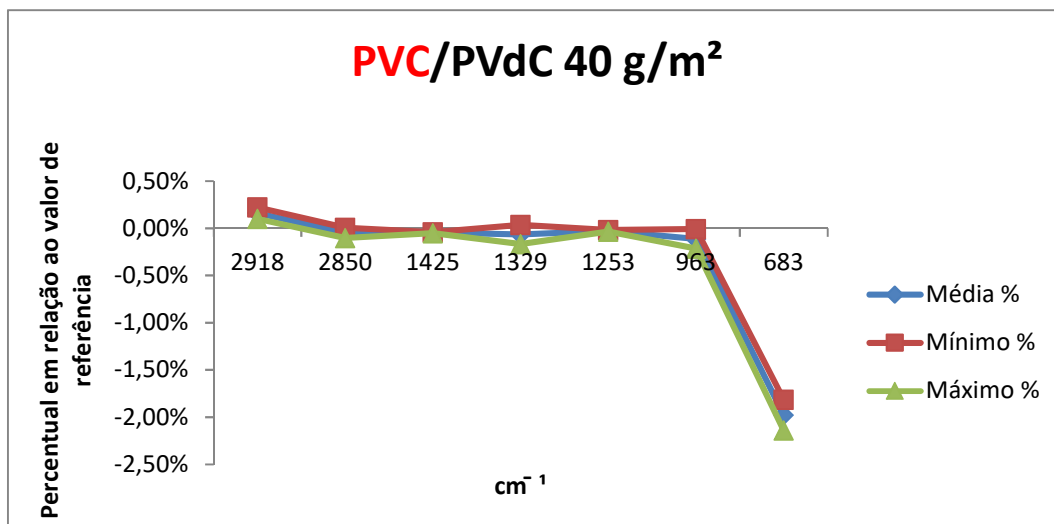


Figura 32 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC/PVdC 40 g/m².

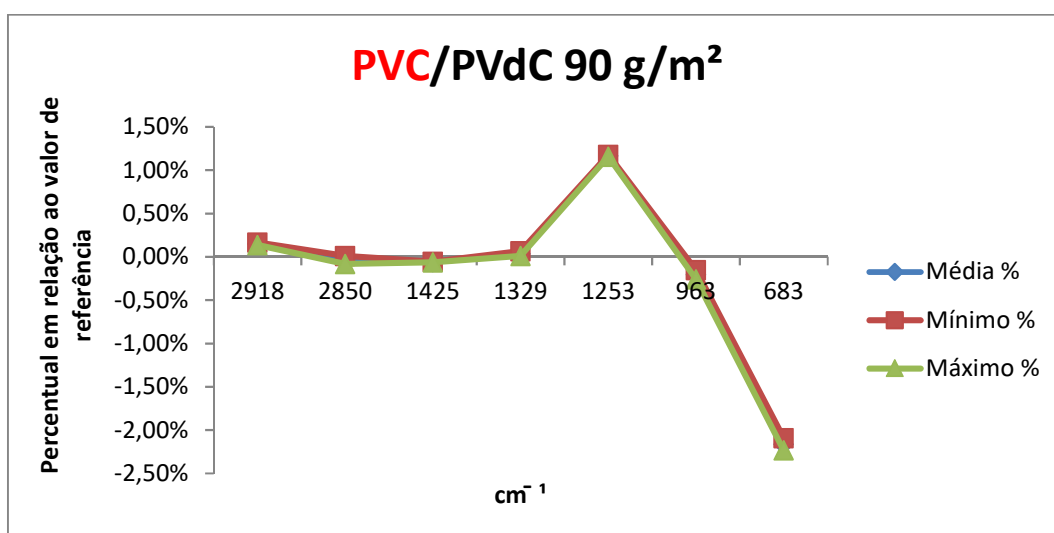


Figura 33 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC/PVdC 90 g/m².

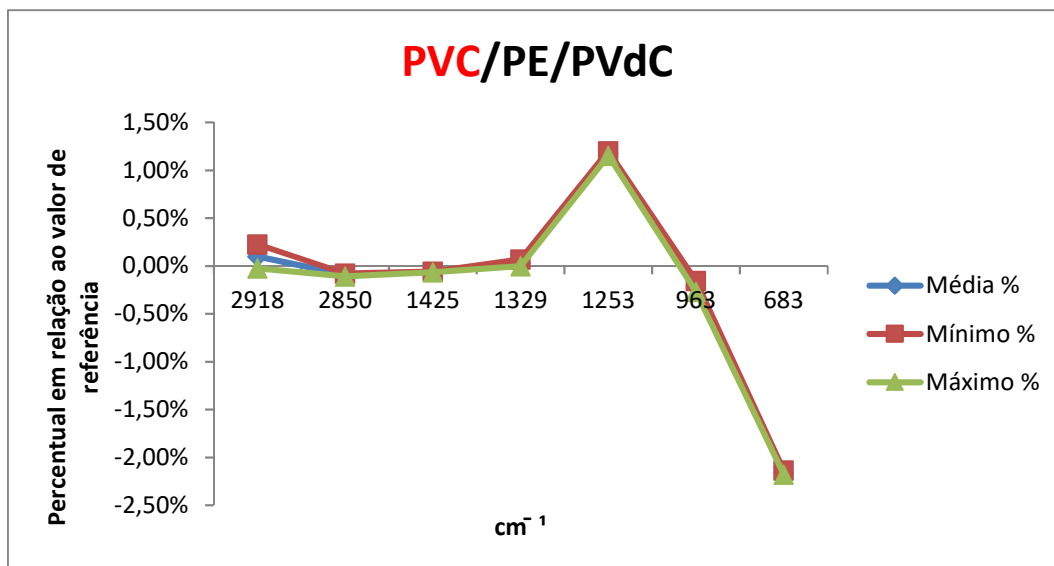


Figura 34 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do filme PVC/PE/PVdC.

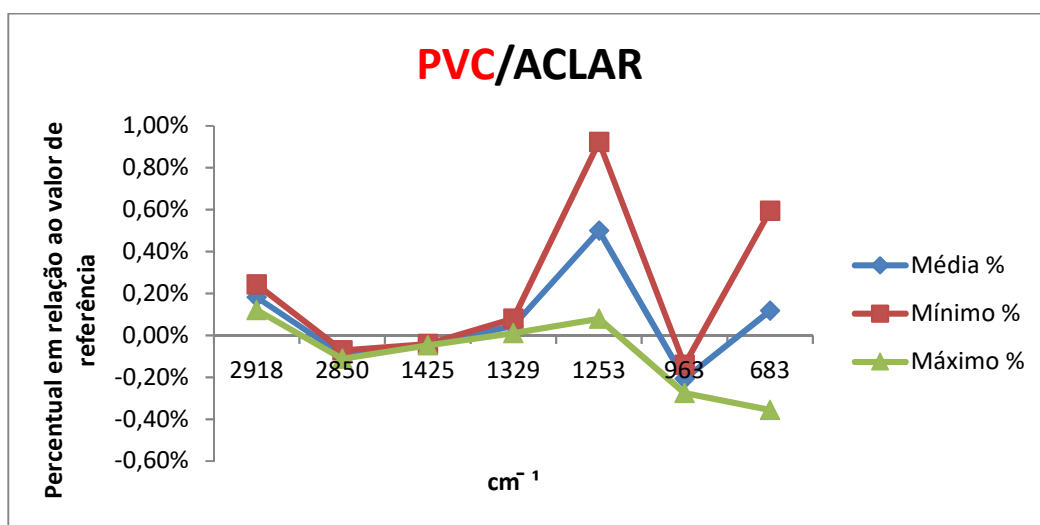


Figura 35 - Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVC do ACLAR.

Os resultados das medições do PVC nos cinco tipos de filme analisados apresentaram um comportamento similar. Comparando-se com os valores de número de onda em que se localizam os picos de absorção descritos em GORASSINI et al., 2016, foram observadas variações em torno de 0,01 % a 0,28 %, à exceção dos picos de 683 cm⁻¹ e 1253 cm⁻¹. Para o pico de absorção localizado no menor número de onda (683 cm⁻¹), os materiais indicaram valores entre 1,0 % e

2,8 %, exceto para o ACLAR que foi o único que apresentou uma variação pequena em relação a esse número de onda, em torno de 0,12 % a 0,60 %. Para o número de onda 1253 cm^{-1} os filmes PVC/PVdC 90 g/m^2 e PVC/PE/PVdC apresentam diferenças entre 1,2 % e 1,2 % em relação ao valor fornecido em GORASSINI et al., 2016.

Nas figuras 36, 37 e 38 são apresentados os percentuais em relação ao valor de número de onda da referência, representados pelas diferenças entre os resultados experimentais para o PVdC medido nos três tipos de filmes que possuem PVdC (PVC/PVdC 40 g/m^2 , PVC/PVdC 90 g/m^2 e PVC/PE/PVdC), considerando as médias das medições dos dois módulos do FTIR-ATR e seus respectivos intervalos de confiança, e os valores prescritos na diretriz europeia para o PVdC (EURL, 2016).

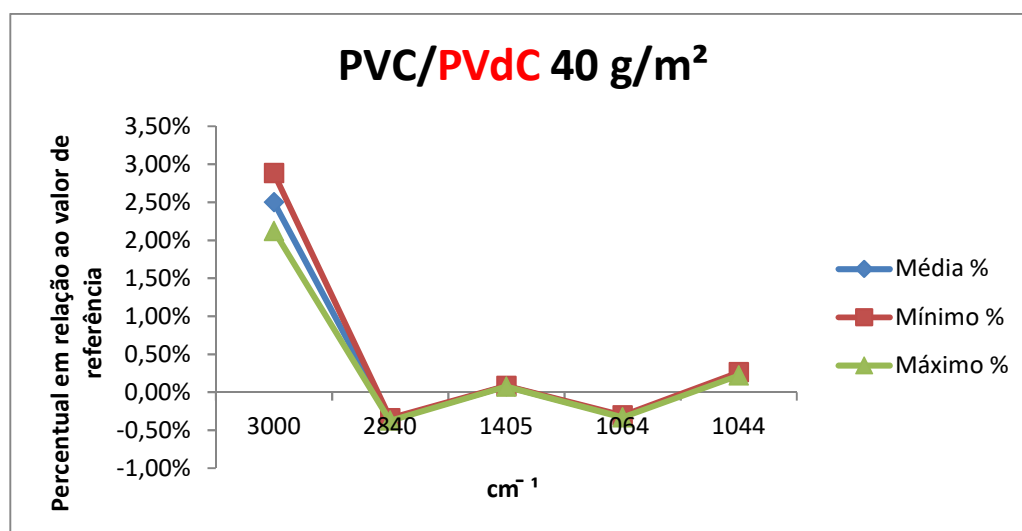


Figura 36 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVdC do filme PVC/PVdC 40 g/m^2 .

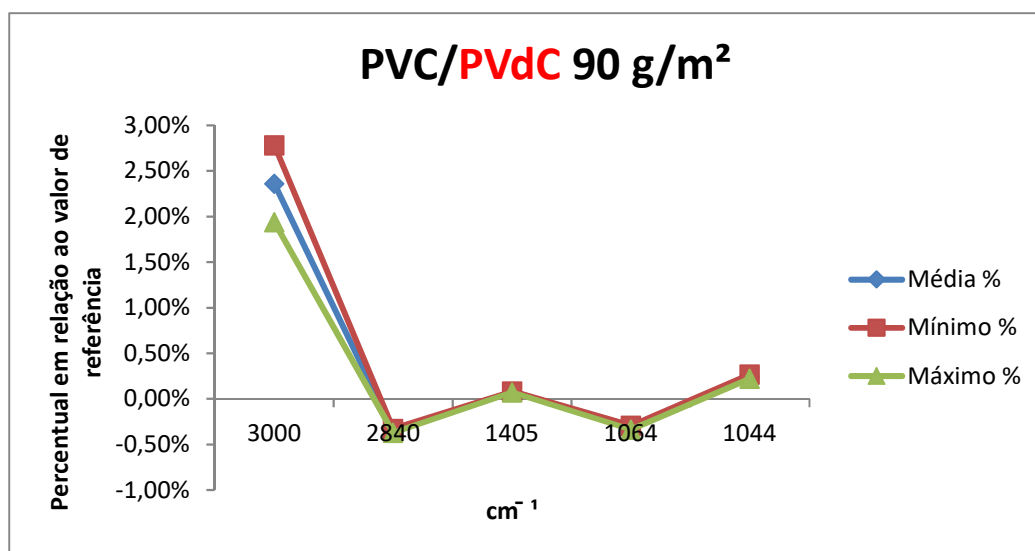


Figura 37 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVdC do filme PVC/PVdC 90 g/m².

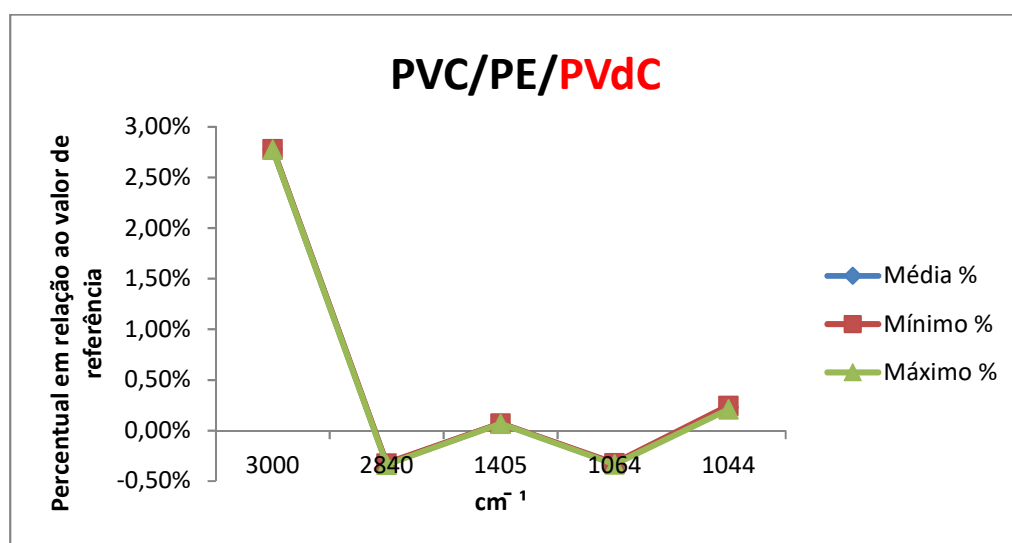


Figura 38 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o PVdC do filme PVC/PE/PVdC

Todos os resultados da análise do PVdC, para os três tipos de filmes apresentaram resultados muito próximos aos valores prescritos na diretriz europeia (EURL, 2016), com diferenças entre 0,07 % e 0,37 %, à exceção do pico com maior número de onda (3000 cm^{-1}), que apresentou diferenças de até 2,88 %.

A figura 39 apresentada a diferença percentual encontrada entre os valores prescritos no relatório *Agilent* para o ACLAR (HIGGINS, 2016) e as médias das medições dos dois módulos do FTIR-ATR para o material que possui ACLAR (PVC/ACLAR), considerando seus respectivos intervalos de confiança.

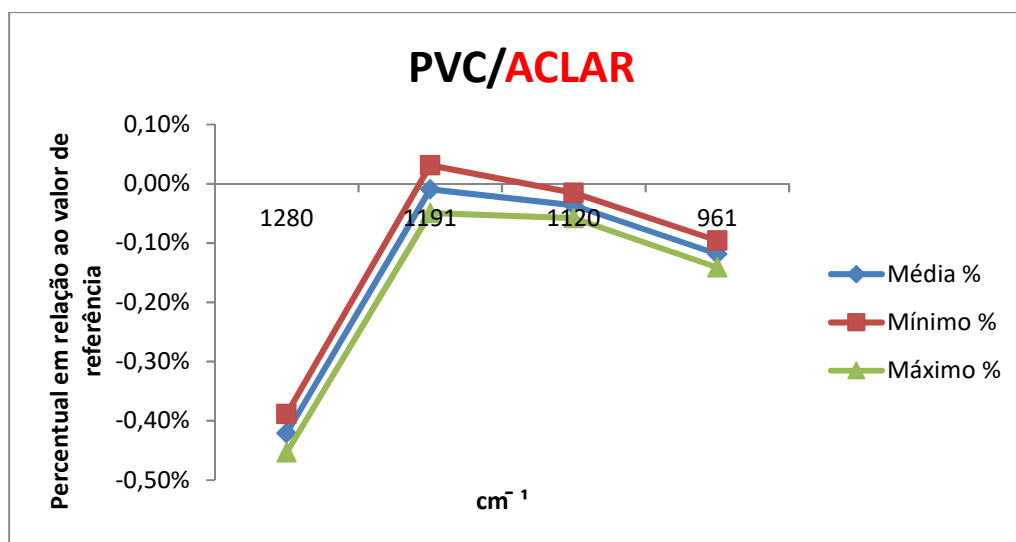


Figura 39 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI et al., 2016) para o ACLAR do PVC/ACLAR.

Os resultados das medições com ACLAR apresentaram diferenças máximas de 0,45 % do valor de referência publicado em HIGGINS, 2016, para o valor do maior número de onda de pico de absorção do infravermelho (1280 cm⁻¹). Para os picos em menores números de onda, as diferenças foram muito baixas, entre 0,01 % e 0,14 % do valor da fornecido na literatura (HIGGINS, 2016).

5.3.1. Avaliação de possíveis contaminantes nos filmes

Na Figura 40(a) é apresentado o espectro de infravermelho obtido para o PVC do filme PVC, utilizando o FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate*, que é comparado ao espectro da figura 40(b), fornecido no relatório Técnico *Agilent Pharmaceutical Packaging Materials Quality Control and USP 661.1 Compliance*:

Agilent Caray 630 FTIR (HIGGINS, 2016), para o material PVC com o plastificante estireno-butadieno-estireno (SBS).

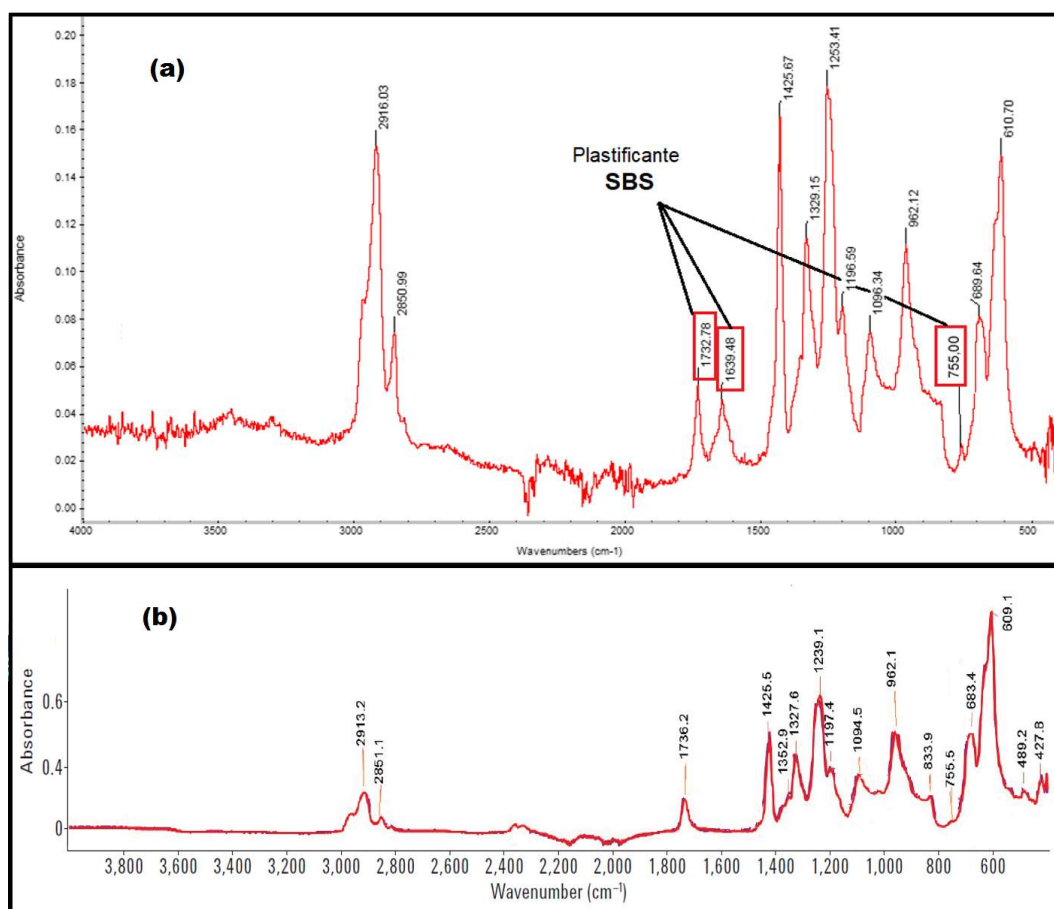


Figura 40 – Espectro de infravermelho do PVC obtido com FTIR-ATR, módulo SmartGoldenGate (a). Em (b), o espectro infravermelho PVC com plastificante SBS fornecido pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016).

Considerando as recomendações das farmacopeias brasileiras e USP, os espectros encontrados devem ser substancialmente equivalentes aos espectros de referência. O resultado experimental apresentado na figura 40(a) mostra-se substancialmente equivalente ao do relatório *Agilent*, (HIGGINS, 2016) indicando, portanto, a presença de copolímero de estireno-butadieno-estireno no PVC. A existência de material adicional é facilmente identificada pelos espectros de absorvância característico do PVC com este plastificante (3026 cm^{-1} , 2915 cm^{-1} , $2850,5\text{ cm}^{-1}$, 1736 cm^{-1} , 1639 cm^{-1} , 1601 cm^{-1} , 1492 cm^{-1} , 964 cm^{-1} , 911 cm^{-1} , $755,5\text{ cm}^{-1}$ e 698 cm^{-1} .) (HIGGINS, 2016). Logo, o PVC dos 5 materiais em estudo consiste em um PVC plastificado, e sua concentração varia de material para material, conforme percebido pela intensidade dos picos de absorvância nos

espectros, disponíveis no apêndice C. Esse plastificante é, provavelmente, adicionado à formulação para melhorar o desempenho térmico do material. Independente do fato de que o copolímero possa oferecer provável benefício, o material adicionado não é informado pelo fabricante.

A figura 41(a) apresenta um espectro de infravermelho obtido para o PVdC do filme PVC/PVdC 90 g/m², por meio do FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate*. O espectro pode ser comparado com o publicado pelo relatório Técnico *Agilent Pharmaceutical Packaging Materials Quality Control and USP 661.1 Compliance: Agilent Caray 630 FTIR* (HIGGINS, 2016), figura 41(b), obtido para o material PVdC. .

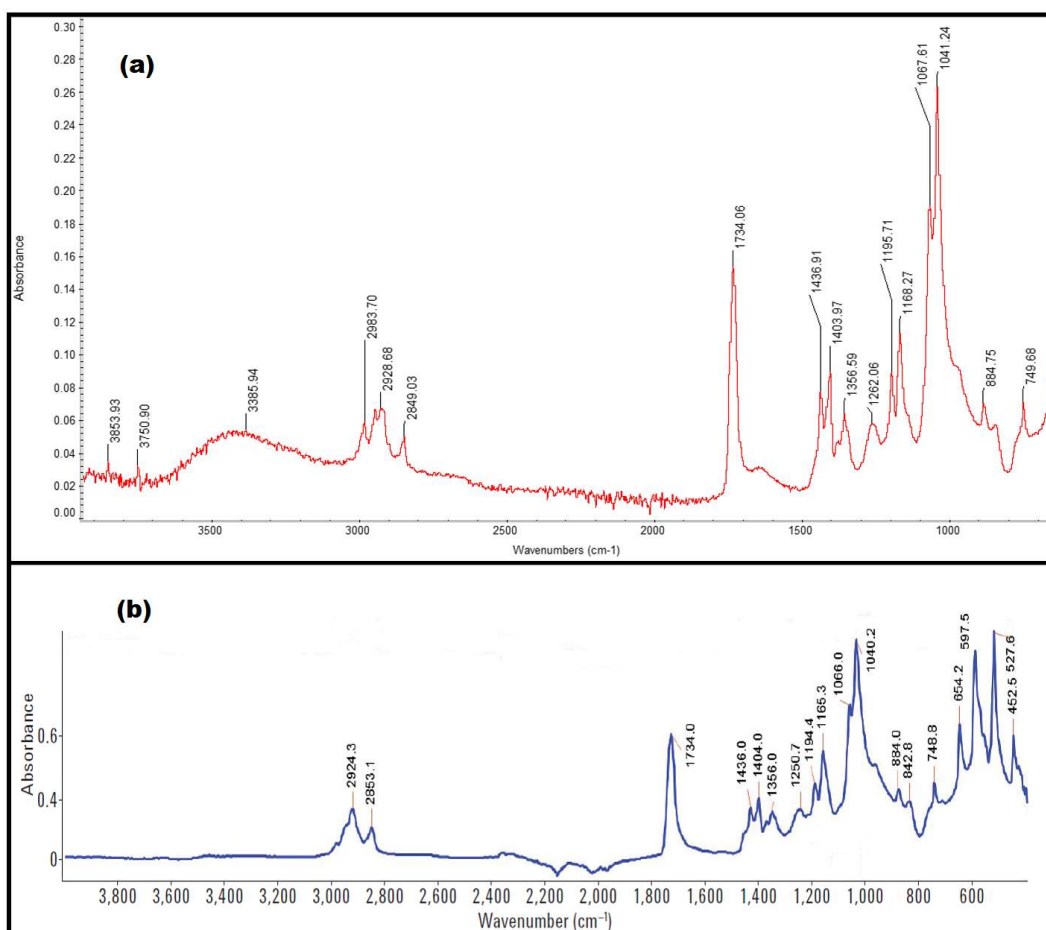


Figura 41 – Espectro de infravermelho PVdC obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate* (a). Em (b), o espectro infravermelho PVdC fornecido pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016).

O resultado experimental apresentado na figura 41(a) mostra-se substancialmente equivalente ao do relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016), figura

41(b). Para o material PVdC não foi identificada a presença de aditivo ou plastificante.

A figura 42(a) apresenta um espectro de infravermelho obtido para o ACLAR do filme PVC/ACLAR, por meio do FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate*. Para comparação, o espectro da figura 42(b) apresenta o espectro para ACLAR fornecido pelo relatório Técnico *Agilent Pharmaceutical Packaging Materials Quality Control and USP 661.1 Compliance: Agilent Caray 630 FTIR* (HIGGINS, 2016).

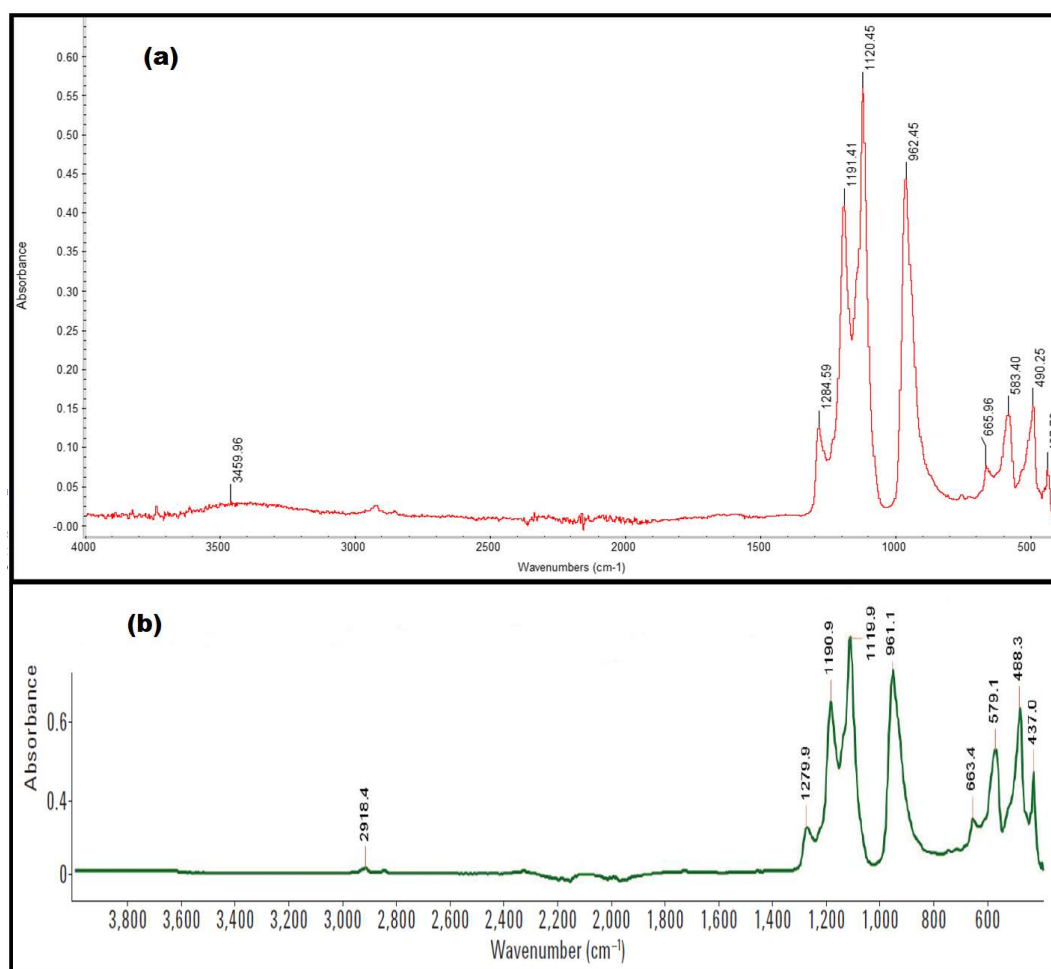


Figura 42 – Espectro de infravermelho ACLAR obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartGoldenGate* (a). Em (b), o espectro infravermelho ACLAR fornecido pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016).

