

REVISÃO DAS LEGISLAÇÕES QUE VIGORAM SOBRE A ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA

MINÉ, Tânia Mara Finazzi¹

Faculdades Integradas Maria Imaculada – FIMI
taniamine@hotmail.com

MORAIS, Danyelle Cristine Marini de²

Faculdades Integradas Maria Imaculada - FIMI
danymarini@gmail.com

RESUMO

O estudo de estabilidade de fármacos é importante para avaliar a qualidade, segurança e eficácia exigidas para o registro de medicamentos. Além disso, tem-se a preocupação com a saúde pública, pois a degradação do fármaco pode acarretar em perda da sua eficácia ou a produção de substâncias tóxicas, que podem ser administradas ao paciente. Vários países publicaram Resoluções e Guias para a determinação do estudo de estabilidade de Fármacos. No Brasil, vigora o Guia presente na RE 01/05. Este trabalho é uma revisão de literatura sobre o estudo de estabilidade e o que diz a legislação. Foi observado na revisão bibliográfica que no próprio território brasileiro existem diferentes áreas climáticas, dificultando a classificação do Brasil em uma zona climática com as corretas similaridades de temperatura e umidade.

¹ Graduada em Biomedicina (UNIARARAS – dez 2007) e em Farmácia (FIMI – dez 2010). Prêmio *Paulo Minami* (CRF – SP) – de melhor aluna do curso de Farmácia das Faculdades Integradas Maria Imaculada. Experiências Profissionais: Desde Outubro de 2011 – Farmacêutica substituta na Farmácia Aliança (Itapira – SP). De Março à Outubro de 2011 – Farmacêutica substituta na Drogeria Danielli (Mogi Mirim – SP).

² Doutoranda em Educação pela UNIMEP, Mestre em Biologia Celular e Molecular pela UNESP, Especialista em Docência Superior pela Gama Filho, Especialista em Cosmetologia e Dermatologia pela UNIMEP, Habilitada em Bioquímica pela UNIMEP e Graduada em Farmácia pela UNIMEP. Professora e Coordenadora do Curso de Farmácia das FIMI, e Coordenadora da Comissão de Educação do CRF-SP.

Palavras-Chaves: Estabilidade. Fármacos. Fatores ambientais. Legislação. Indústria.

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do fármaco manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas, dentro dos limites especificados durante todo seu prazo de validade, tendo asseguradas sua identidade, potência, qualidade e pureza (WHO, 1996; AULTON, 2001).

A importância da determinação da estabilidade de medicamentos dá-se pela preocupação com a saúde pública, já que a perda da estabilidade de um medicamento leva à perda do efeito terapêutico ou à formação de produtos tóxicos (LEITE, 2005).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, bem como de outros fatores como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedade dos materiais de embalagem (BRASIL, 2005).

Dentre os fatores que alteram a estabilidade de fármacos, existem os intrínsecos e extrínsecos. O primeiro consiste em interações entre fármacos, interação entre fármaco e solvente ou excipientes, pH do meio, tamanho das partículas, qualidade da embalagem, condições nas quais o fármaco pode sofrer hidrólise, oxidação, fotólise. Em relação aos fatores extrínsecos se têm as condições de estocagem, transporte, no qual o fármaco pode sofrer alterações devido à temperatura, luminosidade, ar e umidade (AULTON, 2001).

A estabilidade farmacêutica é avaliada por estudos que têm por finalidade fornecer evidências de como a qualidade do produto varia com o tempo sob a influência de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e ar (LEITE, 2005).

Os estudos de estabilidade são classificados em acelerado, de longa duração e de acompanhamento. O estudo de estabilidade acelerado é projetado para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto em condições forçadas de armazenamento. O estudo de estabilidade de longa duração é projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado sob as condições ambientes de temperatura e umidade. O estudo de estabilidade

de acompanhamento é realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

A partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem e as condições de armazenamento e transporte de medicamentos (BRASIL, 2005). Os estudos de estabilidade devem garantir que a identidade, efetividade, potência, pureza e inocuidade dos produtos farmacêuticos serão preservadas, dentro dos limites especificados, durante todo o seu período de validade, incluindo o período de utilização pelo paciente (LEITE, 2005).

Os procedimentos, critérios e condições de armazenamento para realização de estudos de estabilidade estão estabelecidos na legislação sanitária brasileira e em diretrizes internacionais. Observam-se algumas divergências relacionadas ao armazenamento (temperatura e umidade) que difere em diferentes países (LEITE, 2005).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige a comprovação da estabilidade e a determinação do prazo de validade de produtos farmacêuticos, através de registros (LEITE, 2005).

A comercialização de medicamentos no Brasil depende da aprovação prévia da ANVISA por meio da avaliação técnica dos estudos de estabilidade farmacêutica apresentada e realizada conforme procedimentos técnicos definidos na Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na Resolução – RE n 01, de 29 de julho de 2005 (RE 01/05), dentre outros documentos (LEITE, 2005).

Baseado no exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o estudo de estabilidade de fármacos. Deve-se ter conhecimento da Resolução da ANVISA número 1 de 2005, pois ela estabelece como devem ser feitos os estudos de estabilidade de medicamentos. Os Farmacêuticos que atuarem em indústrias devem conhecer e seguir esta resolução para poderem registrar medicamentos novos ou para obterem a renovação do registro de medicamentos que já estão no mercado, pois com este estudo é possível determinar o prazo de validade dos fármacos produzidos.

2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada no trabalho foi uma revisão bibliográfica com as palavras-chave: estabilidade, fármacos e fatores ambientais. Foram

selecionados artigos originais, nos quais mostram estudos de estabilidade de fármacos e a influência de fatores externos e internos em sua degradação, além das legislações vigentes sobre estabilidade. O período de publicação selecionado foi 1976 a 2005. Foram analisadas cinco legislações e o restante de referências foram artigos, dissertações e livros.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos Gerais

A ANVISA tem por finalidade promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária (BRASIL, 1999).

Dos produtos controlados pela vigilância sanitária, os medicamentos têm ocupado um lugar de destaque devido sua importância à proteção e manutenção da saúde pública e, em contrapartida, devido aos riscos associados à sua utilização (LEITE, 2005).

A Lei n. 6.360/76 exige para industrialização e comercialização de produtos farmacêuticos, nacionais e importados, o registro prévio no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976).

A RDC 210 de 2003 estabelece que o fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados e pela garantia de que são adequados aos fins aos quais se destinam, também são responsáveis a cumprir com os requisitos estabelecidos em seu registro e não colocam os pacientes em risco por apresentar segurança, qualidade e eficácia