O espectro para o ACLAR (figura 42(a)) apresenta-se substancialmente equivalente ao espectro publicado pelo relatório *Agilent* (HIGGINS, 2016) para o ACLAR (figura 42(b)) logo, para o material ACLAR, não foi identificada presença de aditivo ou plastificante.

5.3.2.

Avaliação do PE por FTIR-ATR em material Tripla-camada

Os resultados das medições com o filme de três camadas (PVC/PE/PVdC), evidenciaram a impossibilidade de caracterizar o polietileno, posicionado na camada interna do filme de tripla-camada.

Dessa forma, o filme de três camadas foi submetido à ação de solvente THF em ponto de ebulição (66 °C) por aproximadamente 10 minutos para separação dos materiais para leitura por FTIR-ATR.

As figuras 43, 44 e 45 apresentam os três espectros do PE utilizando FTIR-ATR, com módulo *SmartiTR*, realizado após preparo da amostra de tripla-camada do PVC/PE/PVdC para separação de material. A Tabela 26 resume os resultados dos números de onda em que se encontram os picos de absorbância do material para cada uma das três medições, o desvio-padrão, o valor médio e seus respectivos intervalos de confiança considerando as três leituras.

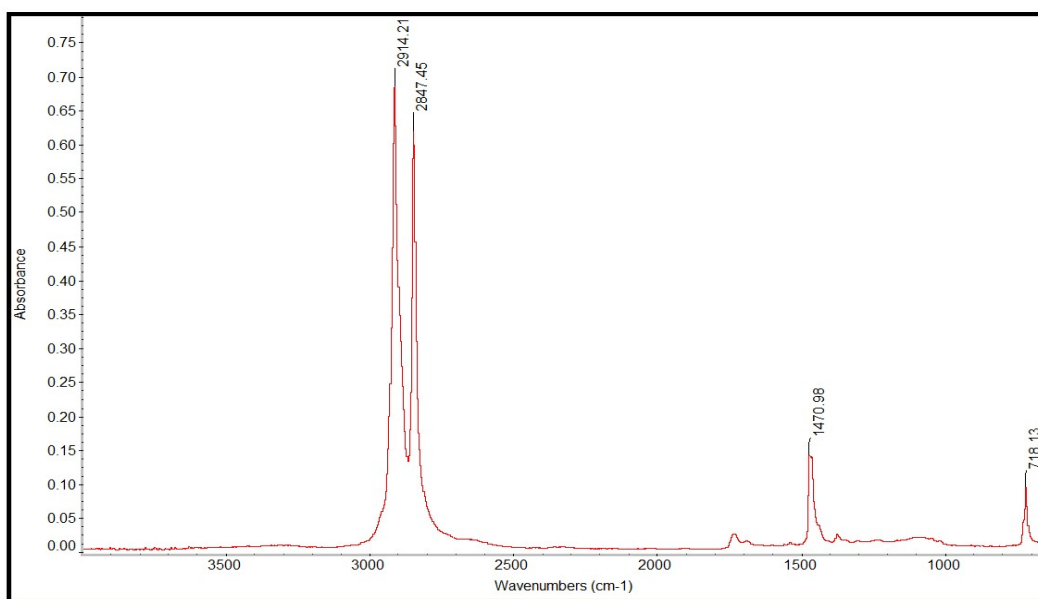


Figura 43 – Espectro de Infravermelho para o PE (1ª Leitura), obtido com FTIR-ATR, módulo *SmartiTR*.

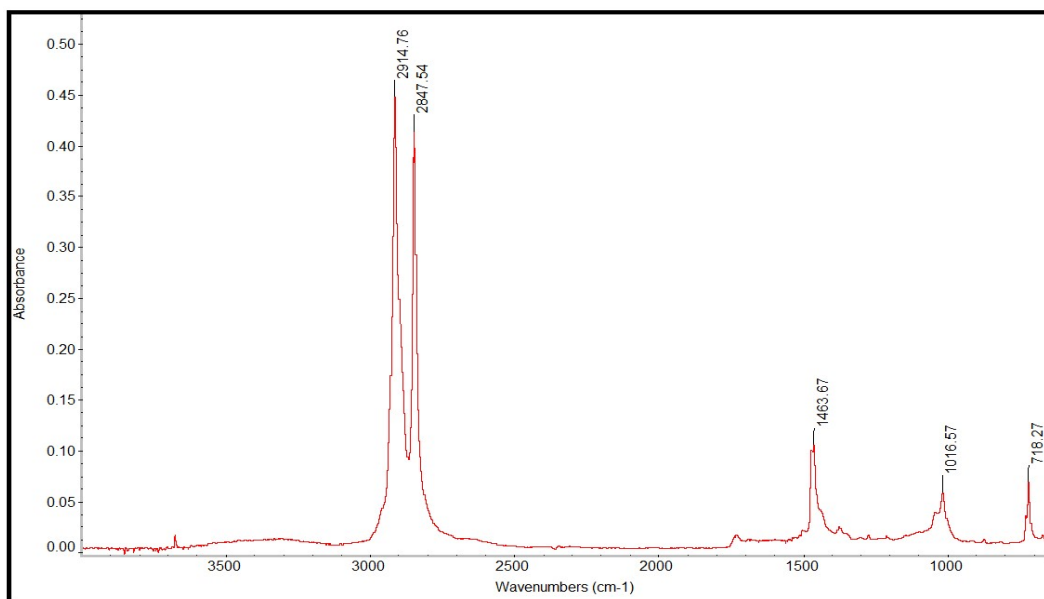


Figura 44 – Espectro de Infravermelho para o PE (2° Leitura), obtido com FTIR-ATR, módulo SmartiTR.

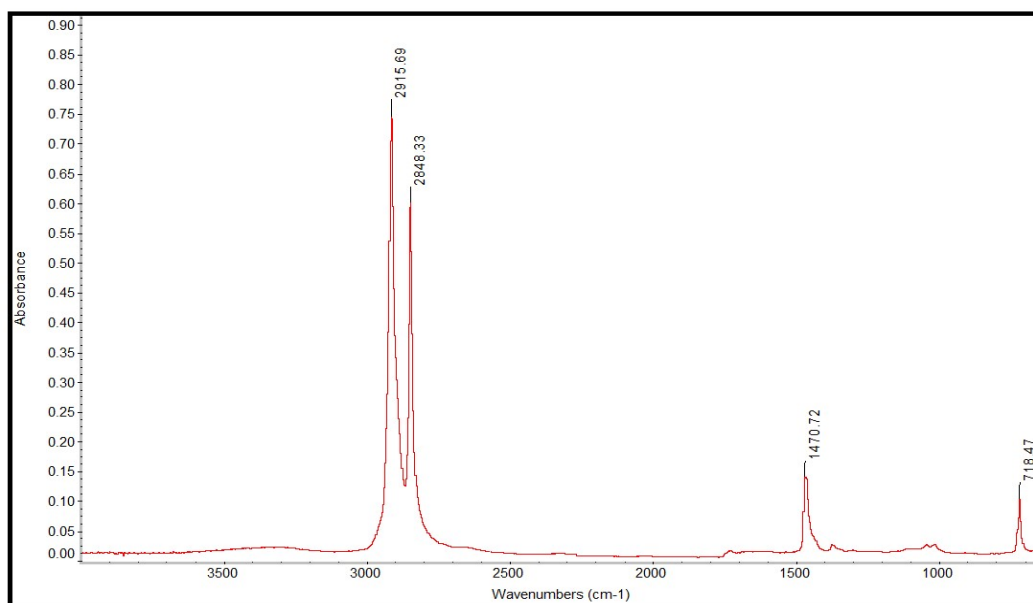


Figura 45 – Espectro de Infravermelho para o PE (3° Leitura), obtido com FTIR-ATR, módulo SmartiTR.

Tabela 25 – Valores característicos para o PE para cada uma das três medições realizadas, utilizando FTIR-ATR, módulo *SmartiTR*, desvio-padrão, valor médio e intervalo de confiança.

1° Leitura (cm⁻¹)	2° Leitura (cm⁻¹)	3° Leitura (cm⁻¹)	Desvio-padrão (%)	Media ± intervalo de confiança (cm⁻¹)
2914,21	2914,76	2915,69	0,03	2914,89 ± 0,8
2847,45	2847,54	2843,33	0,08	2843,33 ± 2,52
1470,98	1463,67	1470,72	0,28	1468,46 ± 4,35
718,13	718,27	718,47	0,02	718,29 ± 0,18

Como a análise feita anteriormente no FTIR-ATR não demonstrou diferenças significativas entre os dois módulos do espectrofotômetro de infravermelho, as medições no PE foram realizadas somente no módulo *SmartiTR*.

Analisando qualitativamente os resultados, eles se apresentam substancialmente equivalentes aos da diretriz Europeia (EURL, 2016), mas em algumas regiões da amostra, aqui representada na segunda leitura, figura 44, foi observado um pico de baixa intensidade, em 1016,57 cm⁻¹, não característico para PE. Uma possível interpretação deste achado é a persistência de algum resíduo não completamente dissolvido no preparo da amostra sob ação do solvente. Esse achado pode ser melhor investigado em estudos futuros.

A figura 46 apresenta a diferença percentual encontrada entre os valores prescritos na diretriz europeia para o PE (EURL, 2016) e as médias das medições do FTIR-ATR no módulo *SmartiTR* para o material que possui PE (PVC/PE/PVdC), considerando o intervalo de confiança.

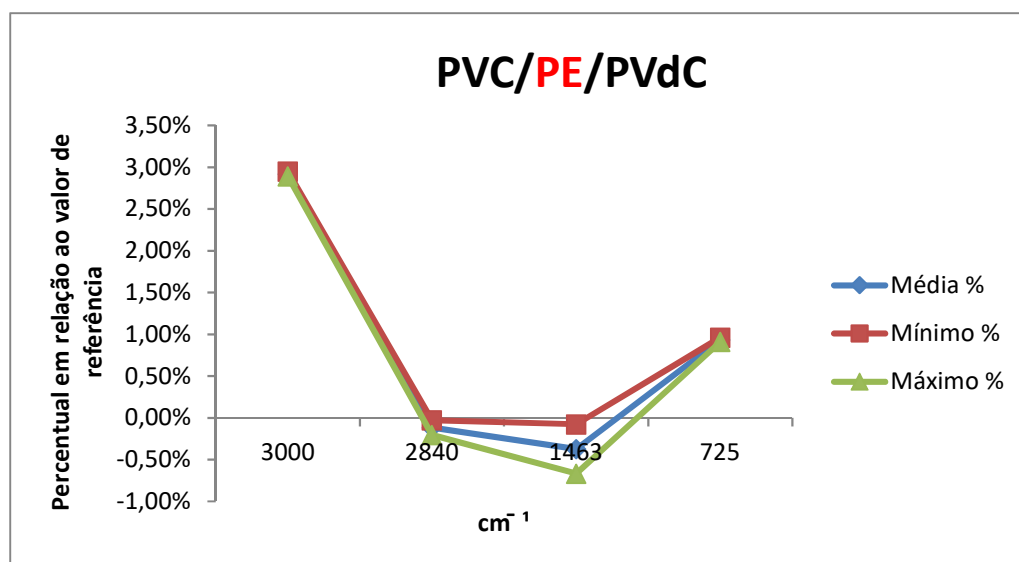


Figura 46 – Percentual do valor de referência correspondente à diferença entre os resultados obtidos (valores médios e considerando mínimos e máximos do Intervalo de confiança) e os valores de referência (GORASSINI, 2016) para o PE do filme PVC/PE/PVdC.

Os resultados da Tabela 25 e figura 46 mostram o reduzido desvio-padrão entre os resultados das três leituras para o PE. Os valores de média \pm intervalo de confiança dos resultados com FTIR para PE foram comparados com os valores esperados, segundo diretriz Europeia (EURL, 2016), para os números de onda associados aos 4 picos característicos (3.000 cm^{-1} , 2.840 cm^{-1} , 1.463 cm^{-1} , 725 cm^{-1}). Os resultados obtidos e os valores de referência da diretriz Europeia mostraram-se muito próximos, cujas diferenças, considerando os menores números de onda (2840 cm^{-1} , 1463 cm^{-1} , 725 cm^{-1}) representaram entre 0,03 % e 0,95 %; e para o pico posicionado no maior número de onda (3000 cm^{-1}), em torno de 2,8 %.

Para os picos em 3000 cm^{-1} , os resultados das medições tanto com PVdC e quanto com PE resultaram em valores de diferença em relação à literatura sempre mais elevados (entre 1,9 % e 2,9 %) do que as diferenças observadas para menores números de onda (entre 0,03 % e 0,95 %).

6

Conclusões e Recomendações

No presente trabalho realizou-se a caracterização físico-química de embalagens farmacêuticas do tipo *blister* em filmes monocamada (PVC) e multicamada (PVC/PVdC 40 g/m², PVC/PVdC 90 g/m², PVC/PE/PVdC, ACLAR), por meio da análise Termogravimétrica (TG) e das técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectroscopia de Infravermelho via reflexão total atenuada (FTIR-ATR).

Os resultados da análise Termogravimétrica forneceram os limites térmicos do material, determinando a temperatura máxima em que os filmes se mantiveram estáveis, o que serviu de parâmetro para definição do ciclo térmico utilizado nas medições por DSC. Os resultados da TG podem ser utilizados como base para os valores de selagem do material nos processos produtivos utilizando as emblistadoras.

Apesar das farmacopeias não indicarem claramente os tratamentos térmicos para os materiais, o presente estudo confirma que os valores de temperatura T_g e T_m obtidos no segundo aquecimento são mais intensos e evidentes do que no primeiro ciclo térmico, confirmando informações disponíveis na literatura (BANNACH et al., 2011).

A utilização de dois módulos do FTIR e de dois equipamentos DSC2 e DSC3 não causou diferenças nos resultados obtidos para caracterização dos filmes poliméricos. Da mesma forma, o aumento de massa da amostra também não provocou impacto nos resultados das análises.

Nas medições utilizando o FTIR-ATR, o estudo confirmou a não necessidade de preparação da amostra com utilização de solvente para filmes de até duas camadas, mas evidenciou a necessidade da preparação da amostra com utilização de solvente para materiais com mais de duas camadas, o que não é mencionado nas farmacopeias. Comparando-se os dados do presente trabalho com os disponíveis no relatório técnico da *Agilent* 2016, verificou-se que, para os cinco *blisters*, o filme PVC corresponde a um PVC plastificado, o que não condiz com a informação do

fabricante do material, no caso particular do plastificante evidenciado, independente desse plastificante trazer possíveis benefícios ao material. No entanto, esse resultado reforça a necessidade da caracterização dos materiais de embalagem e confirmação das informações fornecidas pelo fabricante.

Os resultados obtidos por meio das medições com DSC apresentaram algumas discrepâncias em relação aos valores de temperatura de transição vítrea e de fusão cristalina quando comparados com valores disponíveis na literatura. Essas diferenças podem estar relacionadas à não uniformidade no processo de preparo de amostras, particularmente considerando a análise de materiais multicamadas; além da possibilidade da presença de aditivos. Como as taxas de aquecimento e resfriamento podem ter impacto direto nos resultados obtidos no DSC, as mesmas devem ser avaliadas e harmonizadas para otimização e comparabilidade dos resultados.

Tanto a Farmacopeia Brasileira quanto a USP não abordam o tratamento para materiais multicamadas. Todos os métodos descritos nesses documentos tratam os filmes com apenas uma apresentação de material, o que não condiz com o mercado e demanda de filmes para embalagens de medicamentos. Dessa forma, evidencia-se a necessidade do desenvolvimento de métodos e determinação de valores de referência que considerem as análises com filmes multicamadas.

A Farmacopeia Brasileira, por sua vez, cita métodos somente para um tipo de filme, o polietileno (PE), não atendendo, portanto, à demanda do mercado brasileiro, que atualmente usa mais frequentemente o PVC. Além disso, esse documento não fornece os valores de referência para os materiais abordados. Essa pode ser a razão para o fato de que a realização das análises para identificação de filmes de embalagem ser incomum por parte das indústrias farmacêuticas brasileiras.

Apesar da nova versão da farmacopeia USP, que entrará em vigor em 2020, apresentar novas considerações, mais abrangentes, ainda assim não engloba os materiais PVdC e ACLAR, os quais são analisados no presente trabalho.

As metodologias empregadas no presente trabalho mostraram-se satisfatórias para sua utilização na rotina do controle da qualidade de materiais de embalagens utilizadas na indústria farmacêutica, contribuindo para a garantia da confiabilidade das embalagens primárias do tipo *blister*. O presente estudo, no entanto, destaca a

necessidade da harmonização de métodos e desenvolvimento de materiais de referência, particularmente para os filmes multicamadas de embalagens.

Recomendações e Trabalhos Futuros

- Desenvolvimento de métodos e valores de referência para harmonização da avaliação e comparabilidade dos resultados de medição de filmes multicamadas;
- Ampliação da abrangência das farmacopeias para outros polímeros e inclusão de materiais multicamadas;
- Análise dos valores de Tg e Tm em função do número de camadas no filme;
- Estudos mais aprofundados dos efeitos dos solventes para separação dos filmes para análise FTIR-ATR e possível aplicação na análise DSC;
- Análise do impacto no processo produtivo ocasionados por aditivos em materiais de embalagem; e avaliação da FTIR-ATR para medição da concentração dessas substâncias.

7 Referências bibliográficas

ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Desenvolvido por ABNT. Apresenta CONHEÇA A ABNT.

Disponível em: < <http://www.abnt.org.br/abnt/conheca-a-abnt>>. Acesso em: 08 fev. 19;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. Brasília: 2010 c. 546p;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RESOLUÇÃO. RDC n.º 17, de 16 de abril de 2010 a. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2010;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RESOLUÇÃO. RDC n.º 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências: Diário Oficial da União, 2010;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RESOLUÇÃO. RDC n.º 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para concessão e renovação do registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências: Diário Oficial da União, 2017;

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). SUS: Manual de Embalagens de Medicamentos, 2016;

ALHOSSEINI, S. S. N.; DANAI, H.; KAMRANI, M. N. **Impacto f Innovation Variables on Quality of Pharmaceutical Products Packaging**. Journal of Applied Packaging Research, v.7, nº3, 2015;

ALVES, R. M. V.; JAIME, S. B. M.; GONÇALVES, M. P.; **Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz**. Ver. Ciênc. Farm. Básica Apl., v.29, n°2, p 169-180, 2008;

ANÁLISES TÉRMICAS. Calorimetria Diferencial de Varredura? O que a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) pode fazer por você. 2015
Disponível em: <<http://www.analisestermicas.com.br/analise-termica-diferencial-o-que-a-calorimetria-exploratoria-diferencial-dsc-pode-fazer-por-voce/>> Acesso em: 10 jul. 18;

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. Desenvolvido por Anvisa, 1999. Apresenta a parte Institucional da Anvisa.
Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/institucional>> Acesso em: 05 dez. 18;

ASTM. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING & MATERIALS – INTERNATIONAL STANDARDS WORLDWIDE (ASTM). Desenvolvido por ASTM, 2017. Apresenta The History of ASTM Internacional.
Disponível em: <https://www.astm.org/ABOUT/history_book.html> Acesso em: 21 jan. 19;

BANNACH, G.; PERPÉTUO, G. L. **Efeitos da história Térmica nas propriedades do polímero PET: Um experimento para ensino de análise térmica**. Química Nova, v.34, n°10, 1825-1829, 2011;

BERNAL, C; BOLDARINI, A; TRAZZI, B; GOMES, É. T. **Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC**. Química nova, v.25, n°5, 849-855, 2002;

BIPM. Bureau International Des Poids Et Mesures. Desenvolvido por BIPM, 1991. Apresenta About the BIPM.
Disponível em: <<https://www.bipm.org/en/about-us/>> Acesso em: 28 jan. 2019;

CANEVAROLO JR, S. V. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. 1º edição. Artliber editora Ltda, 2004;

CARPENTIERI, L. N. R.; FERRAZ, H. G. **Embalagem farmacêutica tipo blister**: Escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis à umidade. Revista Analytica, Abril/Maio, nº28, 2007;

CROW'S. Polymer properties database, Glass transition temperatures. 2015.

Disponível em:

<<http://polymerdatabase.com/polymer%20physics/Polymer%20Tg%20C.html>>

Acesso em: 20 dez. 18;

DENARI, B. G.; CARVALHEIRO, É. T. G. C. M. **Princípios e Aplicações de Análise Térmica**. Material de apoio, Curso Teórico/Prático. Universidade São Paulo, Instituto de Química de São Carlos. Julho/Agosto, 2012;

EURL. EUROPEAN COMMISSION'S SCIENCE AND KNOWLEDGE SERVICE. Desenvolvido por Joint Research Center, 2019. Apresenta About us.

Disponível em:< <https://ec.europa.eu/jrc/en/about/organisation>> Acesso em: 12 mar. 19;

FDA. U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Desenvolvido por FDA, 2018. Apresenta About FDA.

Disponível em:< <https://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm>> Acesso em: 20 fev. 19;

GORASSINI, A; ADAMI, G; CALVINI, P; GIACOMELLO, A. **ATR-FTIR characterization of old pressure sensitive adhesive tapes in historic papers**. Journal of Cultural Heritage, 2016;

HITACHI HIGH-TECH SCIENCE CORPORATION. **Thermal Analysis of Polyninyl Chloride – Influence of Plasticizer on Glass Transition**. Tokyo. 1995;

INMETRO. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. Desenvolvido por INMETRO, 2019. Apresenta Institucional.

Disponível em: < <http://www3.inmetro.gov.br/acesso-a-informacao/institucional>>

Acesso: em: 20 jan. 19;

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA (INMETRO). **Guia para Expressão de incerteza de medição GUM 2008, avaliação de dados de medição**. 1ª Edição Brasileira da 1ª Edição do BIPM de 2008. Rio de Janeiro, 2012;

IONASHIRO, M. **Giolito**: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial, Calorimetria Exploratória Diferencial. Araquara: Giz, Setembro de 2004;

ISO. THE INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Desenvolvido por ISO, 2019. Apresenta All about ISO.

Disponível em: <<https://www.iso.org/about-us.html>> Acesso em: 8 fev. 19;

KCDB. Calibration and Measurement Capabilities - CMCs, 2019.

Disponível em: <<https://kcdb.bipm.org/AppendixC/default.asp>> Acesso em: 02 mai. 2019;

KHANNA, Y. P.; KUMAR, R. **The glass transition and molecular motions of poly(chlorotrifluoroethylene)**. Polymer. v.32. nº11. 1991;

MIETH, A.; HOEKSTRA, E.; SIMONEAU C. **Guidance for the identification of polymers in multilayer films used in food contact materials**. JRC TECHNICAL REPORTS, European Commission, 2016;

MILLER, J. N; MILLER, J. C. Statistics and Chemotrics for Analytical Chemistry. Sixth edition, Editora Pearson UK, 2010. 297p;

MULHFELD, L.; LANGGUTH, P.; HAUSLER, H.; HAGELS, H. **Comparison of quantitative analysis techniques for the determination of heat sel lacquer layers on aluminum blister foils**. European jornal of Pharmaceutical Sciences 41 (2010) 700 – 706;

MULHFELD, L.; LANGGUTH, P.; HAUSLER, H.; HAGELS, H. **Influences of heat seal lacquer thickness on the quality of blister packages.** European journal of Pharmaceutical Sciences 45 (2012) 150 – 157;

NICOLET FT-IR. **User's Guide.** Thermo Electron Corporation, Madison WI 53711. Printed in the United States of America, 2004;

OIML. INTERNACIONAL ORGANIZATION OF LEGAL METROLOGY. Desenvolvido por OIML, 2011. Apresenta What is the OIML?. Disponível em: <<https://www.oiml.org/en/about/about-oiml>>. Acesso em: 28 jan. 2019;

PAIVA, F. C. M. **Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril de 25mg em distintos materiais de embalagem primária.** 2016. 127f. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ, 2016;

PAIVA, F. C. M.; VINÍCIUS, H. A. R. **Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril de 25mg em distintos materiais de embalagem primária.** Revista Visa em debate sociedade, ciência e tecnologia. 5(4):54-67. 2017;

Pharmaceutical Packaging Materials Quality Control and USP 661.1 Compliance: Agilent Cary 630 FTIR: HIGGINS, F. Agilent Technologies, Inc., 2016, 8p. Relatório Técnico.

PEREIRA, D. A. C.; FERREIRA, L. A. **Blister Farmacêutico: A Influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos.** Visão Acadêmica, Curitiba, v.17, n.3, ISSN-1518-8361, 2016;

PERKINELMER, INC. **Application Infrared Spectroscopy, Polymer Identification Using Mid Infrared Spectroscopy.** 2011;

PETRUSEVKI, V.; JOLEVSKA, S.T.; RIBARSKA, J. T.; CHANCHOROVSKA, M.; PETROVSKA, A.; UGARKOIV, S. **Development of complementary HPLC-DAD/APCI MS methods for chemical characterization of pharmaceutical packaging materials.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 124 (2016) 228-235;

PHILCHIK, R. **Pharmaceutical Blister Packaging, Part I, Rationale and Materials.** Pharmaceutical Technology, 2000;

PHILCHIK, R. **Pharmaceutical Blister Packaging, Part II, Machinery and Assembly.** Pharmaceutical Technology, 2000;

PITA, V. J. R. R.; MONTEIRO, E. E. C.; **Estudos Térmicos de Misturas PVC/Plastificantes: Caracterização por DSC e TG.** Polímeros Ciência e Tecnologia, IMA/UFRJ, 1996;

RIBEIRO, J. L. D; CATEN, C. S. T. **Controle Estatístico do Processo.** Fundação Empresa Escola de Engenharia da UFRGS. Porto Alegre, RS. 2012;

SOARES, E. P; NUNES, E. D. C. D; SAIKI, M; WIEBECK, H. **Caracterização de Polímeros e Determinação de Constituintes Inorgânicos em Embalagens Plásticas Metalizadas.** Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 12, nº3, p. 206-212, 2002;

THERMO SCIENTIFIC. **Sampling tools for de Thermo Scientific Nicolet FT-IR Systems,** 2012;

US PHARMACOPEIAL CONVENTION USP. USP41-NF - The United States Pharmacopeial Convention. 41ª Edição. 2018. 5000p;

VOCABULÁRIO INTERNACIONAL DE METROLOGIA (VIM). **Conceitos Fundamentais e Gerais e Termos Associados.** 1ª edição Luso-Brasileira. 2012;

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Desenvolvido por WHO, 2018.
Apresenta About WHO.

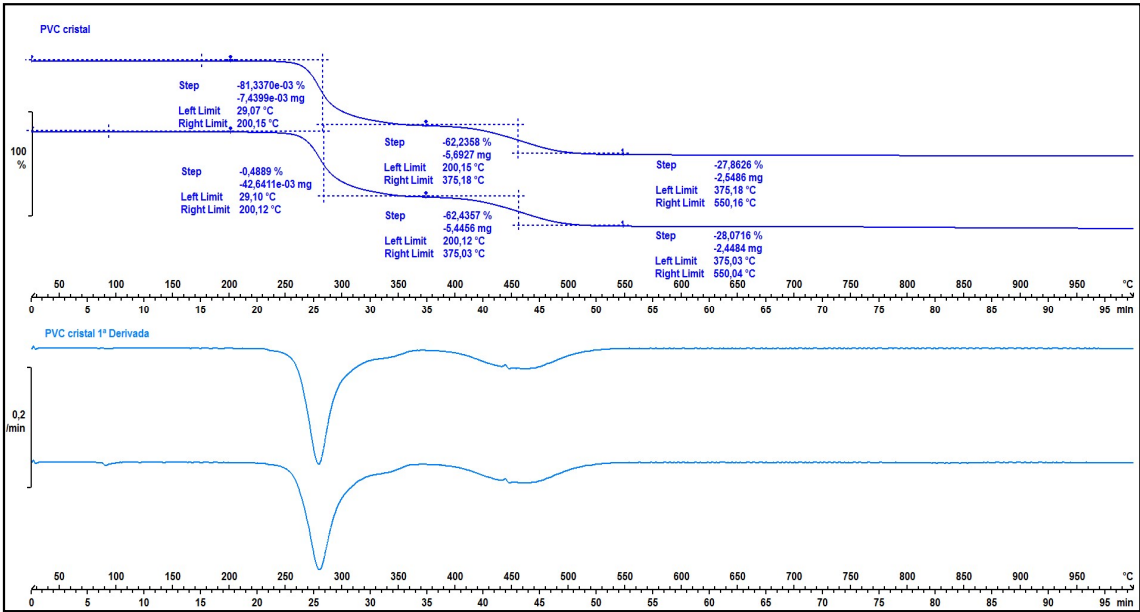
Disponível em: <<https://www.who.int/about>> Acessado em: 28 jan. 19;

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION The Internacional Pharmacopeia
Seventh Edition, 2018;

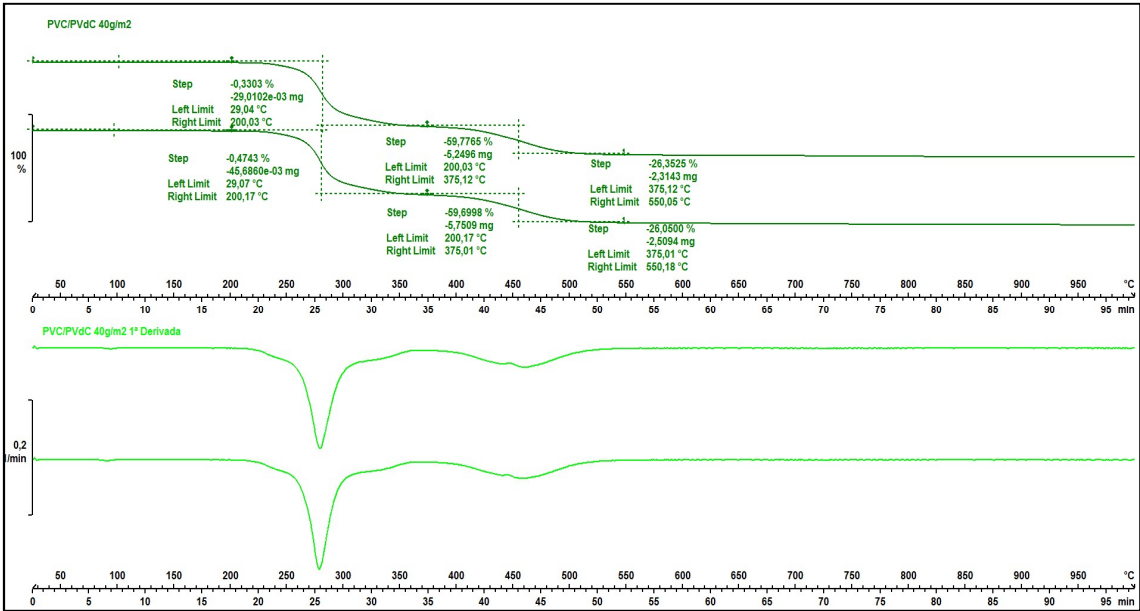
Disponível em: <<https://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/en/>>
Acessado em: 12 dez 18;

ZADBUKE, N.; SHAHI, S.; GULECHA, B.; PADALKAR, A. THUBE, M.
Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology. Journal of
Pharmacy BioAllied Sciences, 2013 Apr-jun; 5(2) 98-110.

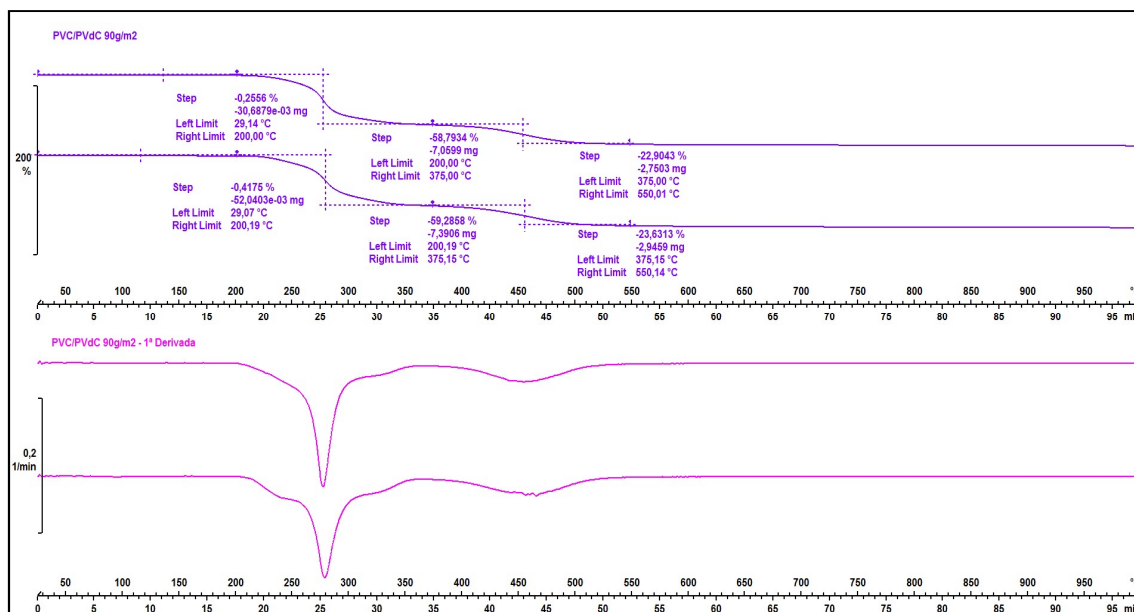
Apêndice A – Medições TG



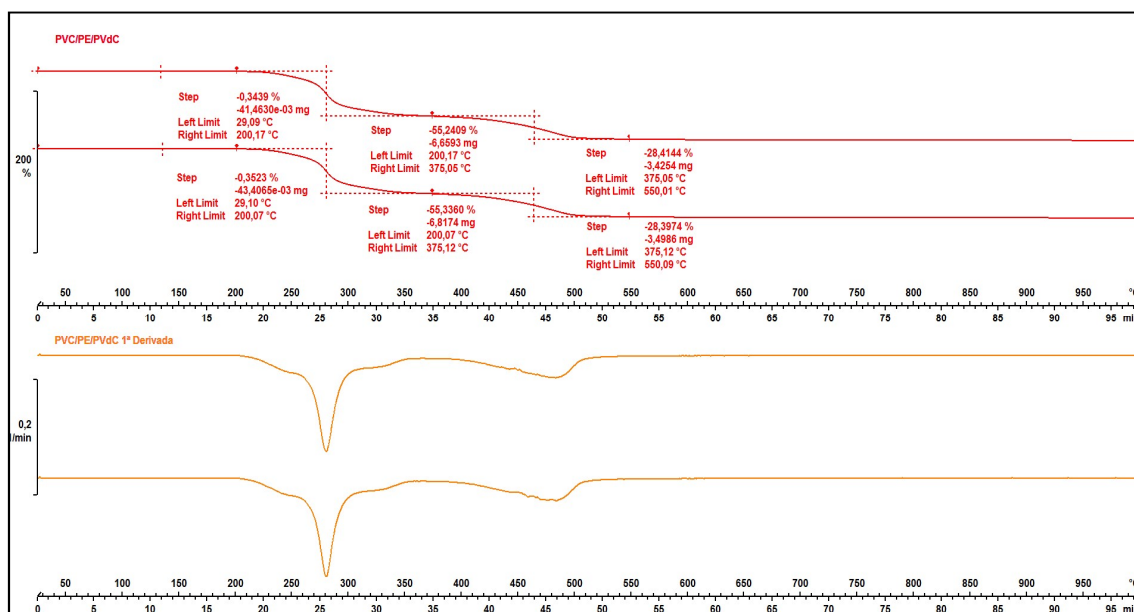
PVC - Duplicata TG - Massa (%) x Temperatura (°C) e DTG - Perda de massa pelo tempo (mg/min) x Temperatura (°C).



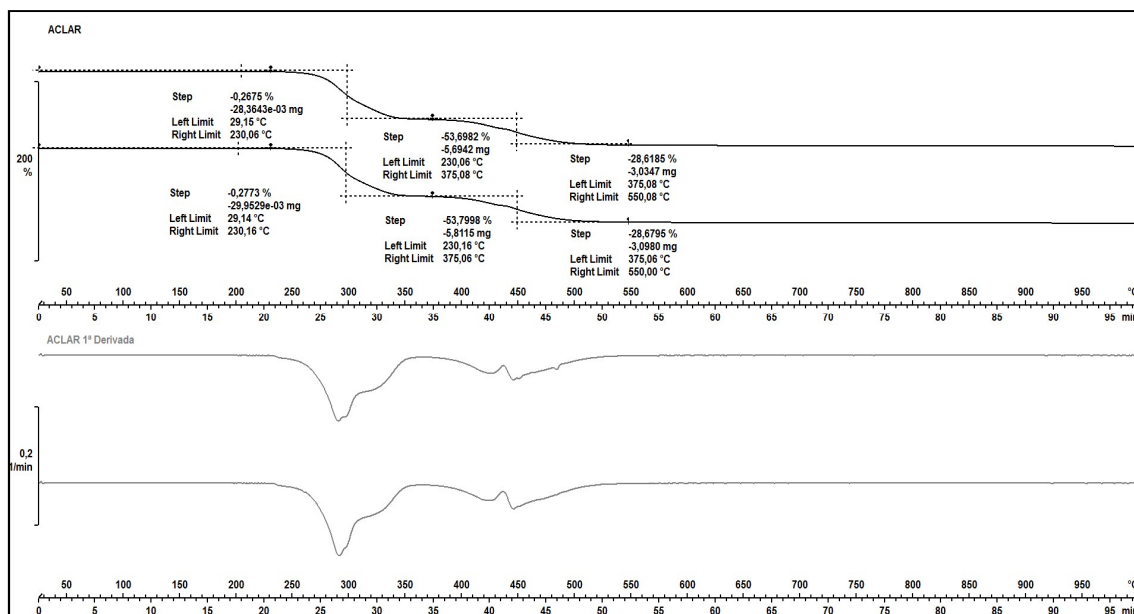
PVC/PVdC 40 g/m² – Duplicata TG - Massa (%) x Temperatura (°C) e DTG - Perda de massa pelo tempo (mg/min) x Temperatura (°C).



PVC/PVdC 90 g/m²- Duplicata TG - Massa (%) x Temperatura (°C) e DTG - Perda de massa pelo tempo (mg/min) x Temperatura (°C).



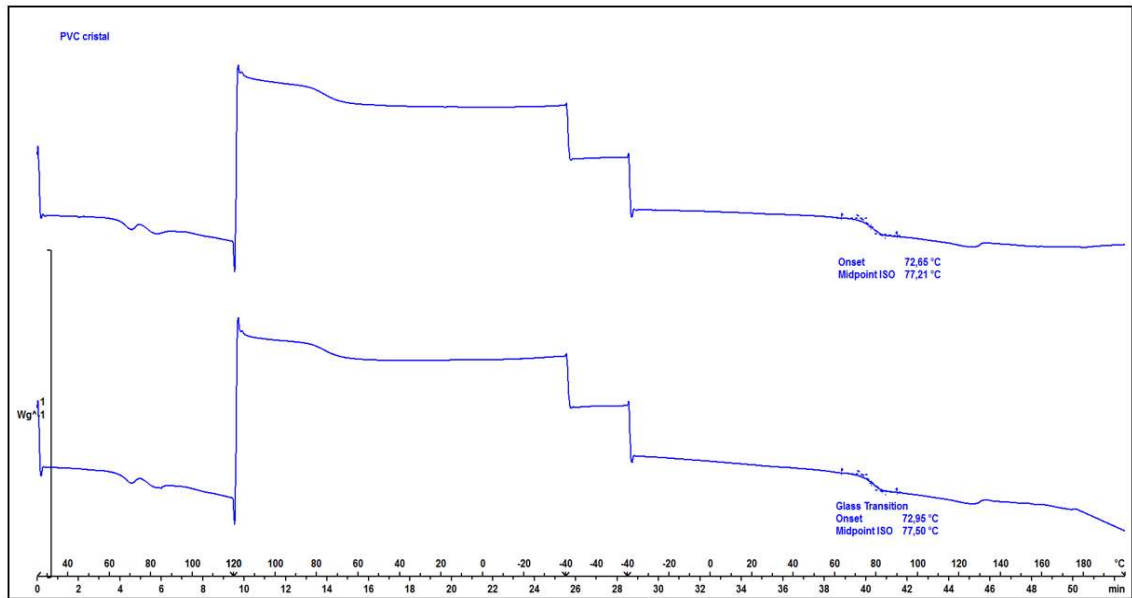
PVC/PE/PVdC - Duplicata TG - Massa (%) x Temperatura (°C) e DTG - Perda de massa pelo tempo (mg/min) x Temperatura (°C).



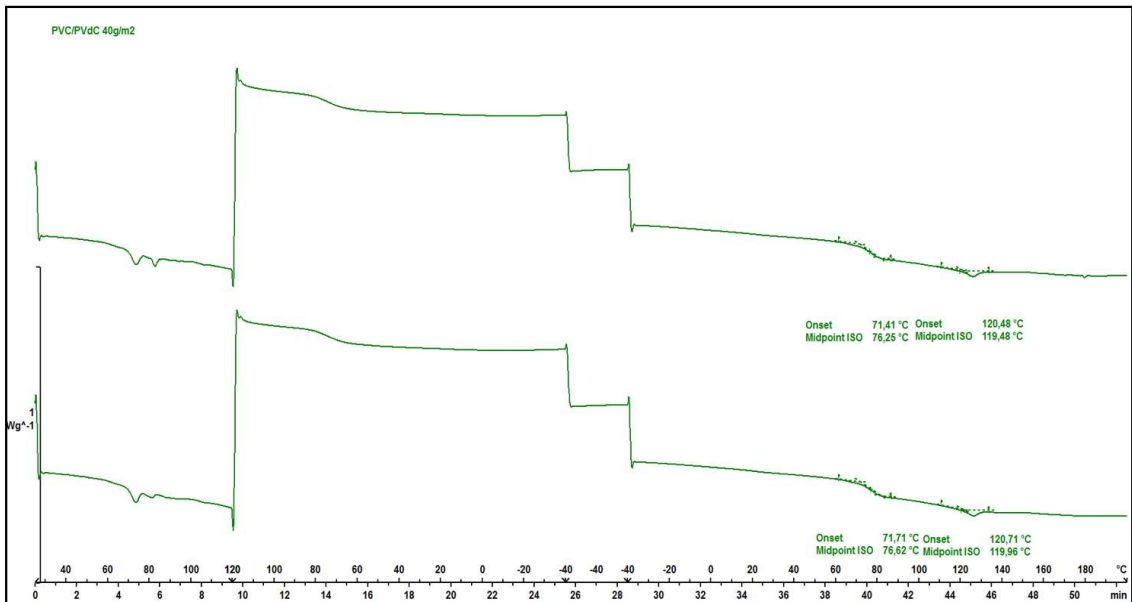
PVC/ ACLAR - Duplicata TG - Massa (%) x Temperatura (°C) e DTG - Perda de massa pelo tempo (mg/min) x Temperatura (°C).

Apêndice B – Medições DSC

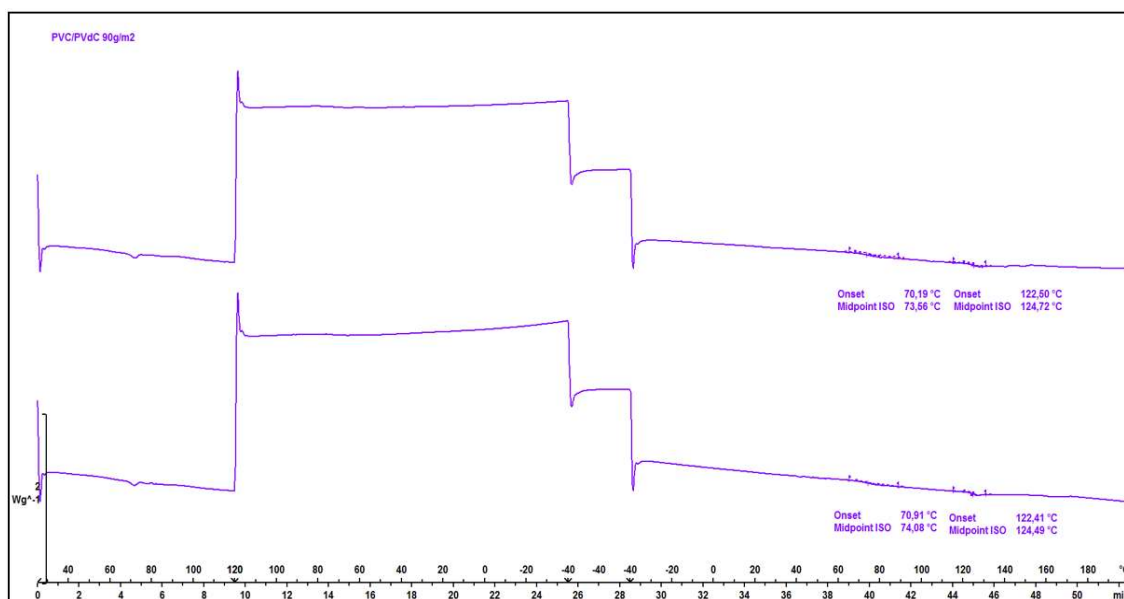
DSC2 Convencional



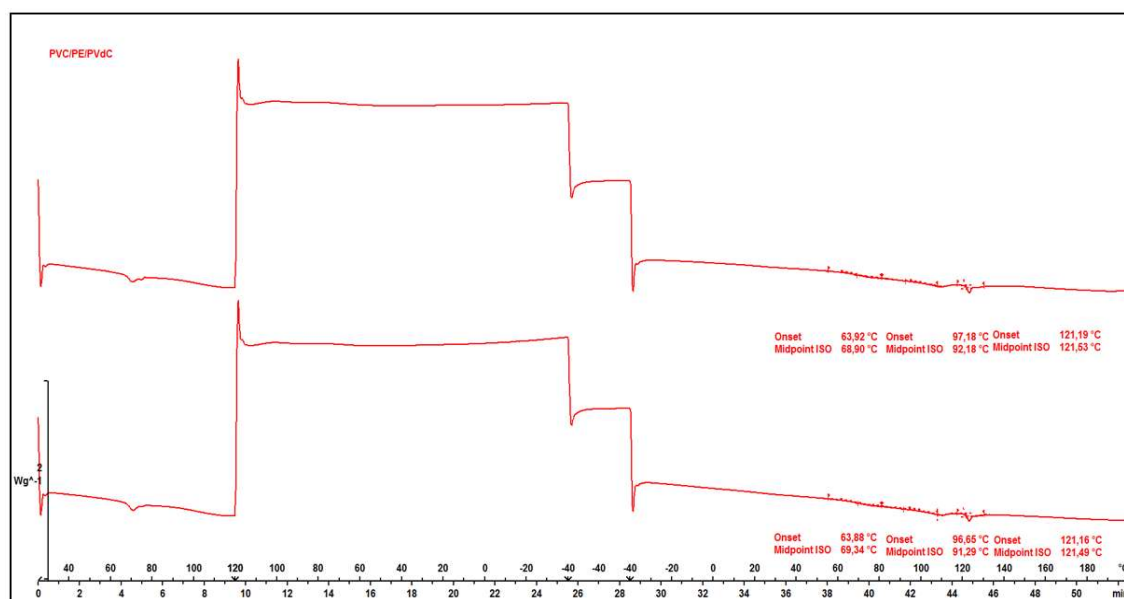
PVC – Duplicata DSC2 Convencional - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).



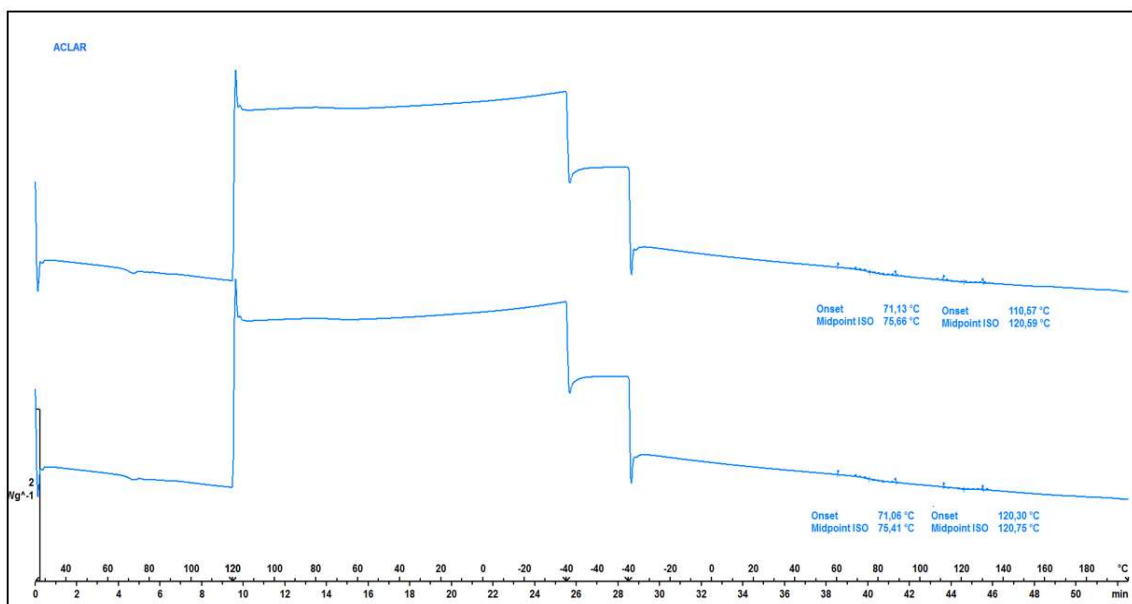
PVC/PVdC 40 g/ m² - Duplicata DSC2 Convencional - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).



PVC/PVdC 90 g/m² - Duplicada DSC2 Convencional - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).

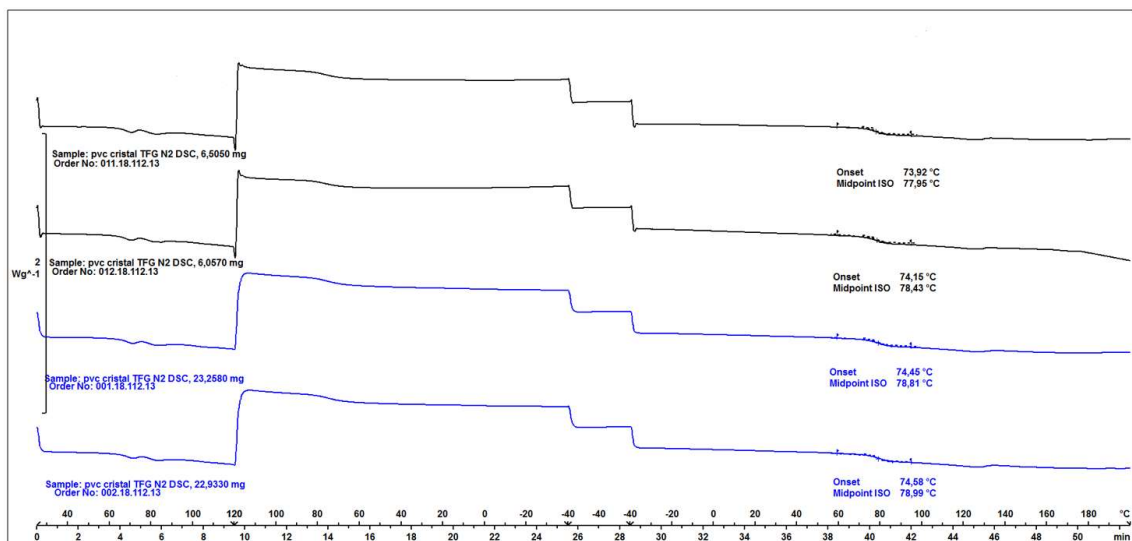


PVC/PE/PVdC – Duplicata DSC2 Convencional - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).

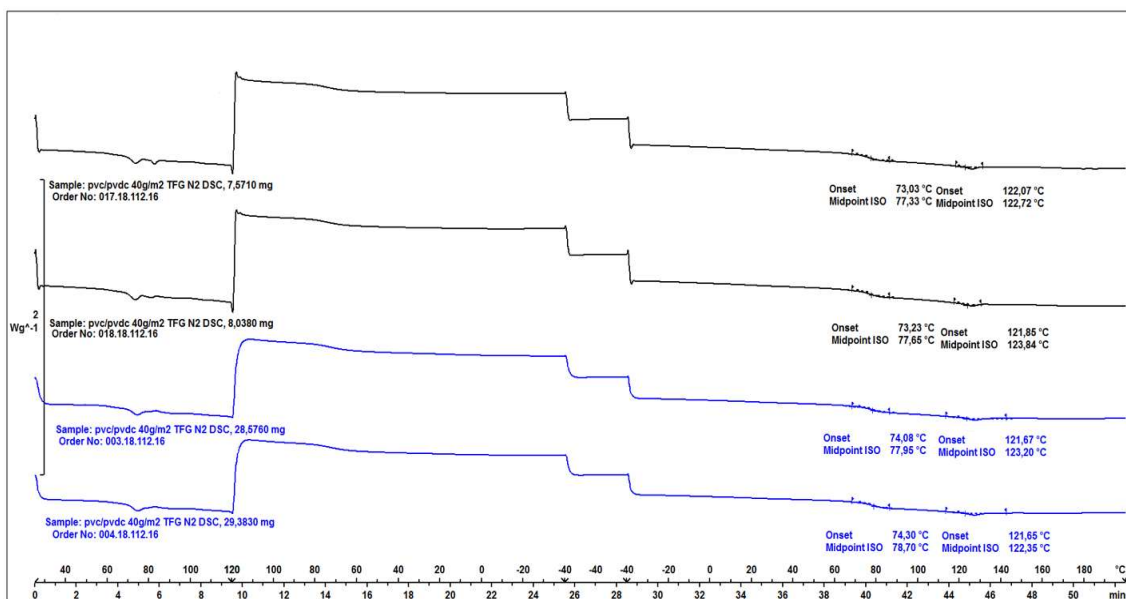


PVC/ACLAR – Duplicata DSC Convencional - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).

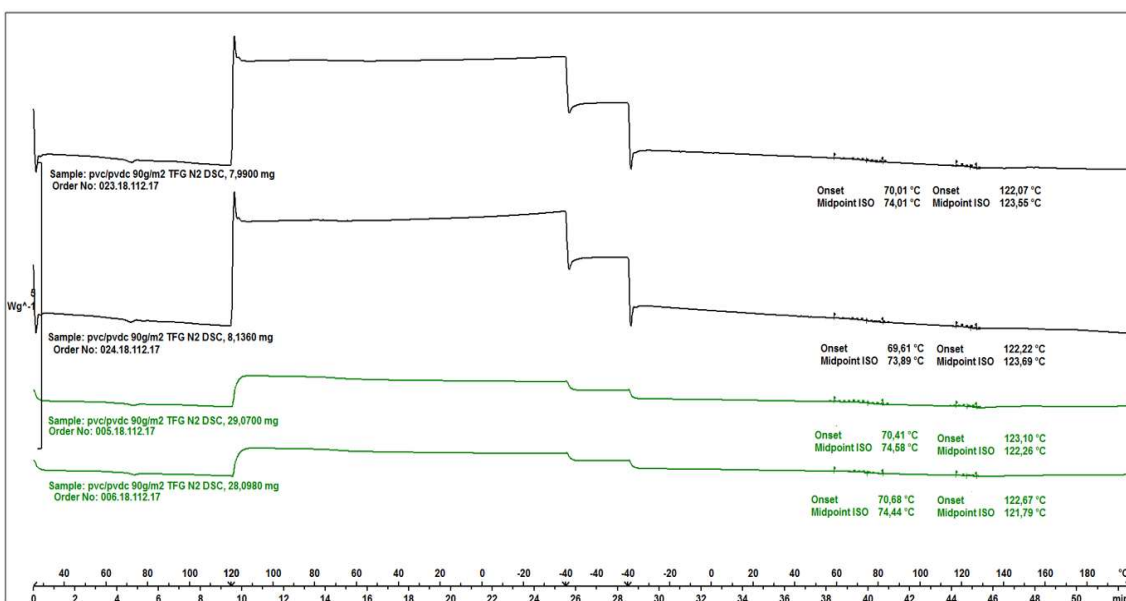
DSC3 e DSC3 com aumento da massa da amostra



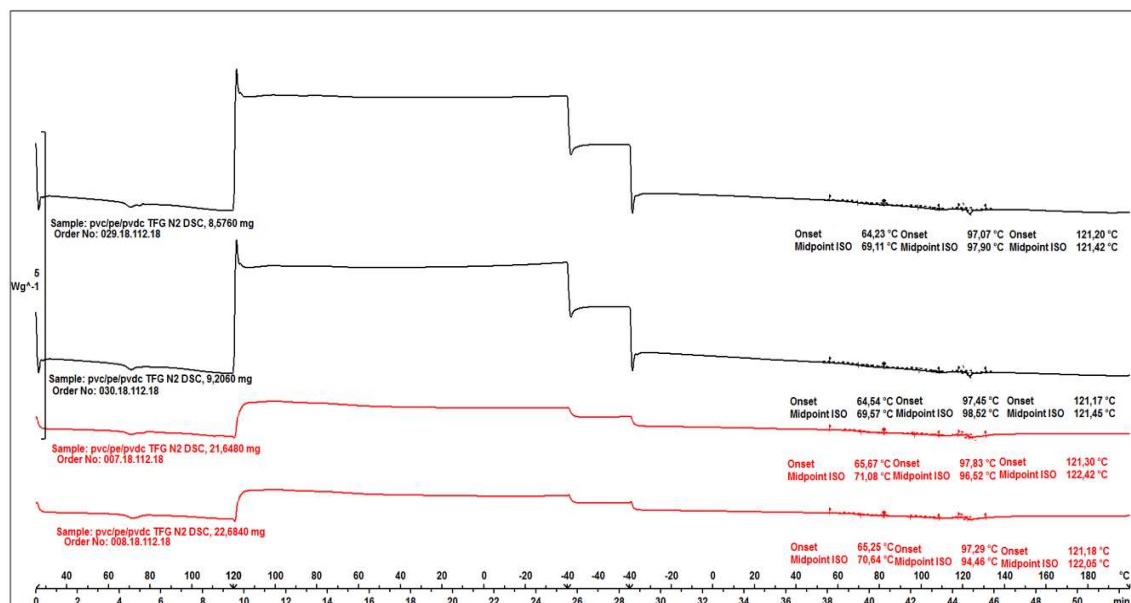
PVC – Duplicata do DSC3 convencional e DSC3 convencional com massa aumentada - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).



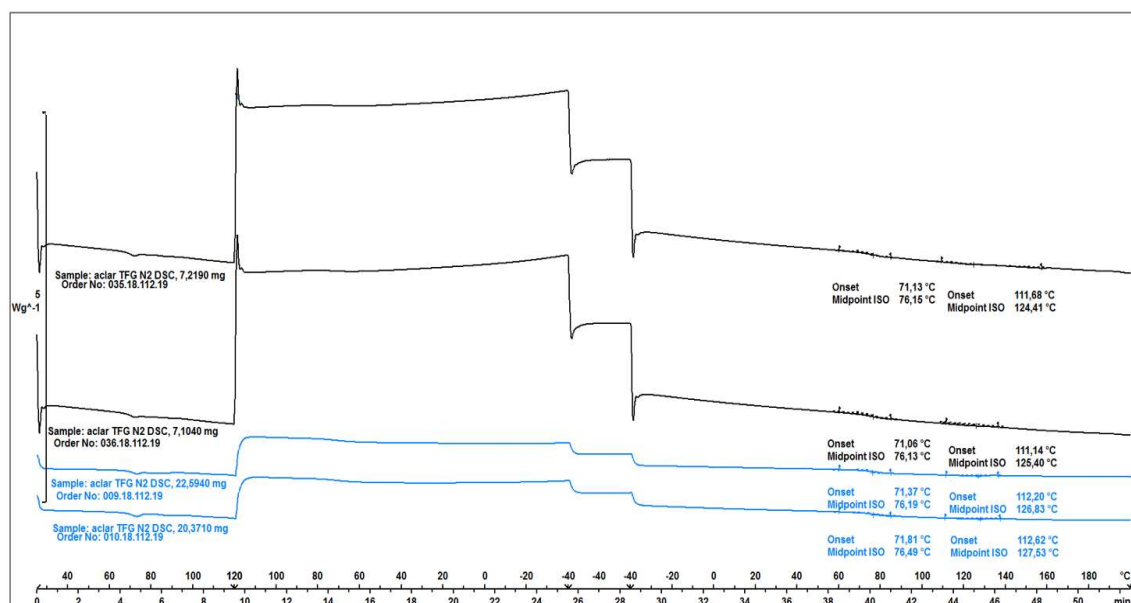
PVC/PVdC 40 g/ m² - Duplicata DSC3 e DSC3 convencional com massa aumentada - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).



PVC/PVdC 90 g/m² - Duplicata DSC3 Convencional e DSC3 convencional com massa aumentada - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).



PVC/PE/PVdC – Duplicata DSC3 e DSC3 convencional com massa aumentada - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).

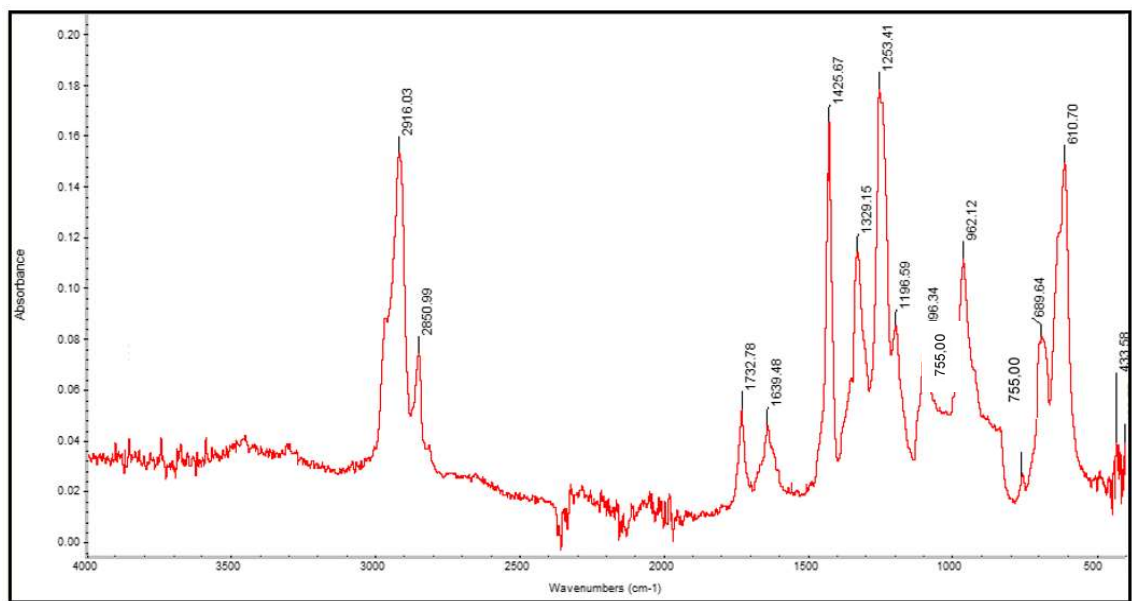


PVC/ACLAR – Duplicata DSC3 e DSC3 convencional com massa aumentada - Fluxo de calor (W/g) x Temperatura (°C).

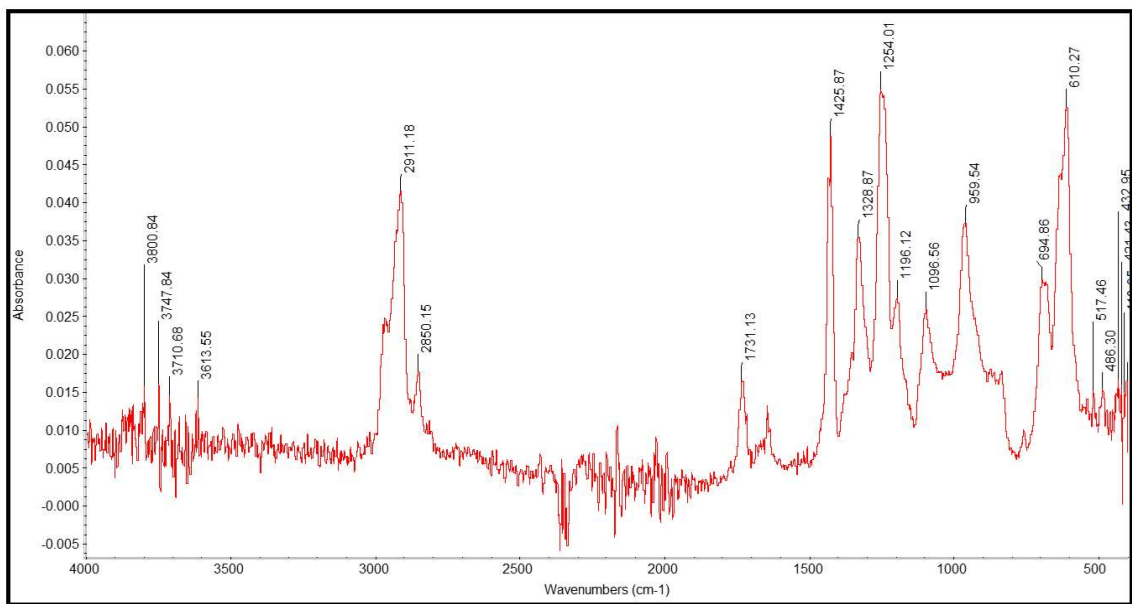
Apêndice C – Medições Espectroscopia de Infravermelho

Módulo SmartGoldenGate

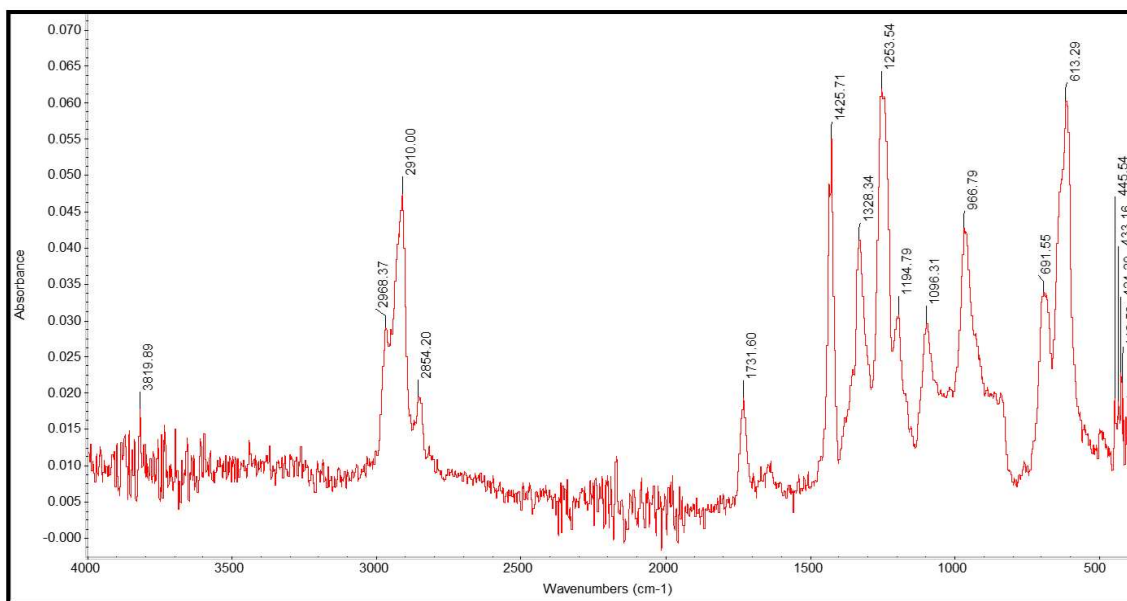
PVC



PVC_1ºLeitura SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

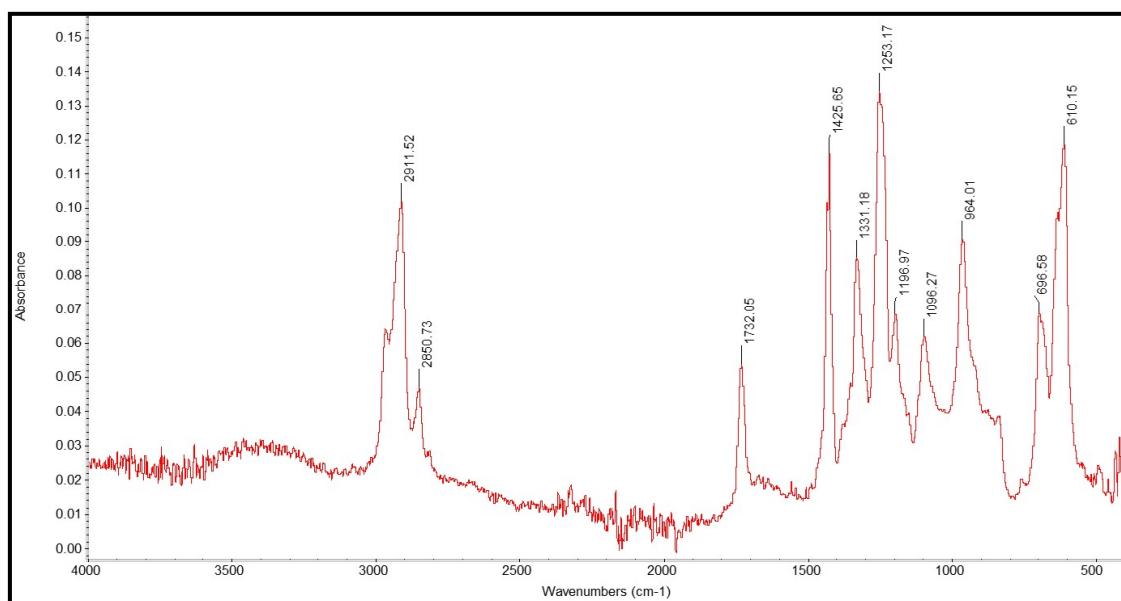


PVC_2ºLeitura SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

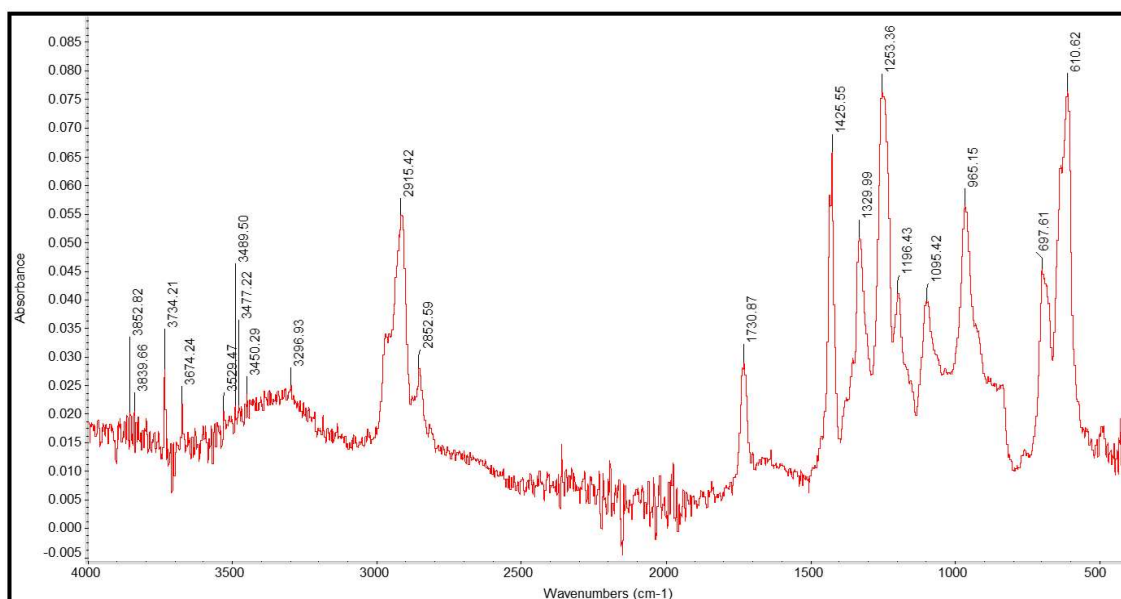


PVC_3°Leitura SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

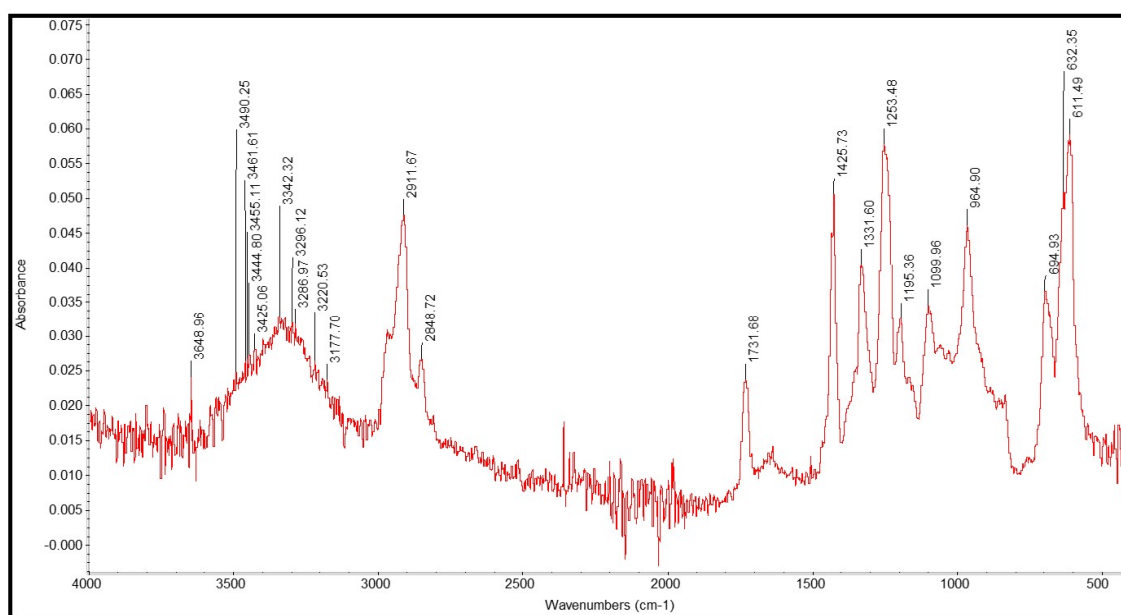
PVC/PVdC 90 g/m²



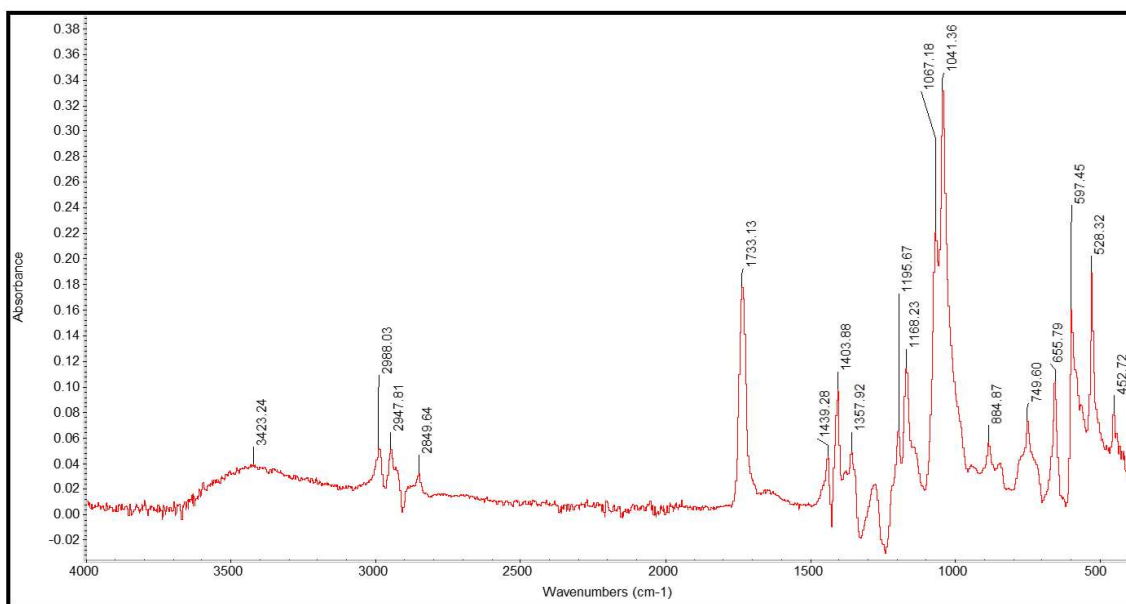
PVC/PVdC 40 g/m²_1°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



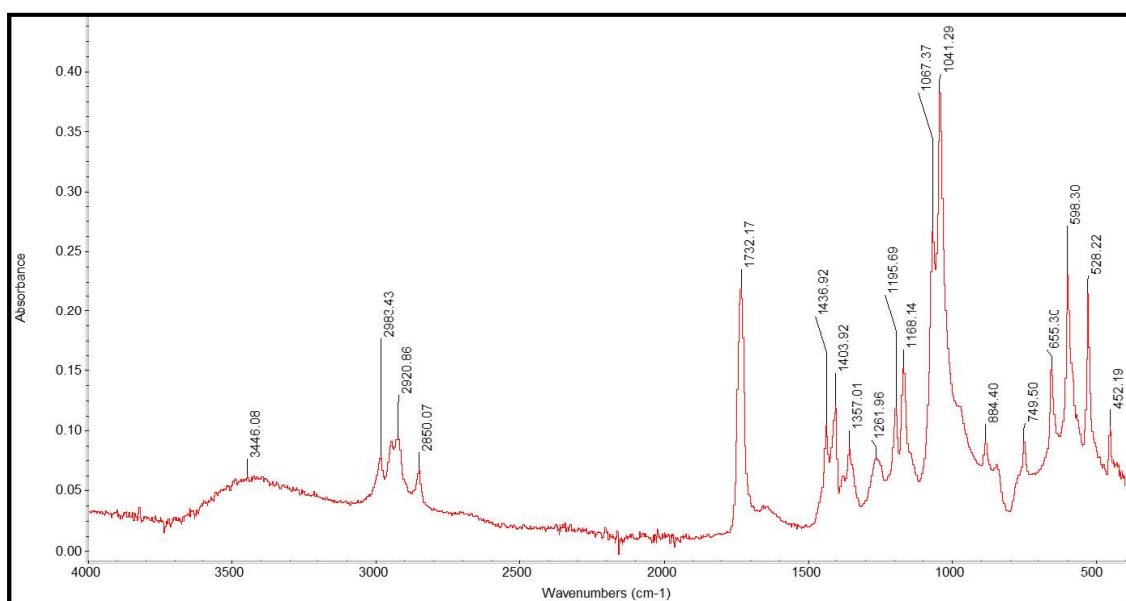
PVC/PVdC 40 g/m²_2°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



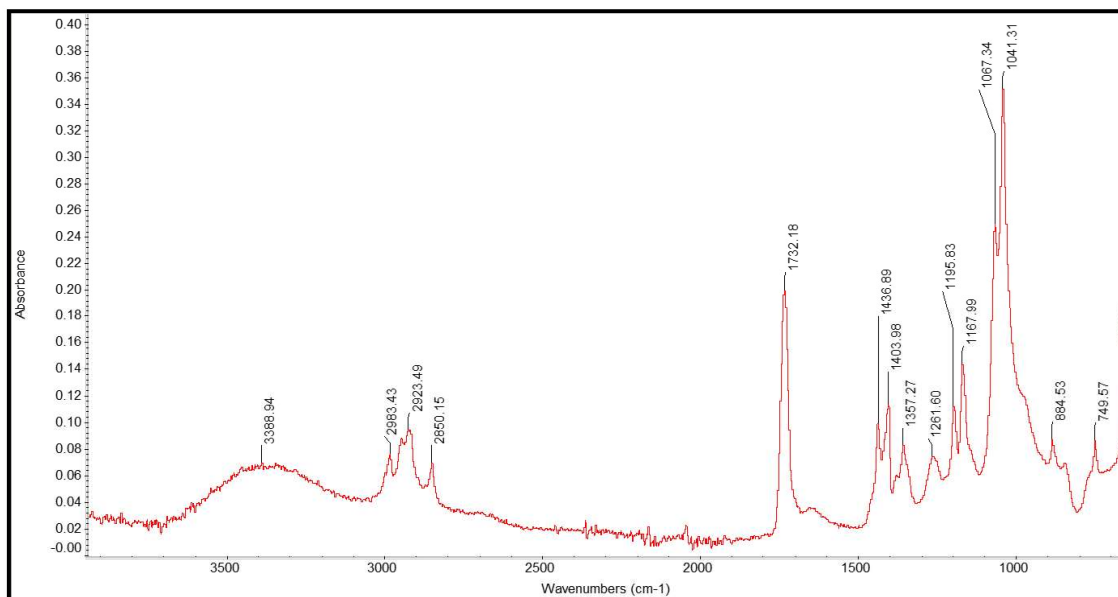
PVC/PVdC 40 g/m²_3°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/PVdC 40 g/m²_1ºLeitura (Lado 2 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

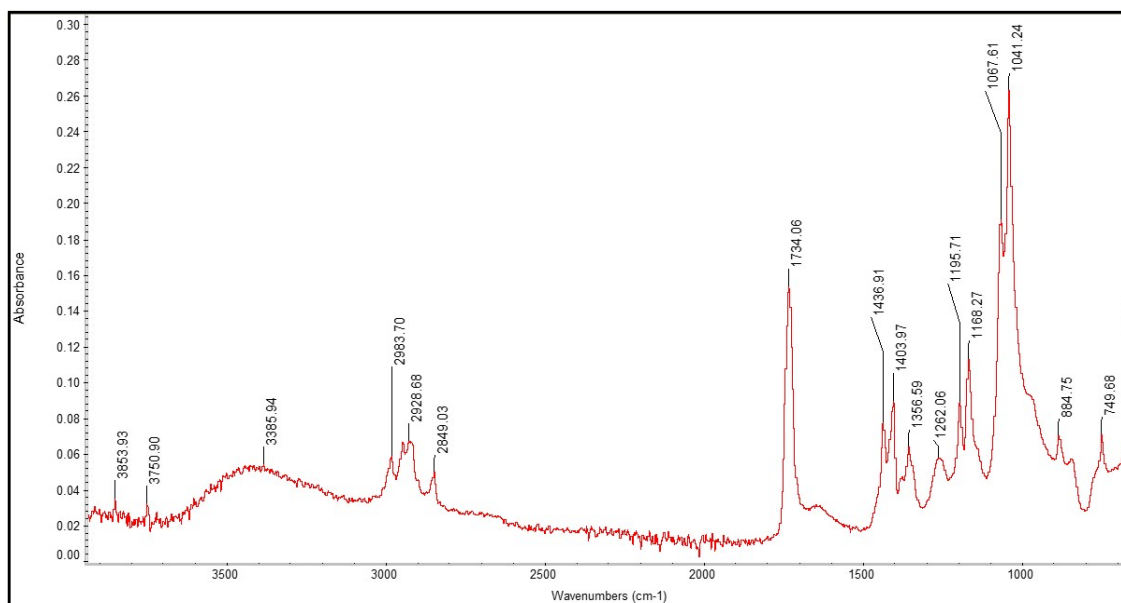


PVC/PVdC 40 g/m²_2ºLeitura (Lado 2 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

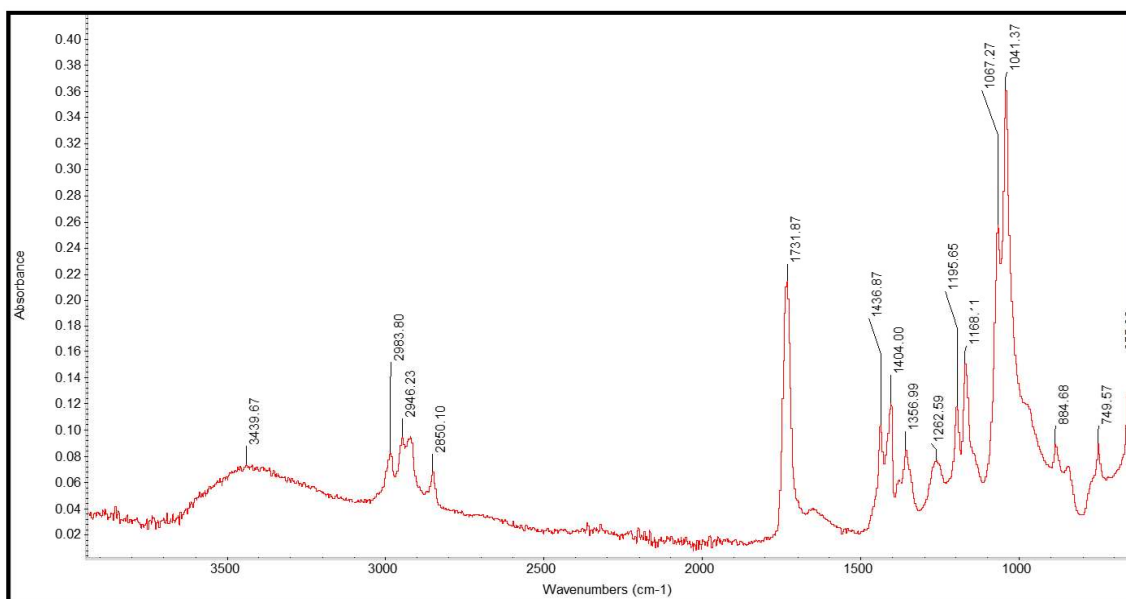


PVC/PVdC 40 g/m²_3°Leitura (Lado 2 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

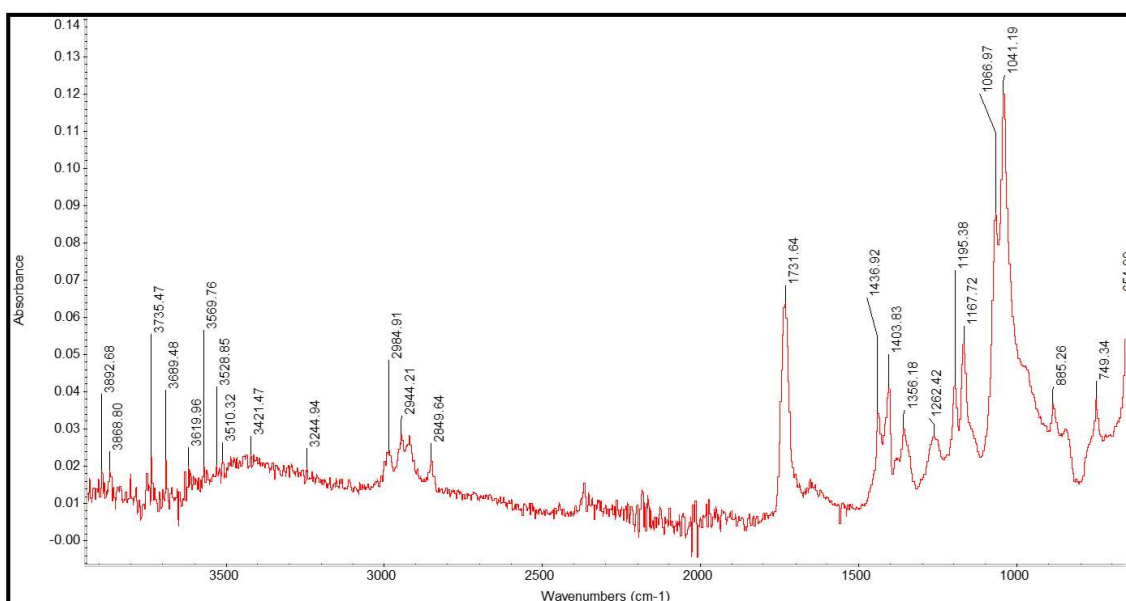
PVC/PVdC 90 g/m²



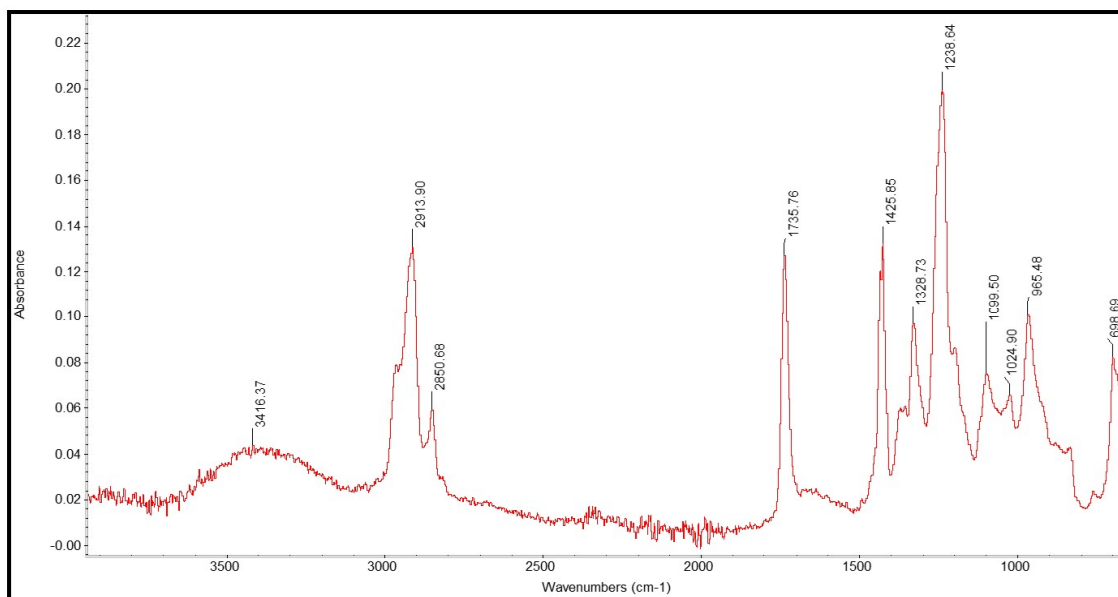
PVC/PVdC 90 g/m²_1°Leitura (Lado 1 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



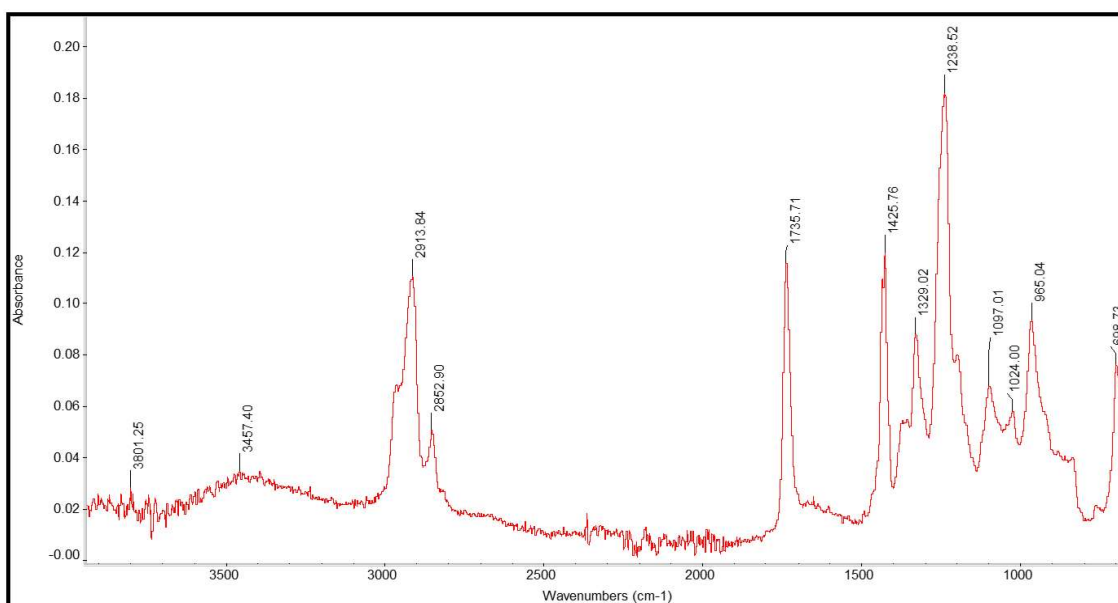
PVC/PVdC 90 g/m²_2°Leitura (Lado 1 - PVdC) *SmartGoldenGate* – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



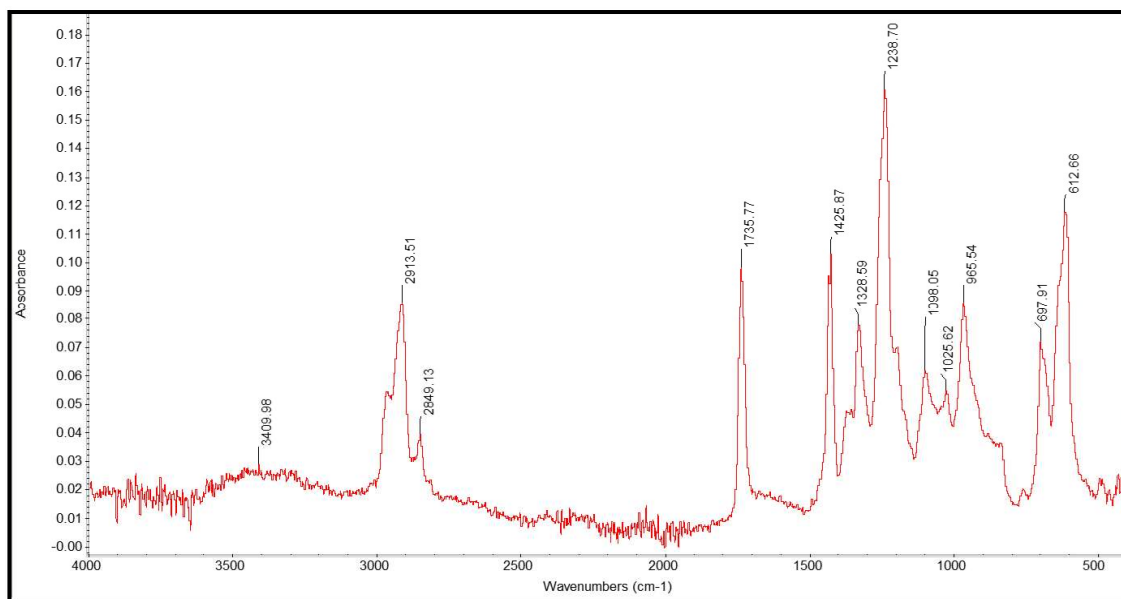
PVC/PVdC 90 g/m²_3°Leitura (Lado 1 - PVdC) *SmartGoldenGate* – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/PVdC 90 g/m²_1ºLeitura (Lado 2 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

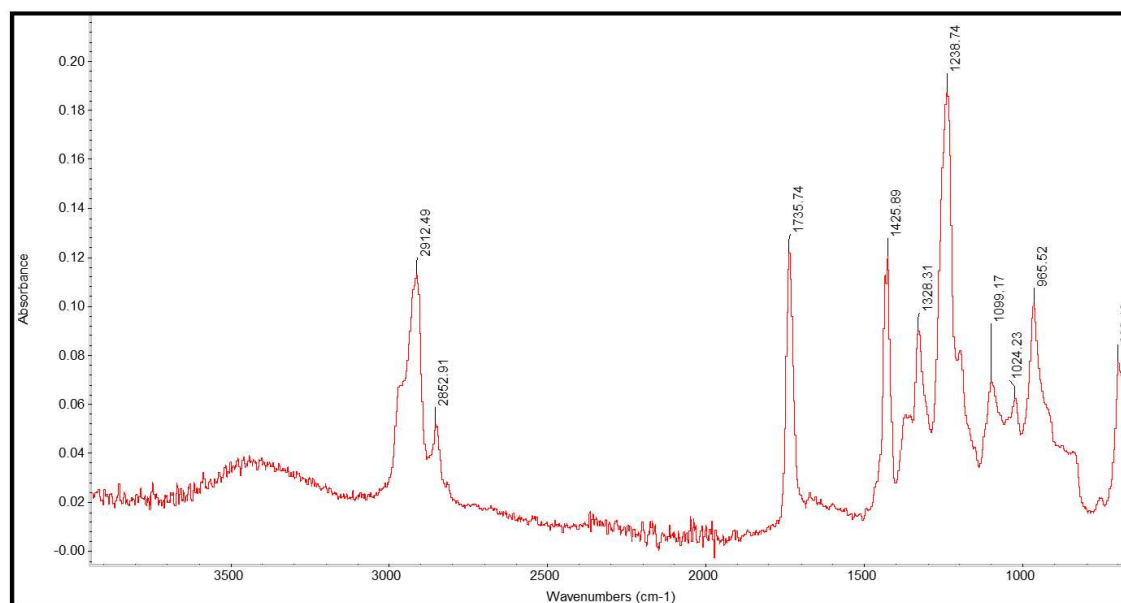


PVC/PVdC 90 g/m²_2ºLeitura (Lado 2 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

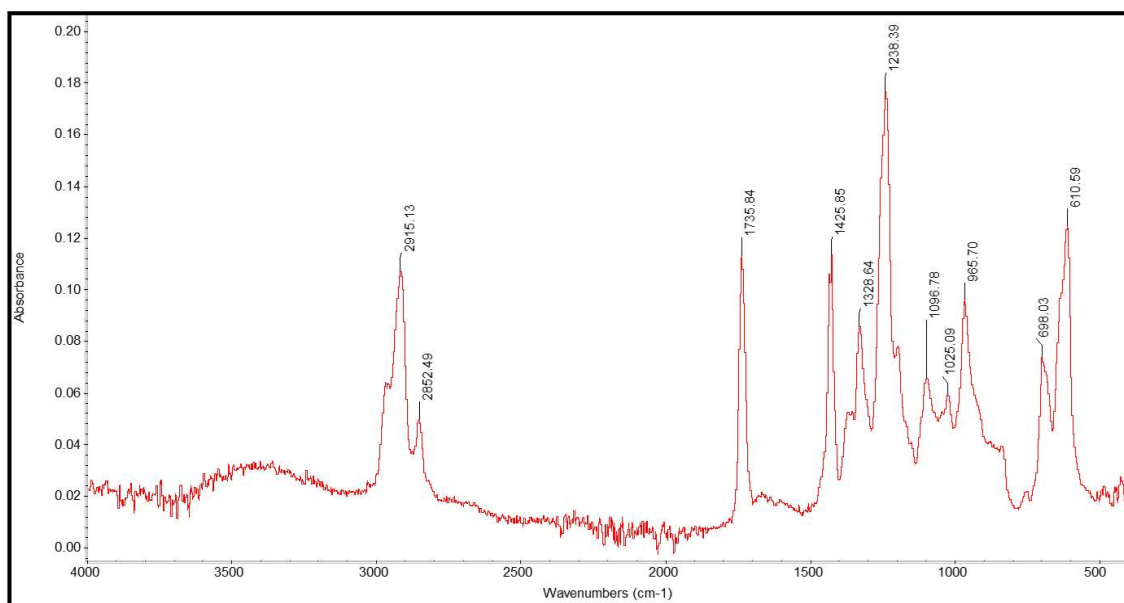


PVC/PVdC 90 g/m²_3°Leitura (Lado 2 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

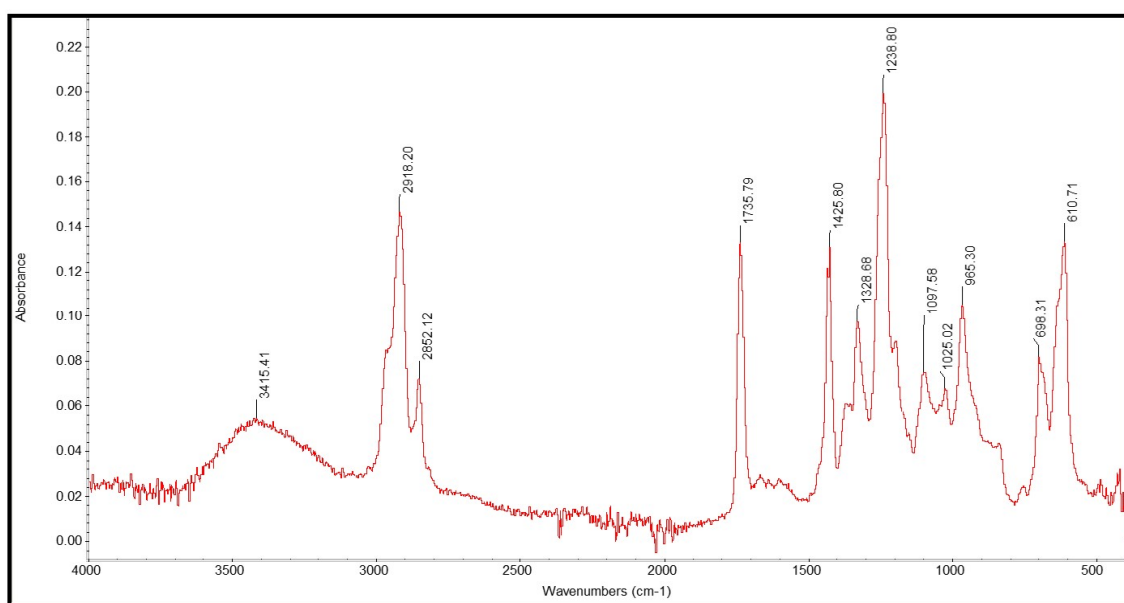
PVC/PE/PVdC



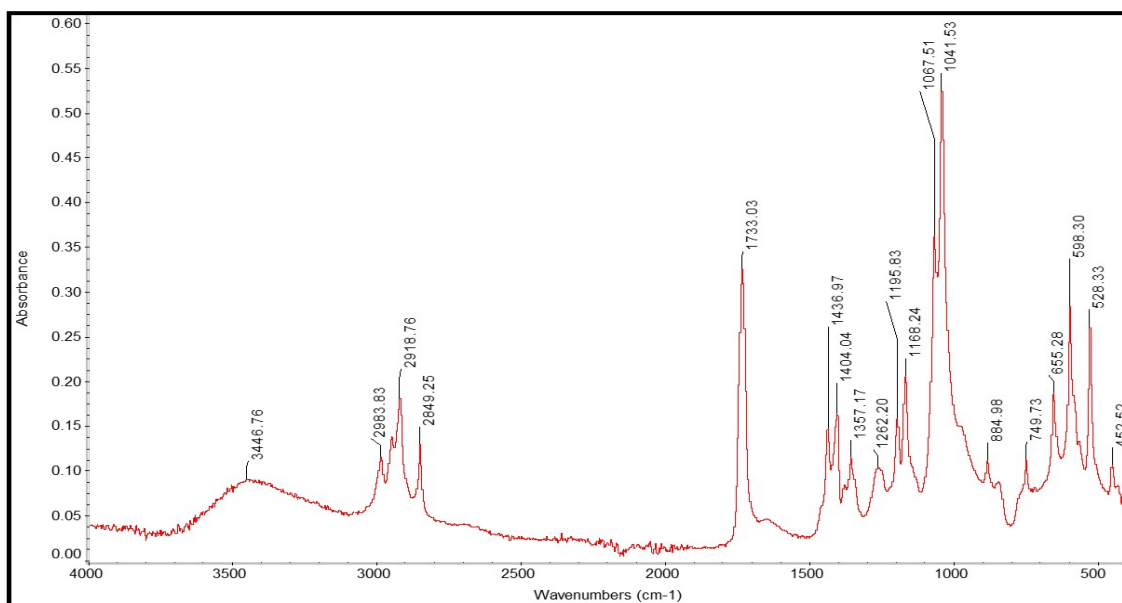
PVC/PE/PVdC_1°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



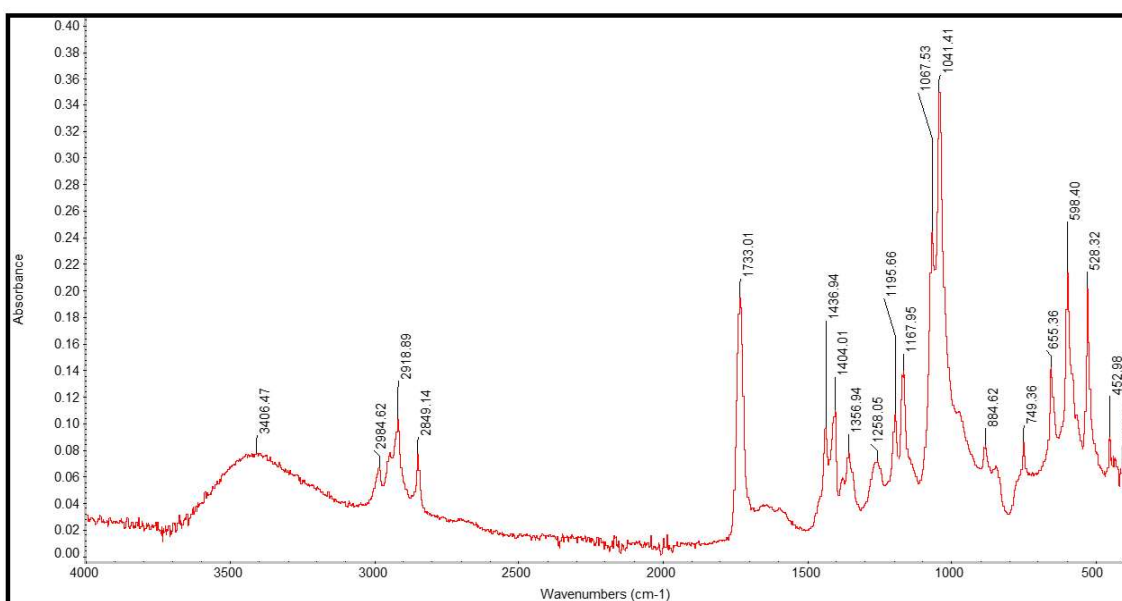
PVC/PE/PVdC_2°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



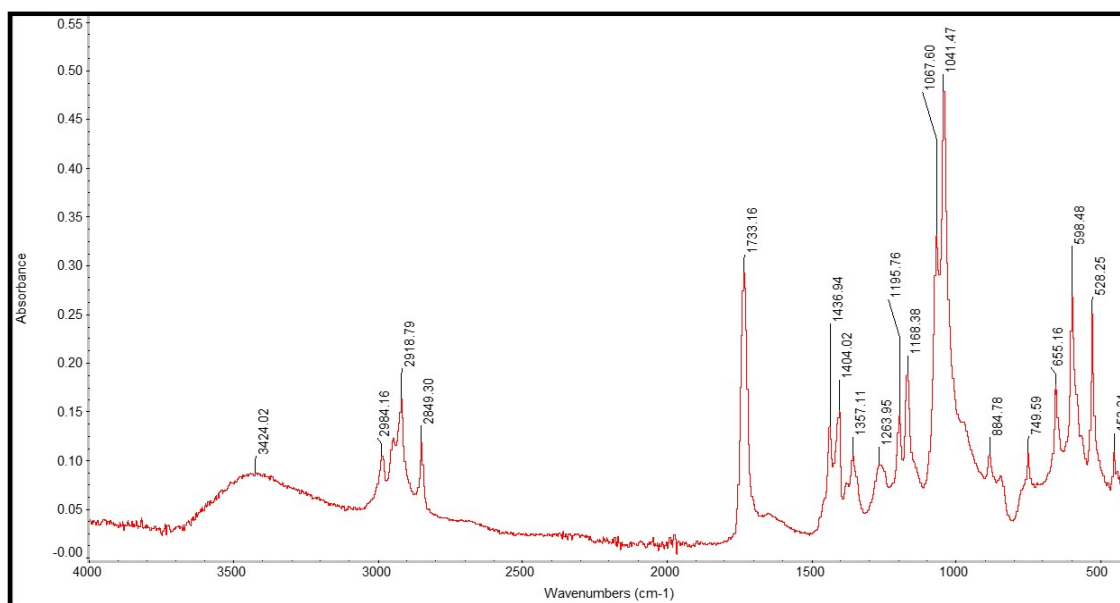
PVC/PE/PVdC_3°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/PE/PVdC_1°Leitura (Lado 2 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

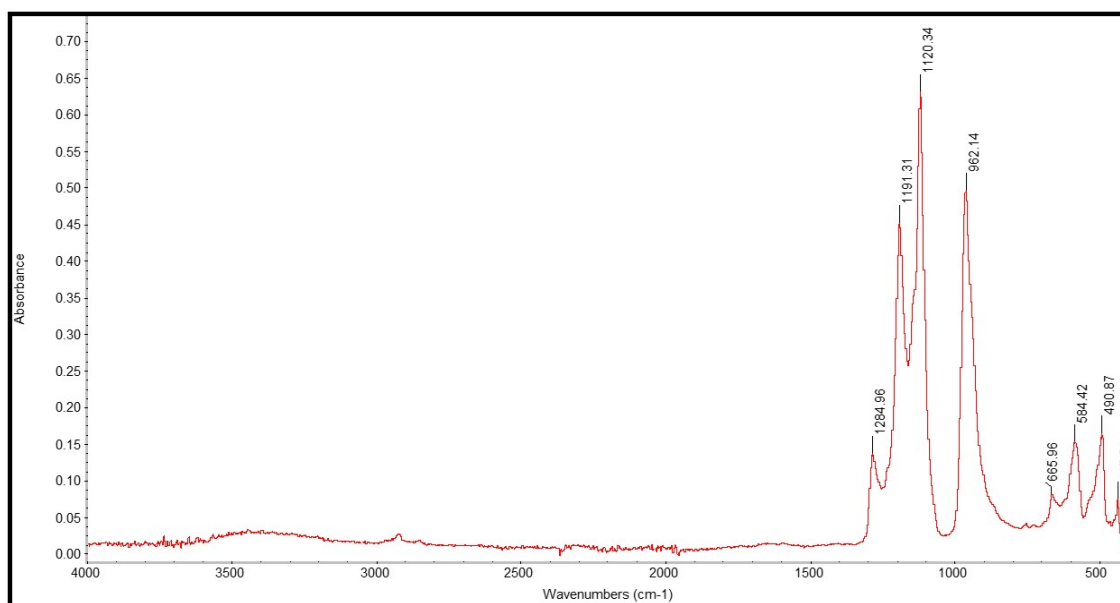


PVC/PE/PVdC_2°Leitura (Lado 2 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

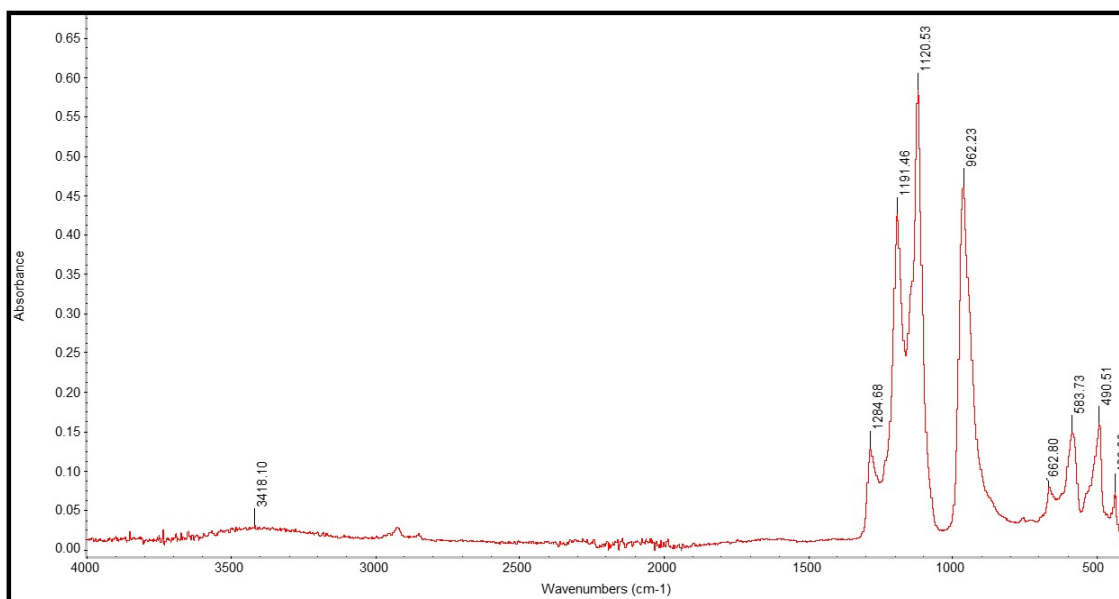


PVC/PE/PVdC_3°Leitura (Lado 2 - PVdC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

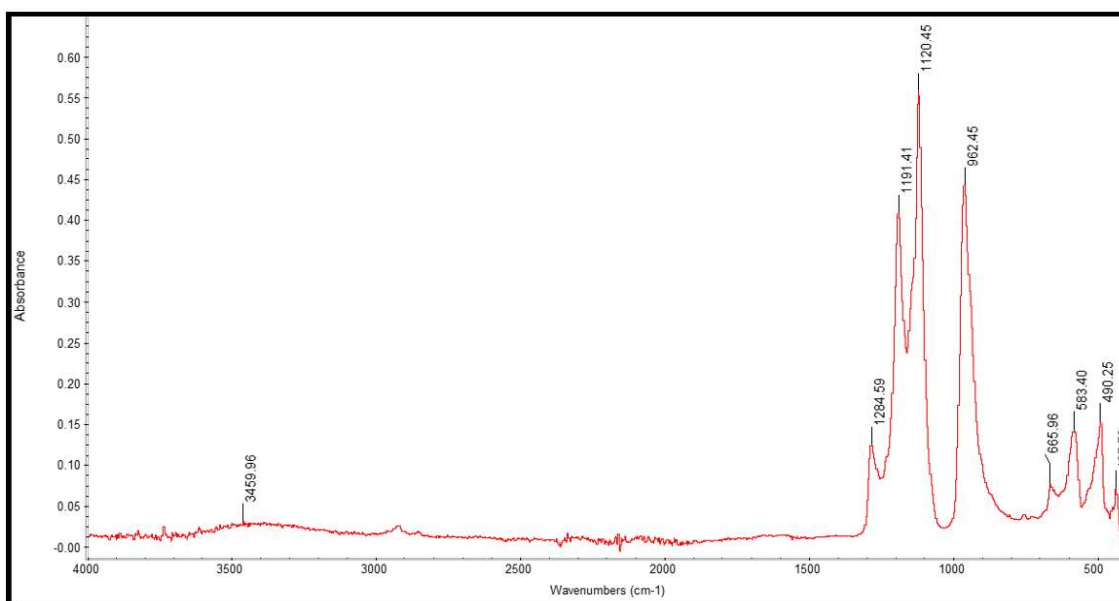
ACLAR



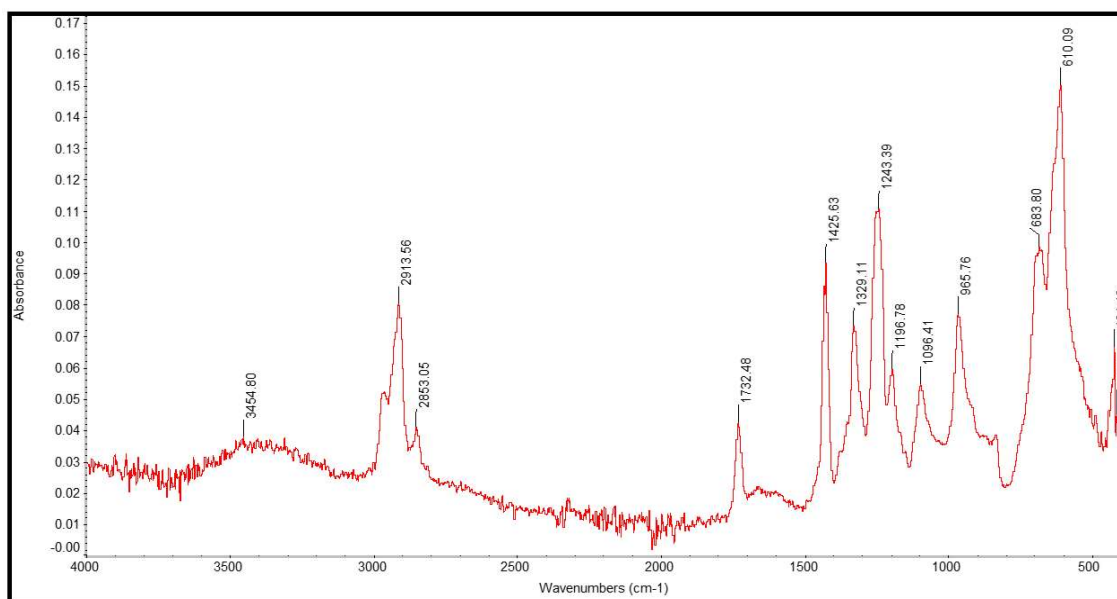
PVC/ACLAR_1°Leitura (Lado 1 - PVC) SmartGoldenGate – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



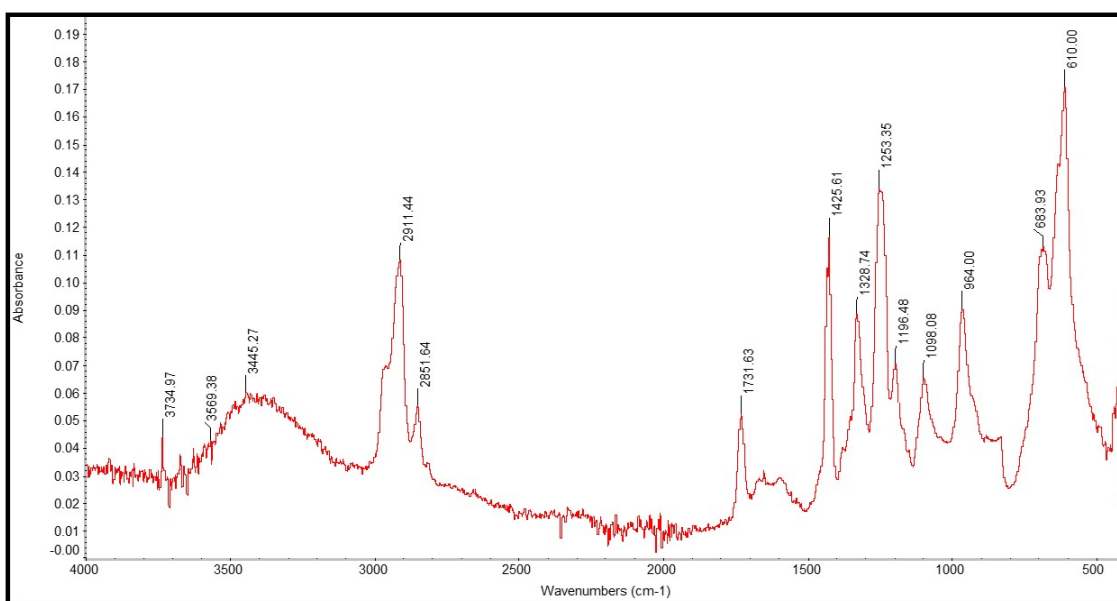
PVC/ACLAR_2°Leitura (Lado 1 - ACLAR) *SmartGoldenGate* – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



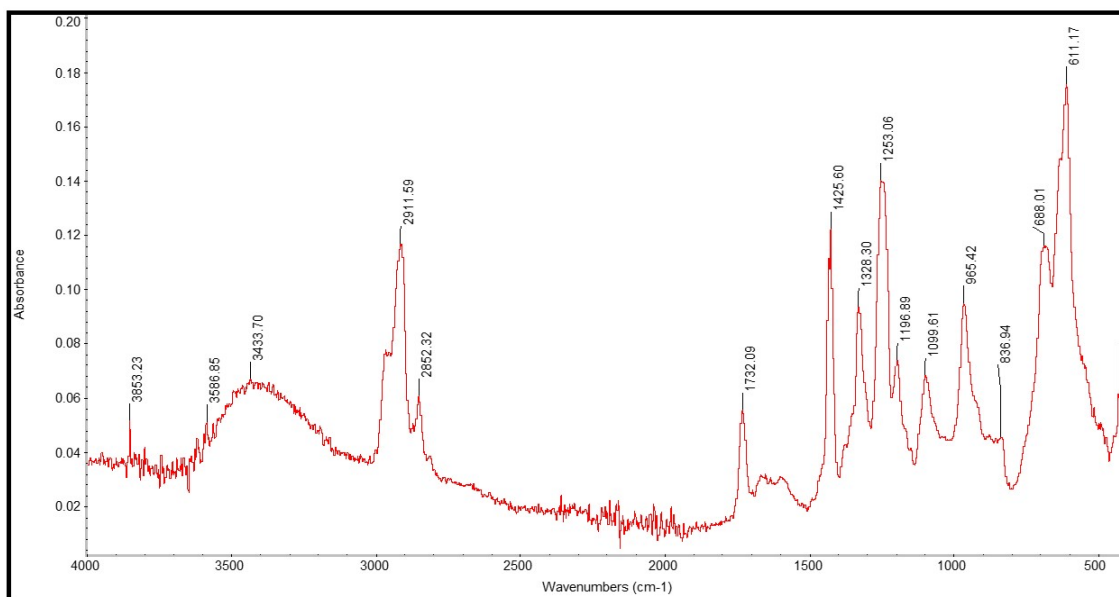
PVC/ACLAR_3°Leitura (Lado 1 - ACLAR) *SmartGoldenGate* – Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/ACLAR_1°Leitura (Lado 2 - PVC) SmartGoldenGate - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



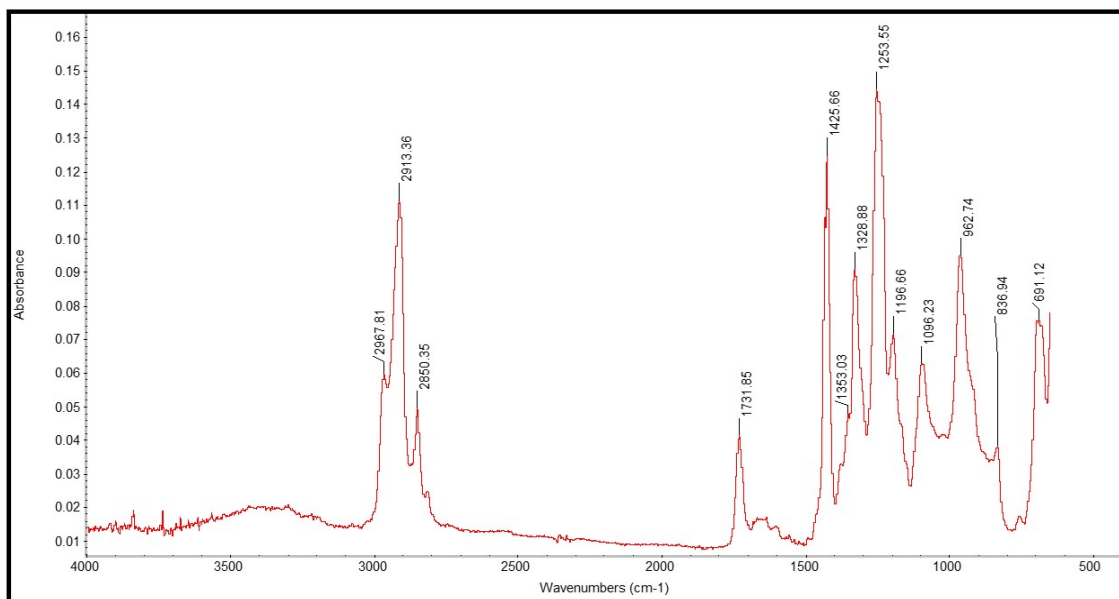
PVC/ACLAR_2°Leitura (Lado 2 - PVC) SmartGoldenGate - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



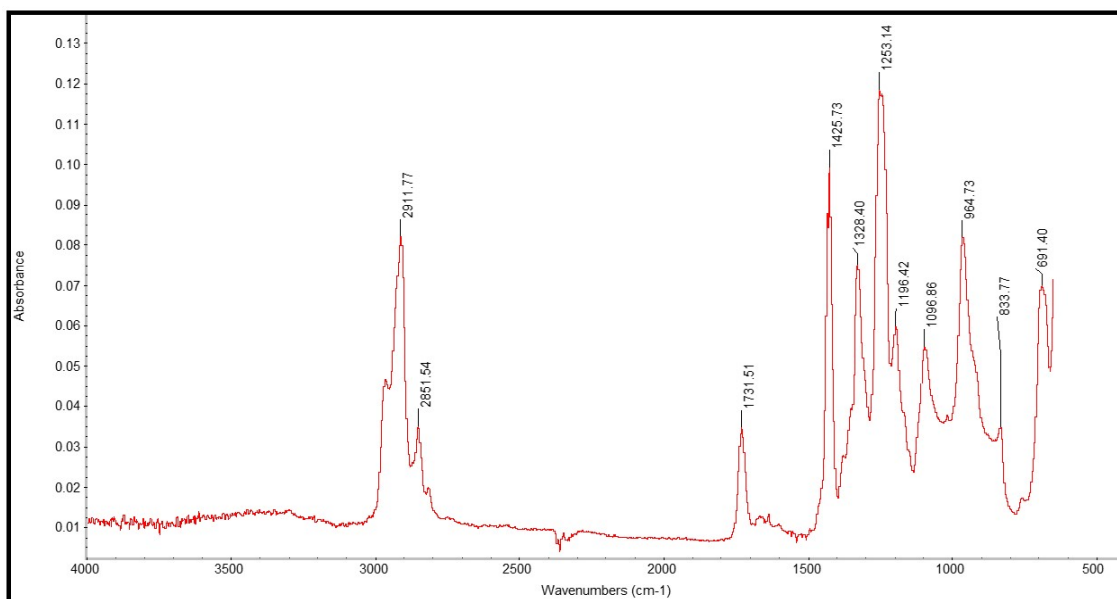
PVC/ACLAR_3°Leitura (Lado 2 - PVC) SmartGoldenGate - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

Módulo SmartiTR

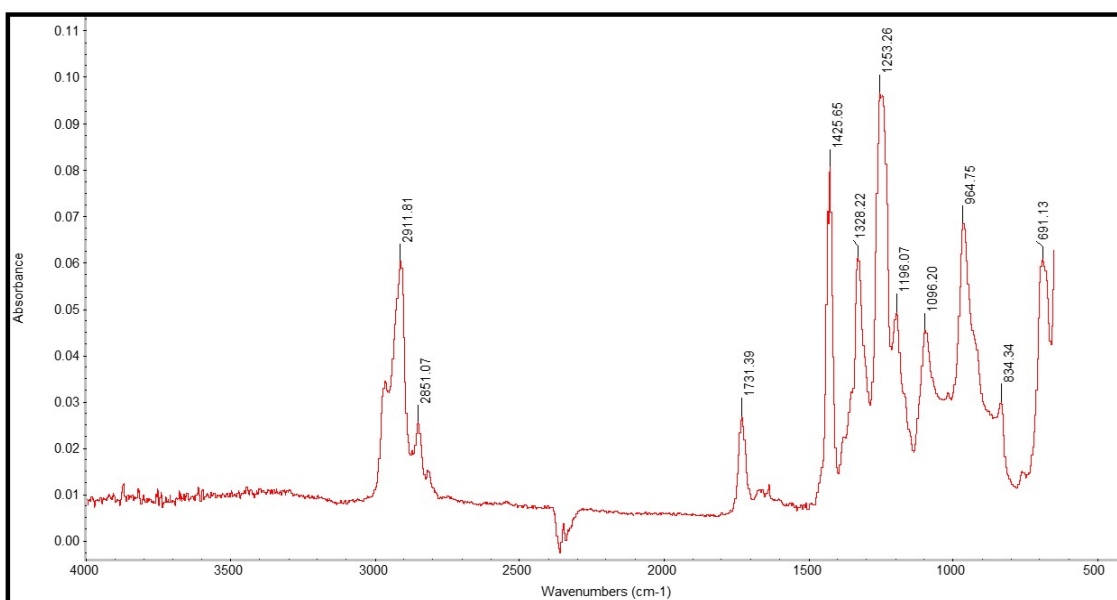
PVC



PVC_1°Leitura SmartiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

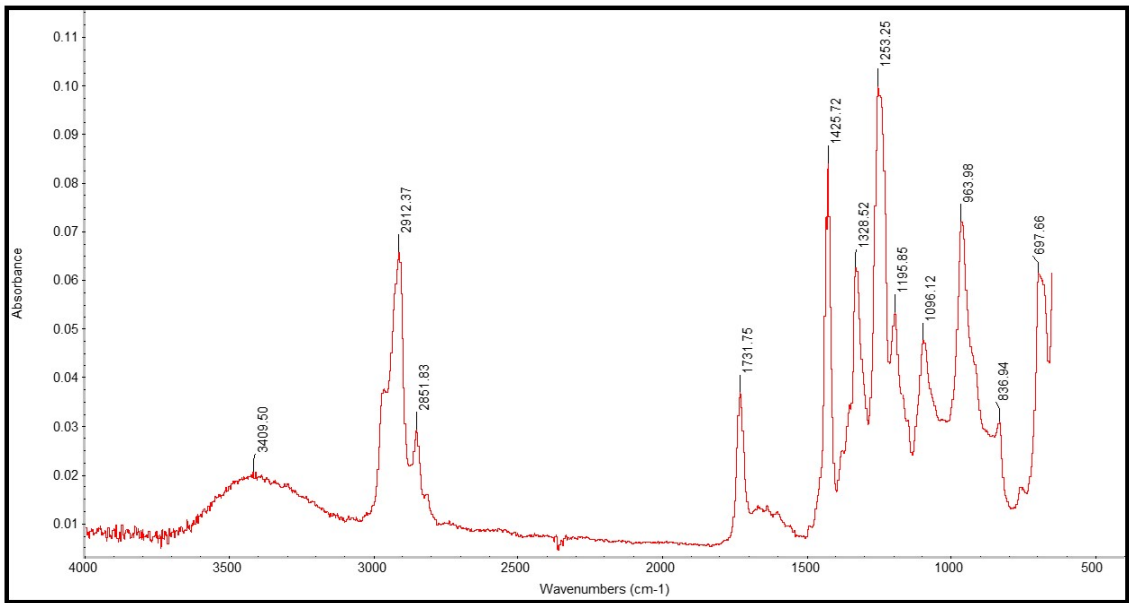


PVC_2°Leitura SmartiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

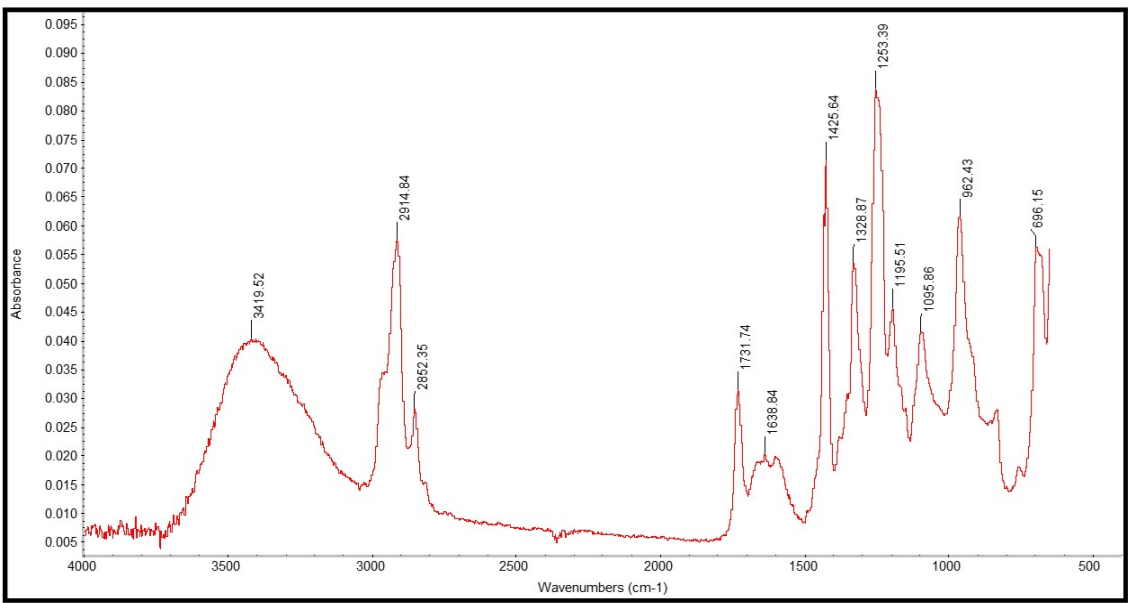


PVC_3°Leitura SMARTiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

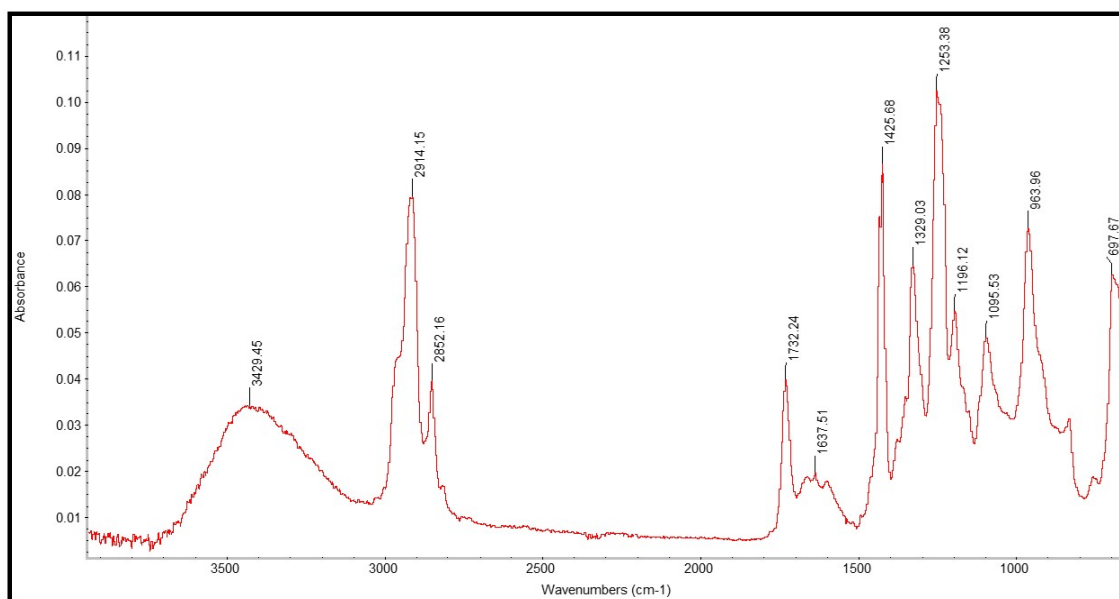
PVC/PVdC 40 g/m2



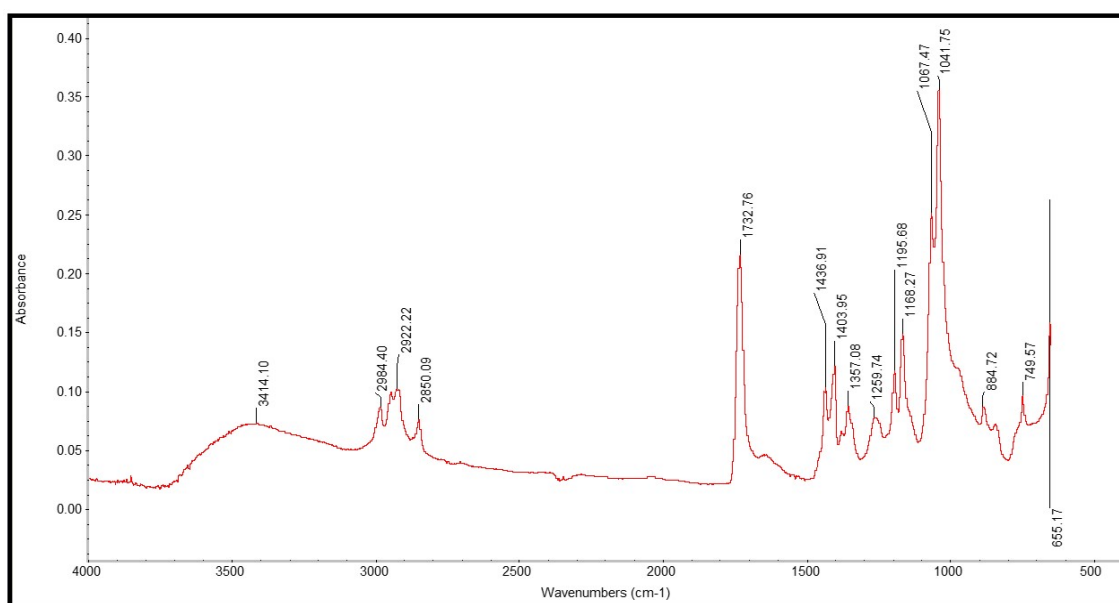
PVC-PVdC 40 g/m²_1°Leitura (Lado 1 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



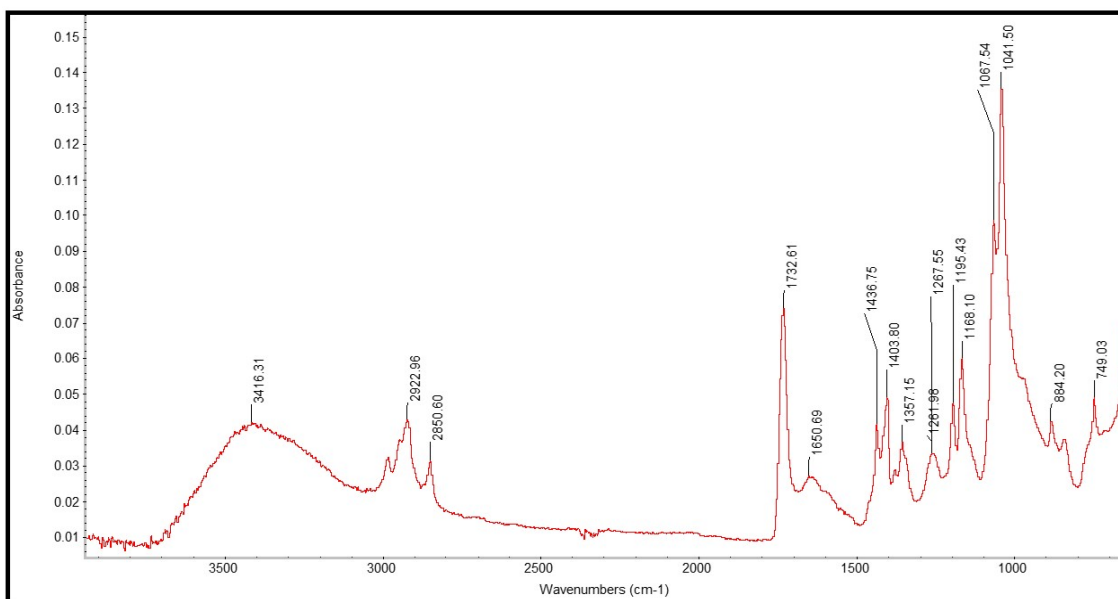
PVC-PVdC 40 g/m²_2°Leitura (Lado 1 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



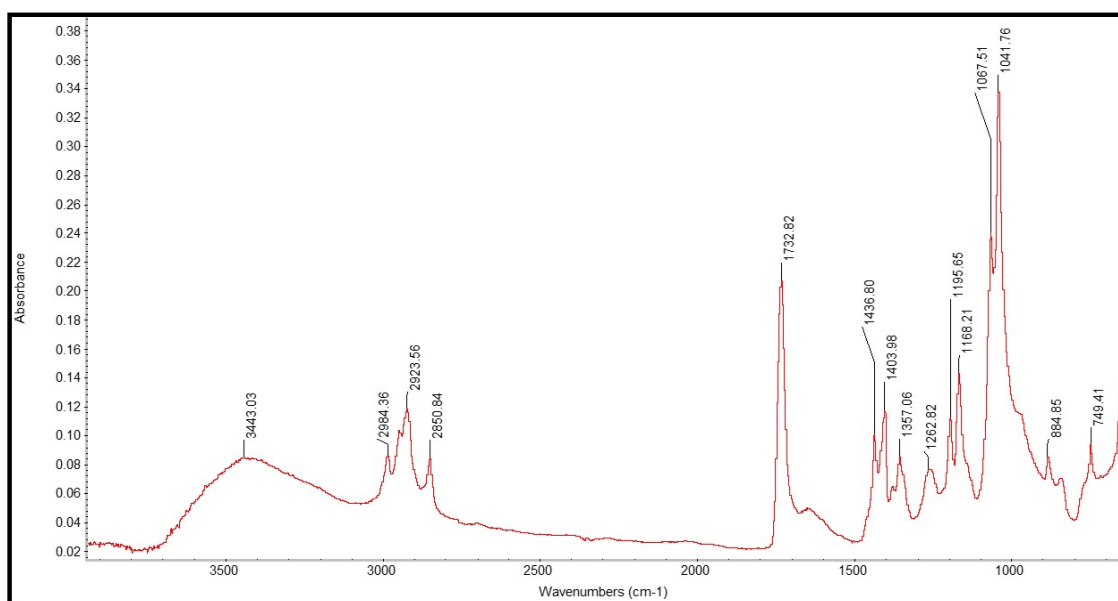
PVC/PVdC 40 g/m²_3°Leitura (Lado 1 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/PVdC 40 g/m²_1°Leitura (Lado 2 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

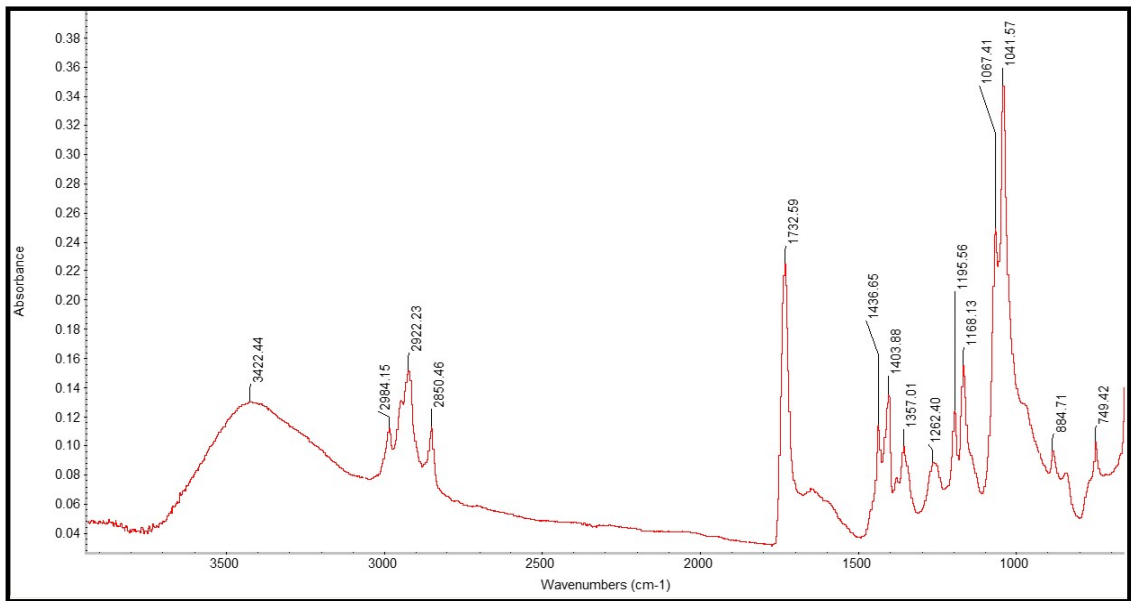


PVC/PVdC 40 g/m²_2°Leitura (Lado 2 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

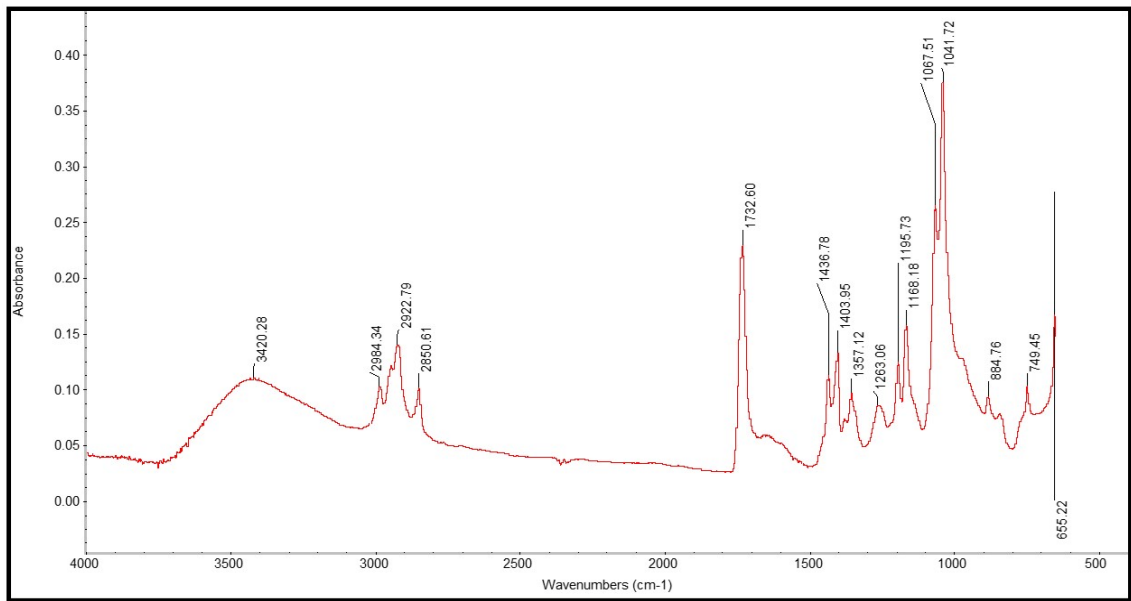


PVC/PVdC 40 g/m²_3°Leitura (Lado 2 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

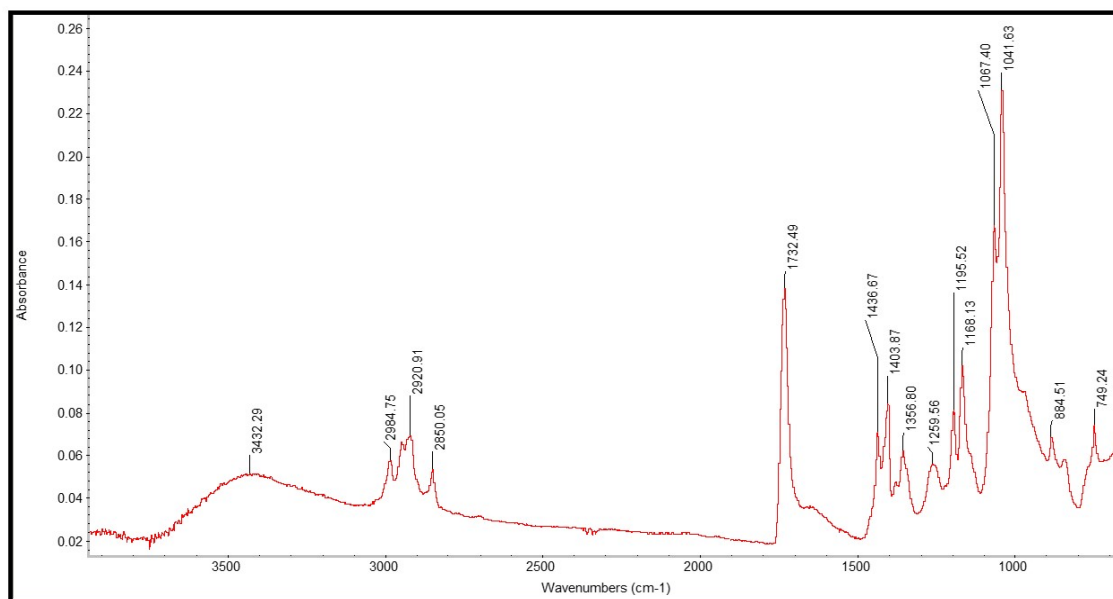
PVC/PVdC 90 g/m²



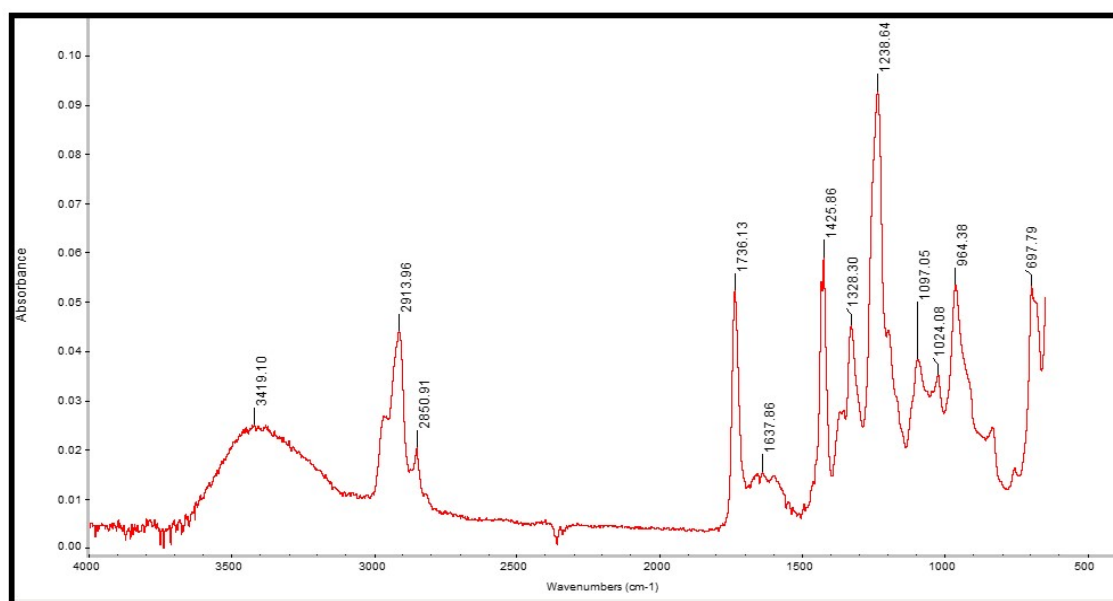
PVC/PVdC 90 g/m²_1ºLeitura (Lado 1 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



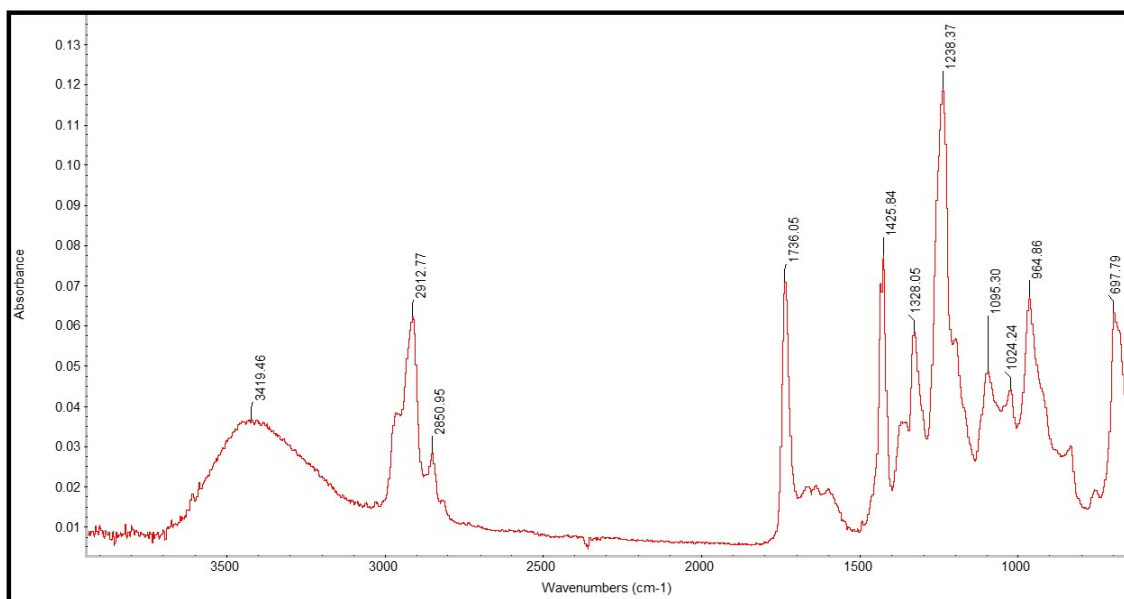
PVC/PVdC 90 g/m²_2ºLeitura (Lado 1 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



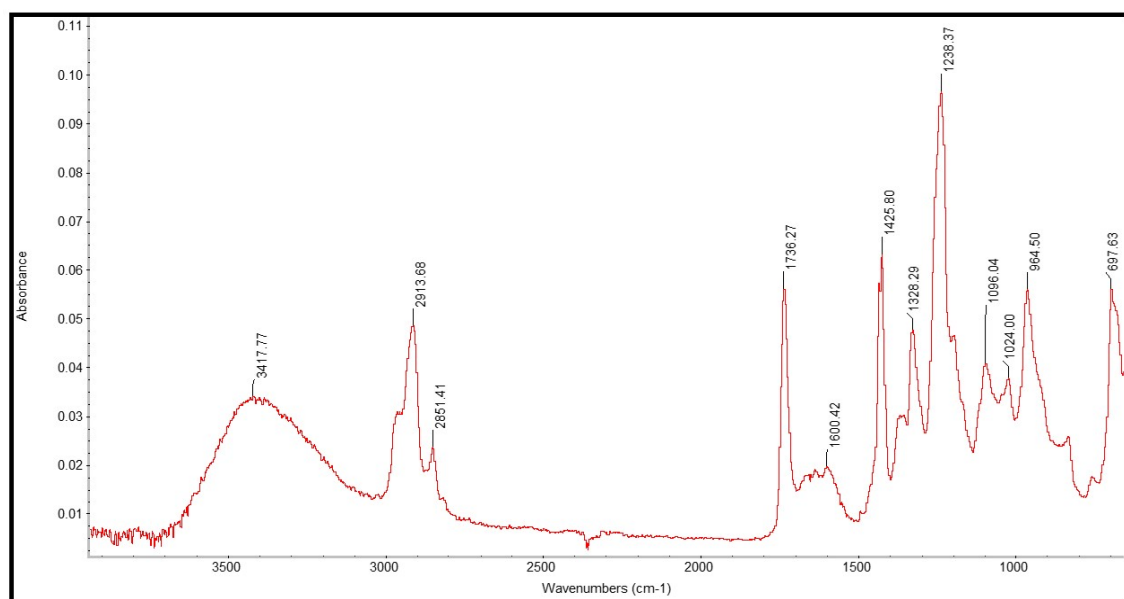
PVC/PVdC 90 g/m²_3°Leitura (Lado 1 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/PVdC 90 g/m²_1°Leitura (Lado 2 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

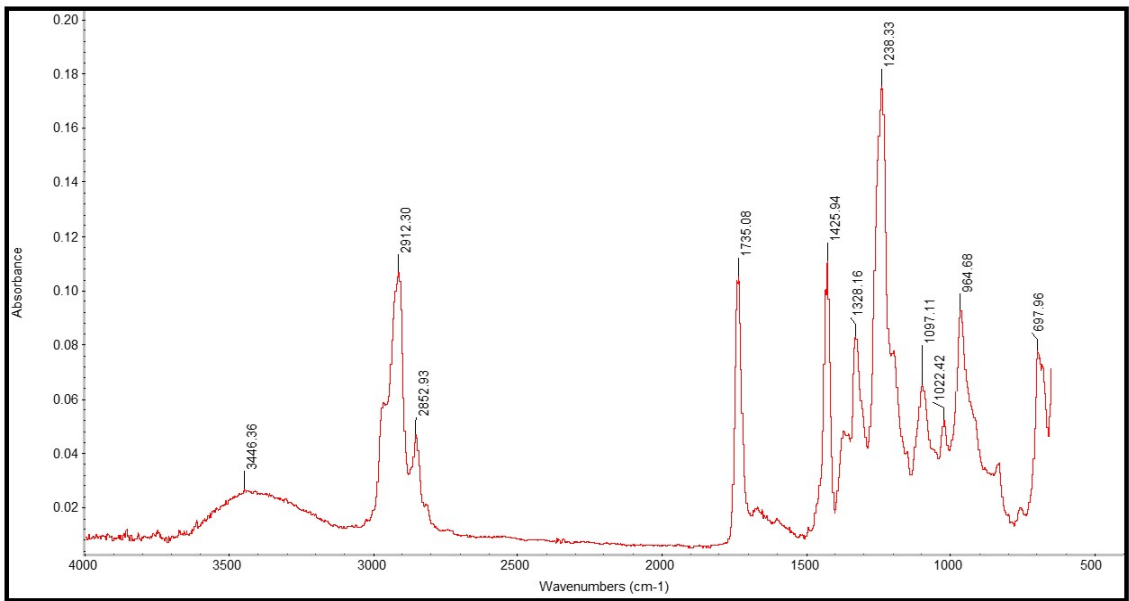


PVC/PVdC 90 g/m²_2°Leitura (Lado 2 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

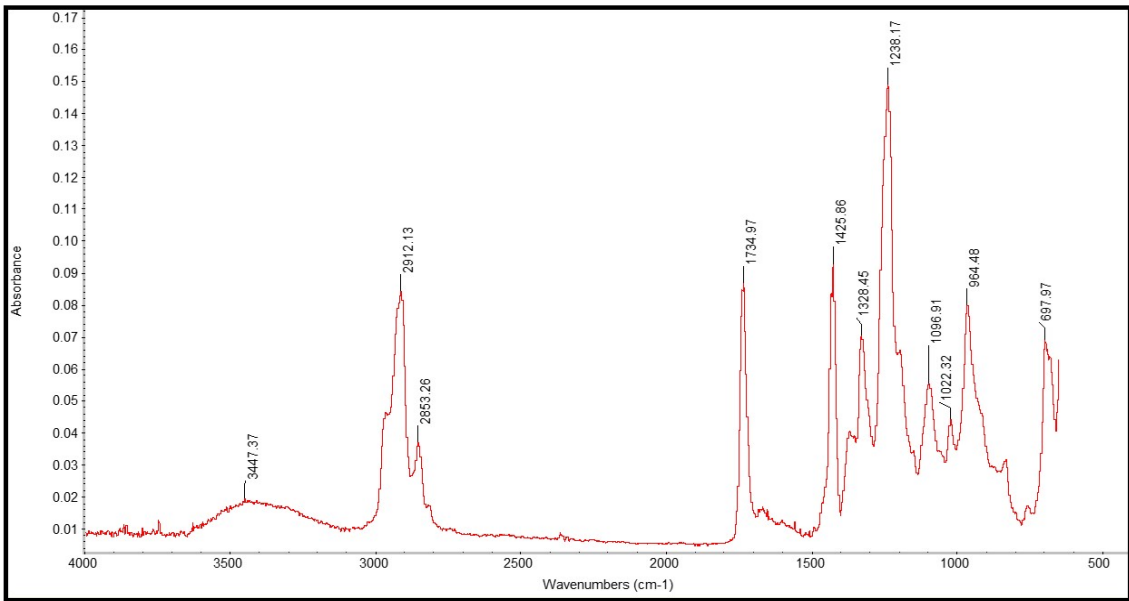


PVC/PVdC 90 g/m²_3°Leitura (Lado 2 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

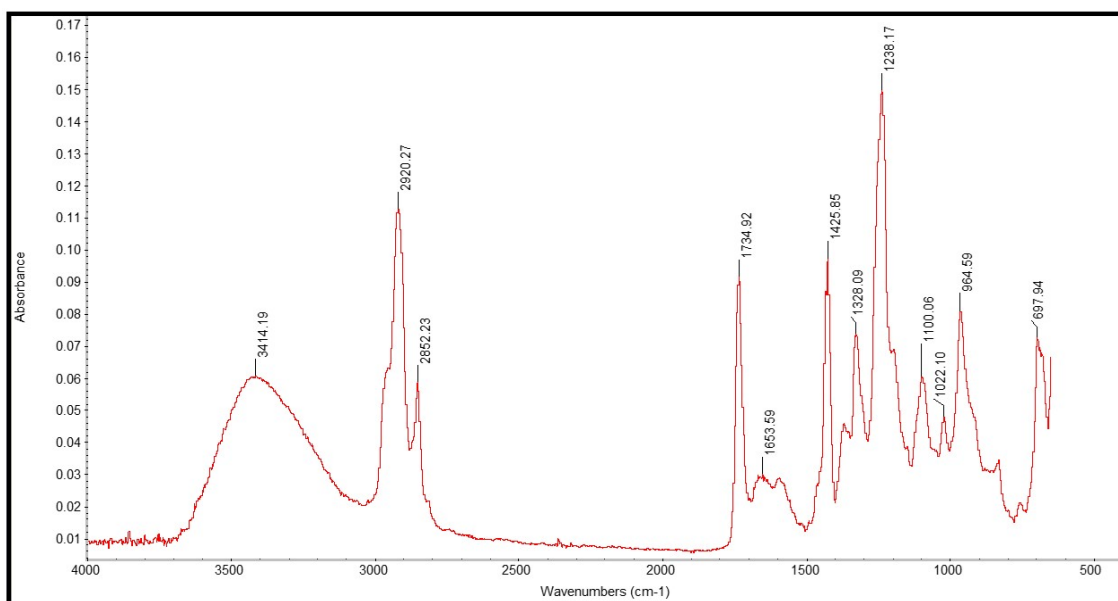
PVC/PE/PVdC



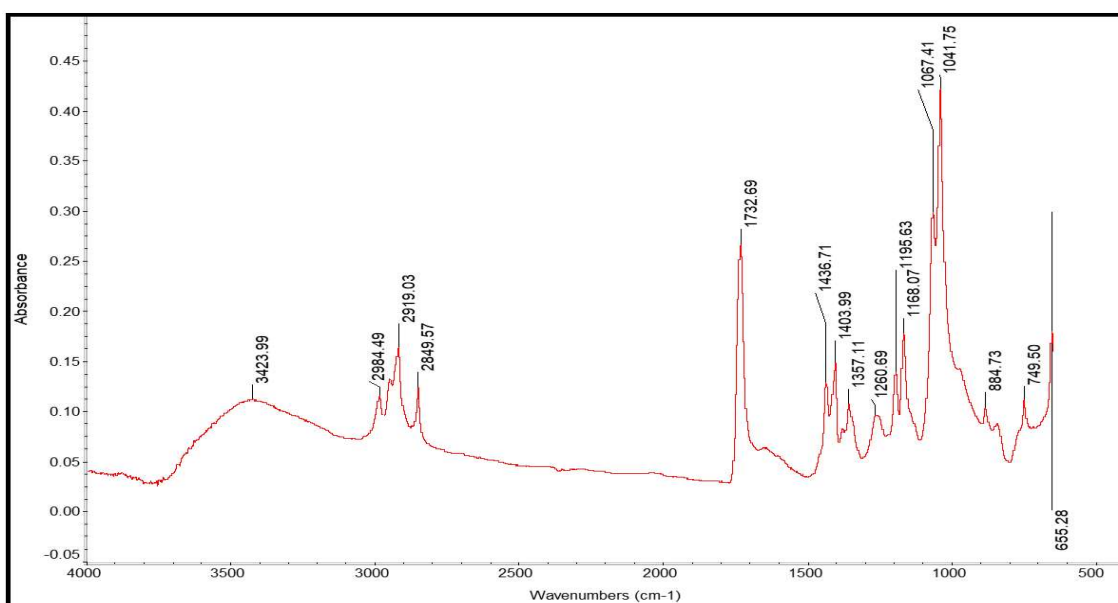
PVC/PE/PVdC_1°Leitura (Lado 1 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



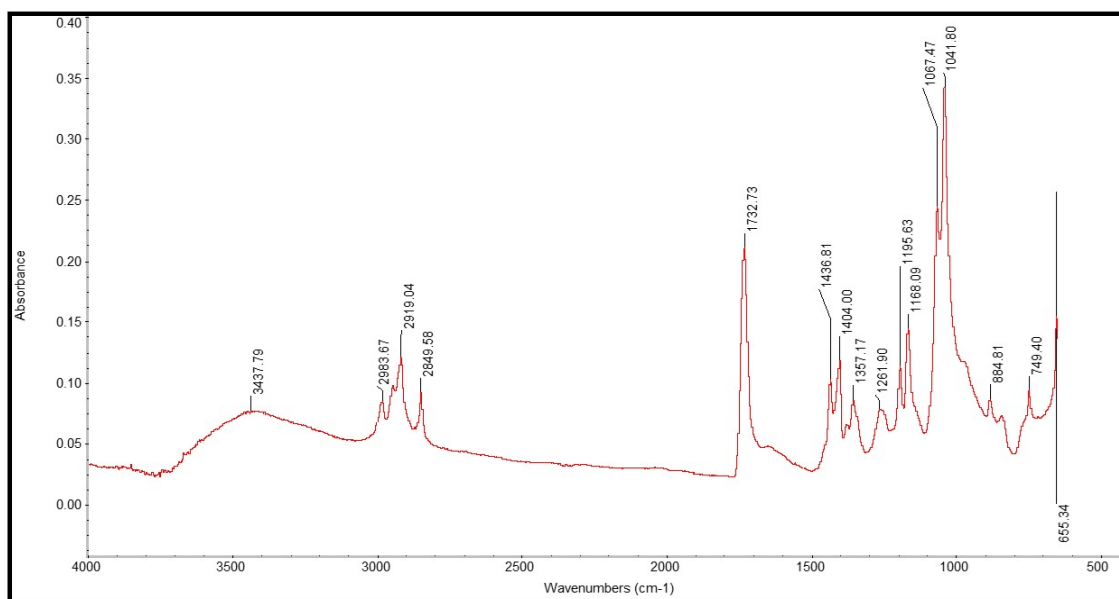
PVC/PE/PVdC_2°Leitura (Lado 1 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



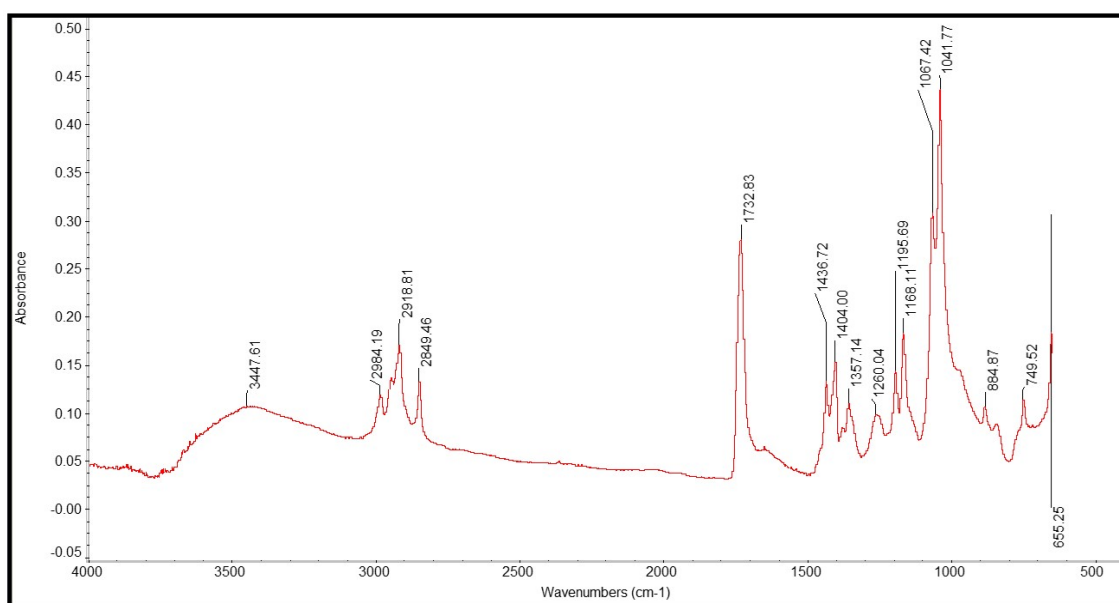
PVC/PE/PVdC_3°Leitura(Lado 1 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



PVC/PE/PVdC_1°Leitura (Lado 2 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

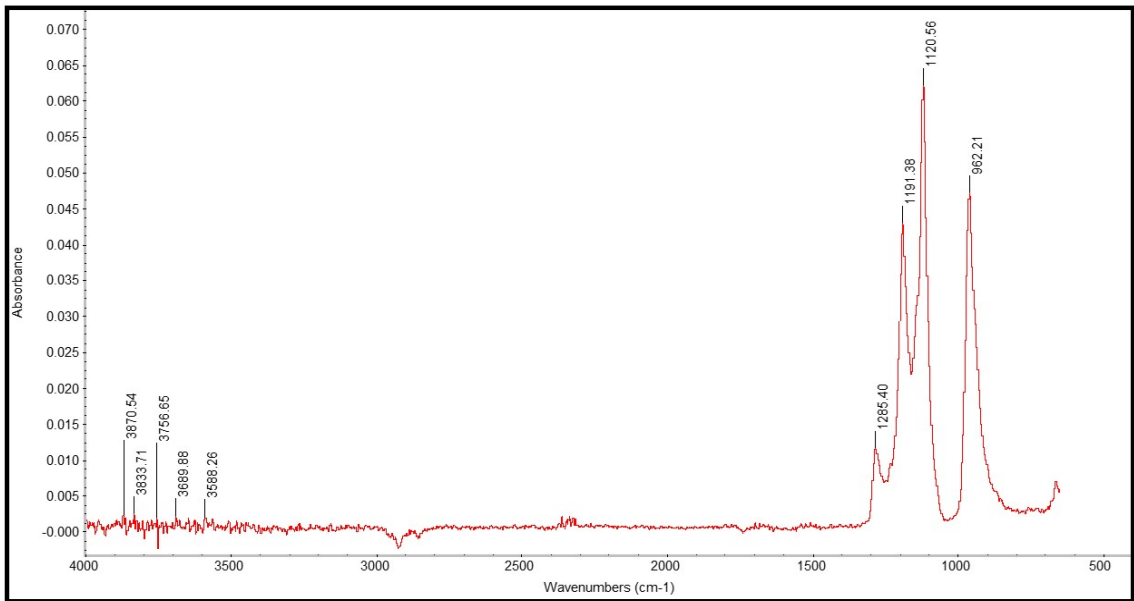


PVC/PE/ PVdC_2°Leitura (Lado 2 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

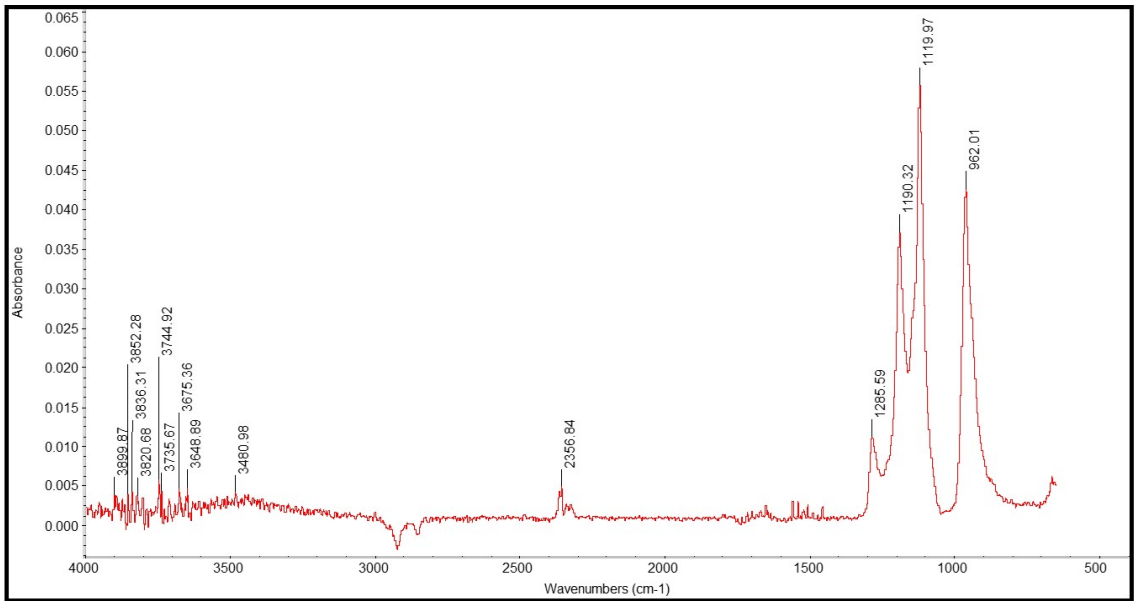


PVC/PE/ PVdC_3°Leitura (Lado 2 - PVdC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

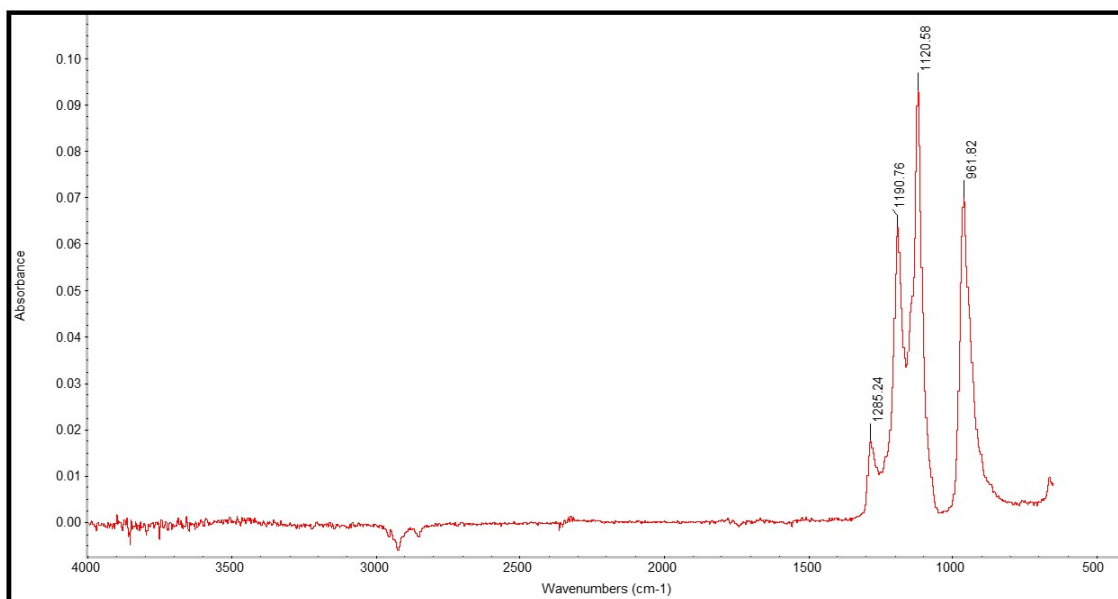
PVC/ACLAR



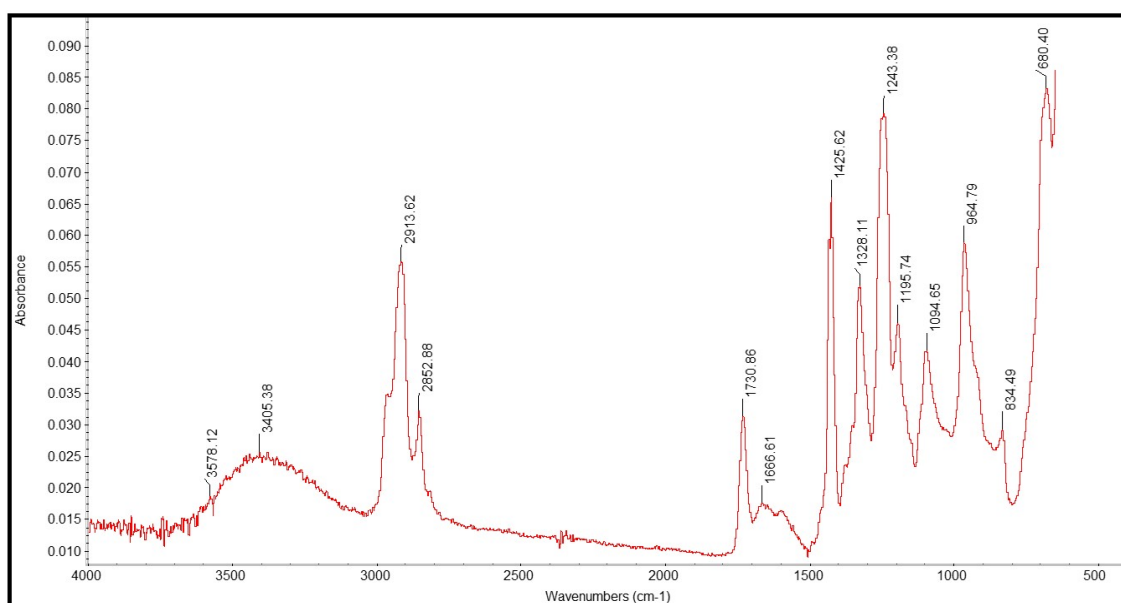
ACLAR_1°Leitura (Lado 1 - ACLAR) SmartiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



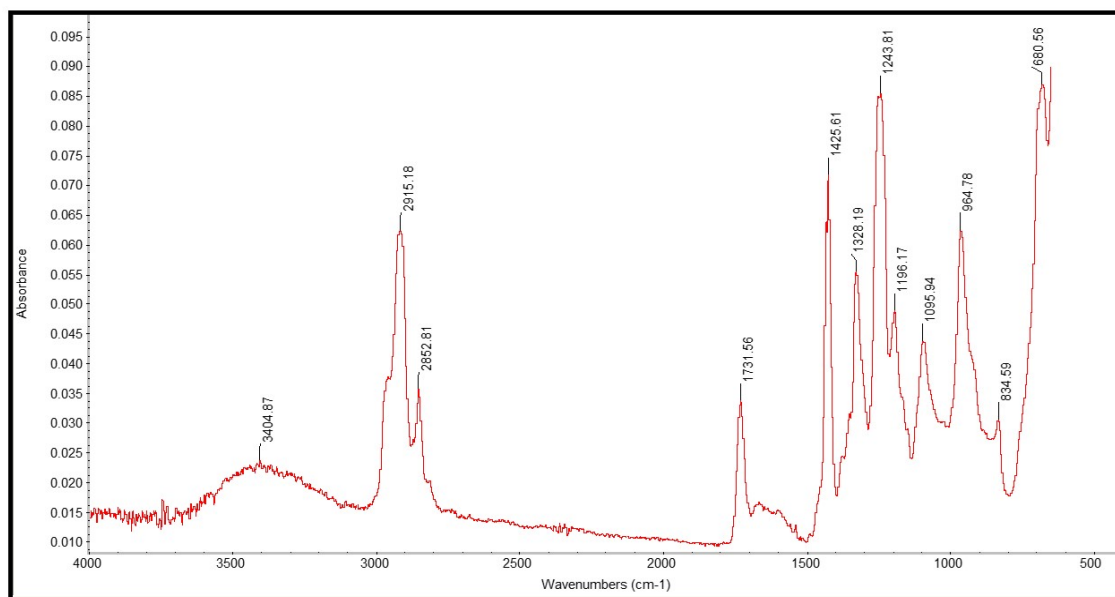
ACLAR_2°Leitura (Lado 1 - ACLAR) SmartiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



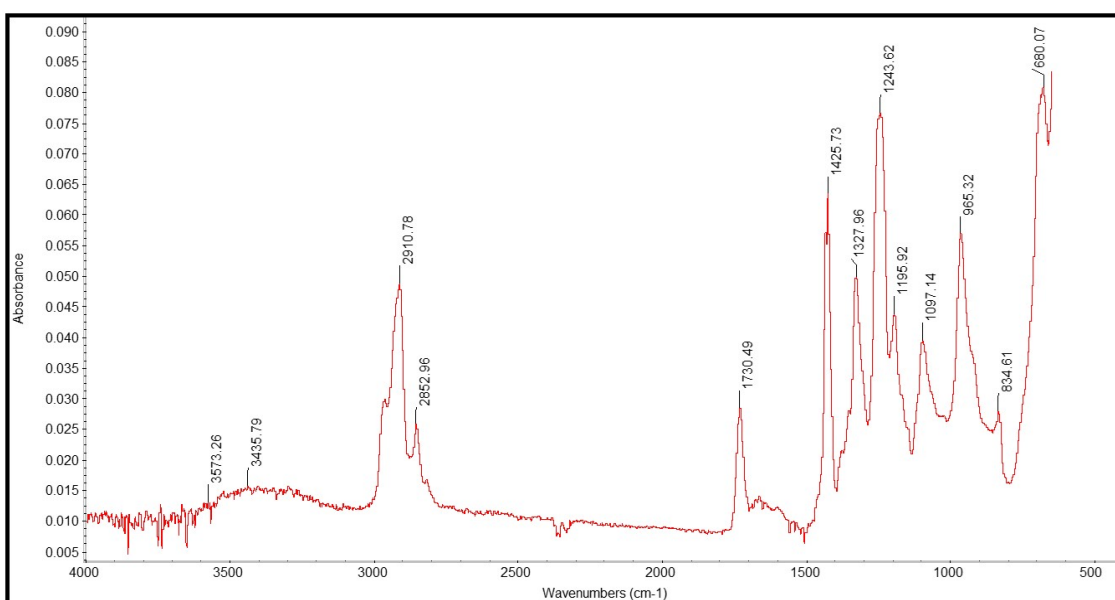
ACLAR_3°Leitura (Lado 1 - ACLAR) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



ACLAR_1°Leitura (Lado 2 - PVC) *SmartiTR* - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



ACLAR_2°Leitura (Lado 2 - PVC) SmartiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).



ACLAR_3°Leitura (Lado 2 - PVC) SmartiTR - Absorbância x Número de onda (cm⁻¹).

Anexo 1 – Certificados TG e DSC

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1712272/CA

Mettler-Toledo Ind. e Com. Ltda.
Serviços

Endereço: Avenida Tamboré, 418 - Tamboré
Tel: (+55 11) 4166-7400
Fax: (+55 11) 4166-7401
E-mail: servicebr@mt.com

Laudo de Conformidade Técnica

Termoanalísadores

Identificação do Laudo

Certificado Número: MAT17287047	Data da Verificação: 18/05/2017	Ordem de Serviço: 4010731
-------------------------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------

Dados do Cliente

Empresa: Fundação Oswaldo Cruz
Endereço: Av. Comandante Guarany, 447 - Rio de Janeiro - RJ

Dados do Equipamento

Modelo: TGA/DSC3+	Fabricante: METTLER-TOLEDO
Número de série: B707711410	Identificação: TGA 03

Padrões Utilizados

Identificação	Lote	Validade
Indium	WE 4649	Maio 2019
Aluminium	1501	Outubro 2021

Medições Efetuadas:

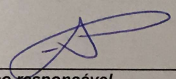
Padrão Utilizado	Antes do Ajuste:	Após Ajuste:	Tolerância:
Indium 156,6 °C	N/A	156,12 °C	± 1,5 °C
Fluxo de Calor 28,5 J/g	N/A	28,10 J/g	± 4 J/g
Aluminium 660,3 °C	N/A	660,33 °C	± 2,5 °C
Fluxo de Calor 397,0 J/g	N/A	388,30 J/g	± 79 J/g


Conclusão

O equipamento encontra-se em condições normais de operação.

Observações

- Os resultados apresentados no presente documento têm significação restrita e se aplica ao equipamento em questão.
- A reprodução do documento para outros fins só poderá ser feita integralmente sem nenhuma alteração.
- O procedimento utilizado para verificação do instrumento foi conforme descrito no manual técnico Mettler Toledo.

18/05/2017 Data de Emissão	 Técnico responsável Edimarcos Gratton
-------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

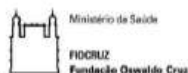


Anexo 10
18/05/2017

Página 1 de 1

METTLER TOLEDO Service

Certificado TG (temperatura).



Ministério da Saúde
Laboratório de Calibração - Seção de Metrologia
CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO nº A0023/2018



INFORMAÇÕES DO CLIENTE

Cliente: Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Endereço: Av. Comandante Guarany, nº 447, Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ. CEP.: 22775-903

DESCRIÇÃO DO INSTRUMENTO

Identificação: MA-A0155 Nº de série: 1128360761 Valor de uma divisão: 0,001mg
 Descrição: Balança Tipo: Digital Classe: I e (g): 0,001
 Fabricante: Mettler Toledo Unidade de medida: mg Coeficiente térmico ($^{\circ}\text{C}^{-1}$): 0,000001
 Modelo: MT5 Faixa de indicação: 0mg a 5000mg Localização: LEES

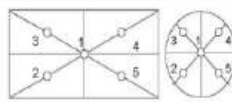
RESULTADOS DA CALIBRAÇÃO

Teste de Pesagem

Valor nominal (g)	Valor padrão (g)	Média das leituras (g)	Erro (g)	Incerteza (g)	k	v_{eff}
0	0,000000	0,000000	0,000000	0,000001	2,00	∞
0,001	0,000997	0,001001	0,000005	0,000003	2,00	∞
1	1,000007	0,999972	-0,000035	0,000016	2,00	∞
3	2,499995	2,499922	-0,000073	0,000016	2,00	∞
4	4,000011	3,999929	-0,000082	0,000028	2,00	∞
5	5,000008	4,999922	-0,000086	0,000025	2,00	∞

Teste de Excentricidade

Posição	Valor nominal (g)	Excentricidade (g)
2	2	-0,000068
3	2	-0,000068
4	2	-0,000068
5	2	-0,000068



Teste de Histerese

Valor nominal (g)	3
Histerese (g)	0,000002

Teste de Repetibilidade

Repetibilidade (g)	0,0000063
--------------------	-----------

Procedimento de Calibração

A calibração foi realizada conforme procedimento FAR-MET-POP.003, comparando-se o instrumento com o(s) padrão(ões) listado(s) neste certificado.

Condições Ambientais

Temperatura ($^{\circ}\text{C}$): 20,9 Umidade (%): 58,2 Pressão atmosférica (mbar): 1011,4

PADRÕES UTILIZADOS

TP-A1153 - Termohigrorômetro | Certificado: LV02366-20033-17-R0 e V798KB17 | Laboratório: MEC-Q e Visomes | Acreditação: CAL 0149 e CAL 0127 | Validade: 31/7/2018

MA-A0257 - Peso padrão | Certificado: MA 157_07_17 | Laboratório: Padrão Balanças | Acreditação: CAL 0291 | Validade: 31/7/2019

MA-A0259 - Peso padrão | Certificado: MA 154_07_17 | Laboratório: Padrão Balanças | Acreditação: CAL 0291 | Validade: 31/7/2019

OBSERVAÇÕES

(1) A reprodução deste documento só poderá ser feita integralmente com a aprovação prévia e por escrito de Farmanguinhos. Os resultados apresentados referem-se exclusivamente ao instrumento em questão, submetido à calibração nas condições especificadas, não sendo extensivo a qualquer lote. A incerteza expandida de medição relatada é declarada como a incerteza padrão de medição multiplicada por um fator de abrangência k , o qual para uma distribuição t com determinado número de graus de liberdade efetivos (v_{eff}) corresponde a uma probabilidade de abrangência de 95,45%. A incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02. O valor padrão e o erro são formatados em função da incerteza expandida, conforme as orientações da Cgcre. Nosso padrões de referência possuem rastreabilidade aos padrões do INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia do Brasil) e/ou outros laboratórios nacionais ou internacionais pertencentes aos acordos de reconhecimento mútuo.

(2) Patrimônio: 30-07-00097

DATA DA CALIBRAÇÃO: 5/2/2018

APROVADO

Assinado de
forma digital por
Rodrigo Gualandi
Dados: 2018.02.06
15:36:08 -02'00'

Assinado de forma digital por Alan
Pinto do Amaral
Dados: 2018.02.06 08:58:39 -02'00'

Alan P. do Amaral
Gerente Técnico

----- FIM DO CERTIFICADO -----

Certificado TG (massa).

Endereço: Avenida Tomborê, 418 - Tomborê
Tel: (+55 11) 4166-7400
Fax: (+55 11) 4166-7401
E-mail: servicebr@mtl.com

Laudo de Conformidade Técnica

Termoanalísadores

Identificação do Laudo

Certificado Número: MAT17287048	Data da Verificação: 18/05/2017	Ordem de Serviço: 4010971
-------------------------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------

Dados do Cliente

Empresa Fundação Oswaldo Cruz
Endereço: Av. Comandante Guarany, 447 - Rio de Janeiro - RJ

Dados do Equipamento

Modelo: DSC822	Fabricante: METTLER-TOLEDO
Número de série: 5123369634	Identificação: DSC 02

Padrões Utilizados

Identificação	Lote	Validade
Indium	WE 4649	Maio 2019
Zinc	WE 2811	Janeiro 2021

Medições Efetuadas:

Padrão Utilizado	Antes do Ajuste:	Após Ajuste:	Tolerância:
Indium 156,6 °C	156,59 °C	N/A	± 0.3 °C
Fluxo de Calor 28,45 J/g	27,98 J/g	N/A	± 1,0 J/g
Zinc 419,6 °C	419,43 °C	N/A	± 0.7 °C
Fluxo de Calor 107,5 J/g	106,90 J/g	N/A	± 3.8 J/g

Conclusão

O equipamento encontra-se em condições normais de operação.

Observações

- Os resultados apresentados no presente documento têm significação restrita e se aplica ao equipamento em questão.
- A reprodução do documento para outros fins só poderá ser feita integralmente sem nenhuma alteração.
- O procedimento utilizado para verificação do instrumento foi conforme descrito no manual técnico Mettler Toledo.

18/05/2017
Data de Emissão

Técnico responsável
Edimarcos Graton



Amovado
18/05/2017

Página 1 de 1

METTLER TOLEDO Service

Certificado DSC2.

Endereço: Avenida Tomborê, 418 - Tomborê
Tel: (+55 11) 4166-7400
Fax: (+55 11) 4166-7401
E-mail: servicobr@mtl.com

Laudo de Conformidade Técnica

Termoanalisadores

Identificação do Laudo

Certificado Número: MAT17256001	Data da Verificação: 18/05/2017	Ordem de Serviço: N/A
-------------------------------------------	-------------------------------------------	---------------------------------

Dados do Cliente

Empresa Fundação Oswaldo Cruz
Endereço: Av. Comandante Guarany, 447 - Rio de Janeiro - RJ

Dados do Equipamento

Modelo: DSC3	Fabricante: METTLER-TOLEDO
Número de série: B707711409	Identificação: DSC 03

Padrões Utilizados

Identificação	Lote	Validade
Indium	WE 4649	Maio 2019
Zinc	WE 2811	Janeiro 2021

Medições Efetuadas:

Padrão Utilizado	Antes do Ajuste:	Após Ajuste:	Tolerância:
Indium 156,6 °C	156,71 °C	N/A	± 0.3 °C
Fluxo de Calor 28,45 J/g	28,82 J/g	N/A	± 1,0 J/g
Zinc 419,6 °C	419,66 °C	N/A	± 0.7 °C
Fluxo de Calor 107,5 J/g	107,07 J/g	N/A	± 3.8 J/g

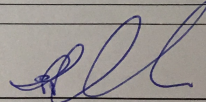
Conclusão

O equipamento encontra-se em condições normais de operação.

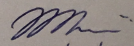
Observações

- Os resultados apresentados no presente documento têm significação restrita e se aplica ao equipamento em questão.
- A reprodução do documento para outros fins só poderá ser feita integralmente sem nenhuma alteração.
- O procedimento utilizado para verificação do instrumento foi conforme descrito no manual técnico Mettler Toledo.

18/05/2017
Data de Emissão


Técnico responsável
Pierre Delmório



Amovado

18/05/2017

Página 1 de 1

METTLER TOLEDO Service

Certificado DSC3.

Anexo 2 – Certificados material de referência para TG e DSC

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1712272/CA

impag
IMPAG AG · Feldeggstrasse 26 · Postfach · CH-8034 Zürich
Tel +41 43 499 25 00 · Fax +41 43 499 25 01 · info@impag.ch · www.impag.ch

QUALITÄT SZERTIFIKAT FÜR KALIBRIERMATERIALIEN
QUALITY ASSURANCE OF CALIBRATION MATERIALS
CERTIFICAT DE QUALITE DE MATERIAUX DE CALIBRAGE

Material:	
Material:	Aluminium Wire 99.999%
Matériau:	
Ihre Artikel Nr.:	
Your Article No.:	51119701
Votre no d'article:	
Literatur Schmelzpunkt:	
Literature melting point:	660.3° C
Point de fusion (littérature):	
Charge Nr.:	
Lot No.:	1501
Charge no.:	
Abpackdatum:	
Date of Packing:	November 2015
Date d'emballage:	
Verfalldatum:	
Expiry date:	October 2021 (6 years of shelf-life)
Date d'expiration:	
Ihre Referenz:	
Your reference:	Order No. 4600029975
Votre référence:	
IMPAG Referenz:	
IMPAG reference:	681032 / 226873
IMPAG référence:	

Page 1/2

Material de referência Alumínio para o TG.

QUALITÄT SZERTIFIKAT FÜR KALIBRIERMATERIALIEN
 QUALITY ASSURANCE OF CALIBRATION MATERIALS
 CERTIFICAT DE QUALITE DE MATERIAUX DE CALIBRAGE

Material:
 Material: Indium Pills 99.999 %
 Matériau:

Ihre Artikel Nr.:
 Your Article No.: 00119442
 Votre no d'article:

Literatur Schmelzpunkt:
 Literature melting point: 156.6 °C
 Point de fusion (littérature):

Charge Nr.:
 Lot No.: WE 4649
 Charge no.:

Abpackdatum:
 Date of Packing: May 2013
 Date d'emballage:

Verfalldatum:
 Expiry date: May 2019 (6 years of shelf-life)
 Date d'expiration:

Ihre Referenz:
 Your reference: Order No. 4600013641
 Votre référence:

IMPAG Referenz:
 IMPAG reference: 192156 / 659406K
 IMPAG référence:

Resultate der Analyse / Results of the analysis performed / Résultats d'analyse

Chemische Zusammensetzung in ppm / Chemical composition in ppm / Composition chimique en ppm:

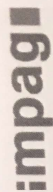
As:	< 1	Zn:	< 2	Al:	< 1	Zn:	< 2	Ag:		Fe:	< 1
Sn:	< 1	Cr:		Hg:		Pb:	< 2	Cu:	< 6	Mg:	
Tl:	< 37	Bi:	< 2	Sb:	< 1	Au:		Cd:	< 1	Ni:	< 1

Messwerte in mm / Measurements in mm / Dimensions en mm:

Characteristics	Target Size	Tolerance								
Ø	1.5	± 0.1	1.5021	1.4972	1.5013	1.5036	1.4955	1.5007	1.5048	
Thickness	0.5	± 0.1	0.518	0.522	0.525	0.521	0.517	0.520	0.513	

Zurich, 14th May 2013 / ani

Material de referência Índio DSC e TG.



IMPAG AG · Feldeggstrasse 26 · Postfach · CH-8034 Zürich
Tel +41 43 499 25 00 · Fax +41 43 499 25 01 · info@impag.ch · www.impag.ch

QUALITÄTSZERTIFIKAT FÜR KALIBRIERMATERIALIEN
QUALITY ASSURANCE OF CALIBRATION MATERIALS
CERTIFICAT DE QUALITE DE MATERIAUX DE CALIBRAGE

Material:
Material: Zinc Pills 99.998 %
Matériau:

Ihre Artikel Nr.:
Your Article No.: 00119441
Votre no d'article:

Literatur Schmelzpunkt:
Literature melting point: 419.6 °C
Point de fusion (littérature):

Charge Nr.:
Lot No.: WE 2811
Charge no.:

Abpackdatum:
Date of Packing: January 2015
Date d'emballage:

Verfalldatum:
Expiry date: January 2021 (6 years of shelf-life)
Date d'expiration:

Ihre Referenz:
Your reference: Order no. 4600025234
Votre référence:

IMPAG Referenz:
IMPAG reference: 214079 / 673243
IMPAG référence:

Resultate der Analyse / Results of the analysis performed / Résultats d'analyse

Chemische Zusammensetzung / chemical composition / Composition chimique in ppm:

As:	Ge:	Al:	Co:	Ag:	Fe:	19
Sn:	P:	Hg:	Pb:	Cu:	Mg:	
Tl:	In:	Sb:	Au:	Cd:	19	

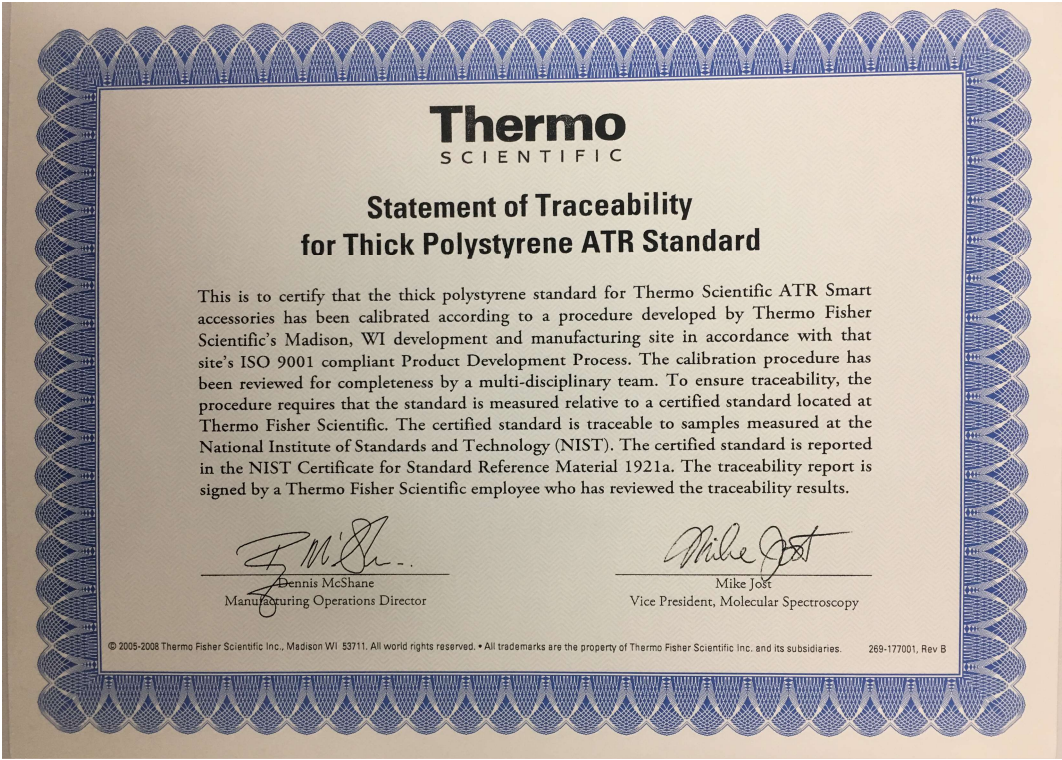
Messwerte in mm / Measurements in mm / Dimensions en mm:

Characteristics	Target Size	Tolerance							
Ø	1.0	± 0.1	1.0040	0.9999	0.9996	1.0022	1.0033	0.9991	1.0045
Thickness	0.5	± 0.1	0.512	0.521	0.515	0.517	0.516	0.512	0.516

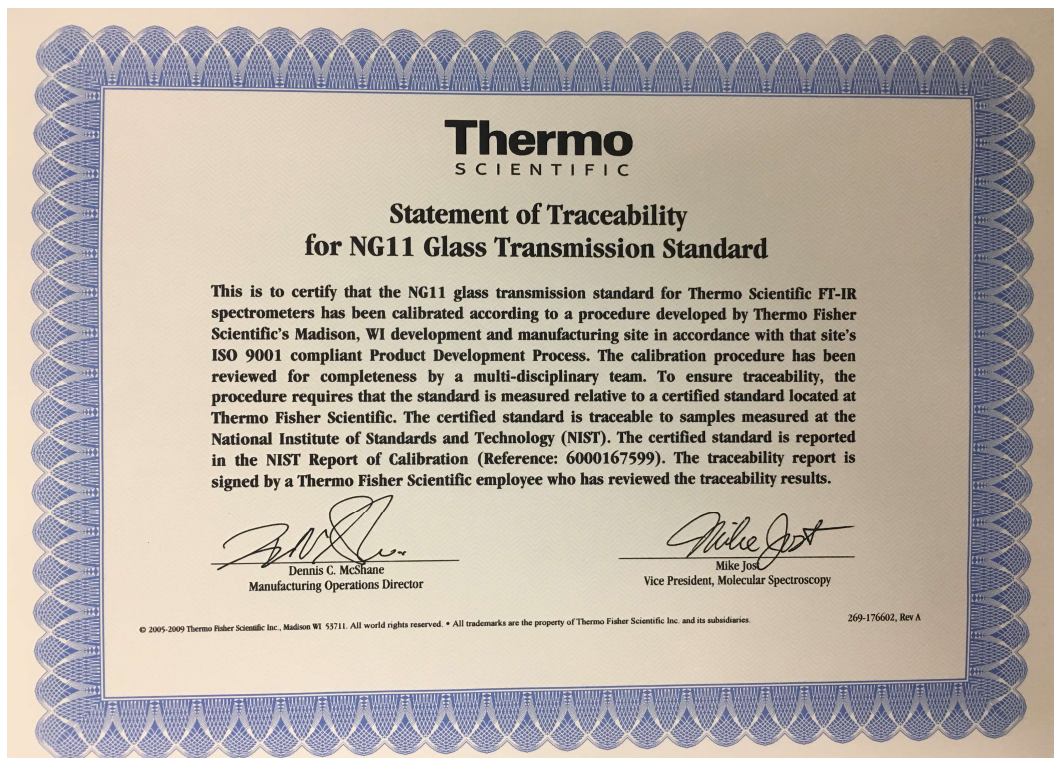
Zurich, 4th March 2015 / ani

Material de referência Zinco para DSC.

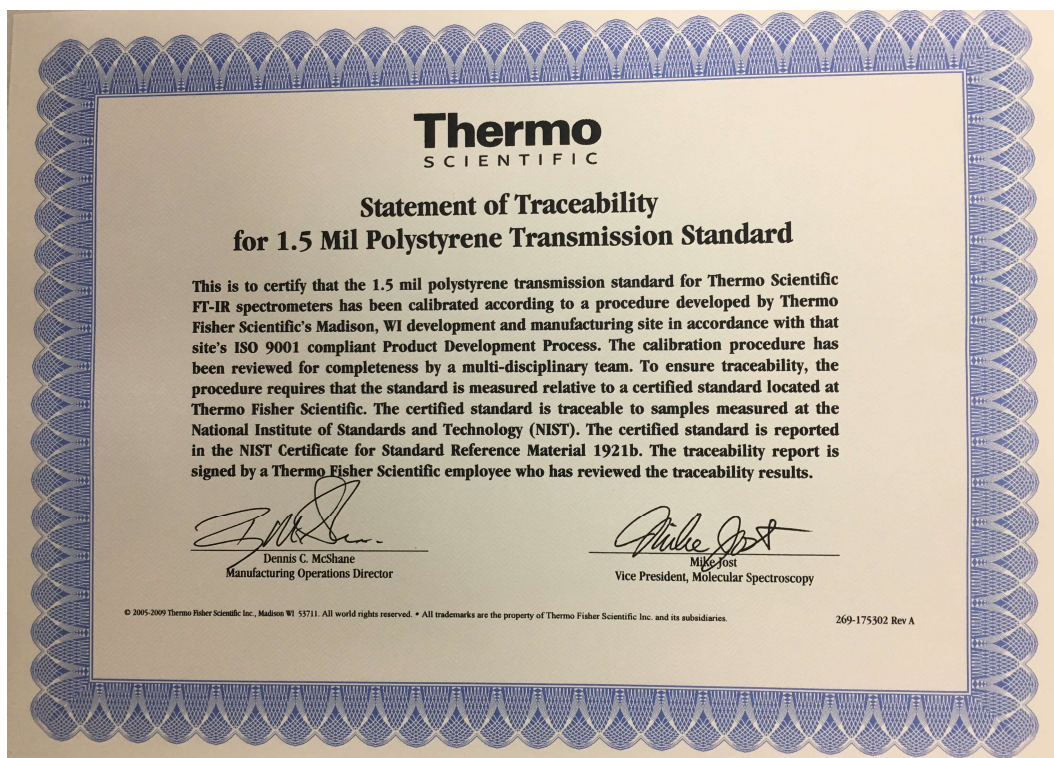
Anexo 3 – Certificados Espectrofotômetro de infravermelho



Certificado Espectrofotômetro de Infravermelho.




Certificado Espectrofotômetro de Infravermelho



Certificado Espectrofotômetro de Infravermelho


Anexo 4 – Certificado instrumento auxiliar, balança MX5



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Laboratório de Calibração - Seção de Metrologia

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO nº A0083/2018



farmanguinhos
Instituto de Tecnologia em Fármacos

INFORMAÇÕES DO CLIENTE

Cliente: Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Endereço: Av. Comandante Guarany, nº 447, Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ. CEP.: 22775-903

DESCRIÇÃO DO INSTRUMENTO

Identificação: MA-A0153	Nº de série: 1126212075	Valor de uma divisão: 0,001mg
Descrição: Balança	Tipo: Digital	Classe: I e (g): 0,001
Fabricante: Mettler Toledo	Unidade de medida: mg	Coefficiente térmico (°C ⁻¹): 0,000001
Modelo: MX5	Faixa de indicação: 0mg a 5100mg	Localização: LEES

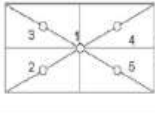
RESULTADOS DA CALIBRAÇÃO

Teste de Pesagem

Valor nominal (g)	Valor padrão (g)	Média das leituras (g)	Erro (g)	Incerteza (g)	k	Veff
0	0,000000	0,000000	0,000000	0,000002	2,00	∞
0,001	0,000999	0,000998	-0,000001	0,000003	2,00	∞
1	1,000009	1,000007	-0,000002	0,000010	2,00	∞
2,5	2,499996	2,500010	0,000014	0,000010	2,00	∞
3,5	3,500005	3,500016	0,000011	0,000018	2,00	∞
5,1	5,099996	5,099999	0,000003	0,000016	2,00	∞

Teste de Excentricidade

Posição	Valor nominal (g)	Excentricidade (g)
2	2	0,000010
3	2	0,000008
4	2	0,000009
5	2	0,000009



Teste de Histerese

Valor nominal (g)	Histerese (g)
2,5	0,000001

Teste de Repetibilidade

Repetibilidade (g)	0,000001
--------------------	----------

Procedimento de Calibração

A calibração foi realizada conforme procedimento FAR-MET-POP.003, comparando-se o instrumento com o(s) padrão(ões) listado(s) neste certificado.

Condições Ambientais

Temperatura (°C): 20,4	Umidade (%): 56,2	Pressão atmosférica (mbar): 1011,6
------------------------	-------------------	------------------------------------

PADRÕES UTILIZADOS

TP-A1153 - Termohigrorômetro | Certificado: LV02366-20033-17-R0 e V758KB17 | Laboratório: MEC-Q e Vizomes | Acreditação: CAL 0149 e CAL 0127 | Validade: 31/7/2018
 MA-A0258 - Peso padrão | Certificado: M-56622/17 | Laboratório: KN Waagen | Acreditação: CAL 0091 | Validade: 31/3/2019
 MA-A0260 - Peso padrão | Certificado: M-56620/17 | Laboratório: KN Waagen | Acreditação: CAL 0091 | Validade: 31/3/2019

OBSERVAÇÕES

(1) A reprodução deste documento só poderá ser feita integralmente com a aprovação prévia e por escrito de Farmanguinhos. Os resultados apresentados referem-se exclusivamente ao instrumento em questão, submetido à calibração nas condições especificadas, não sendo extensivo a qualquer lote. A incerteza expandida de medição relatada é declarada como a incerteza padrão de medição multiplicada por um fator de abrangência k, o qual para uma distribuição t com determinado número de graus de liberdade efetivos (Veff) corresponde a uma probabilidade de abrangência de 95,45%. A incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02. O valor padrão e o erro são formatados em função da incerteza expandida, conforme as orientações da Cgcre. Nosso padrão de referência possui rastreabilidade aos padrões do INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia do Brasil) e/ou outros laboratórios nacionais ou internacionais pertencentes aos acordos de reconhecimento mútuo.

(2) Patrimônio: F-FAR-9558A

DATA DA CALIBRAÇÃO: 6/6/2018

APROVADO

Assinado de forma digital por Rodrigo Gualandri
 Dados: 2018.06.12 10:24:20 -03'00'

Assinado de forma digital por Alan Pinto do Amaral
 Dados: 2018.06.11 15:03:39 -03'00'

Alan P. do Amaral
Gerente Técnico

FIM DO CERTIFICADO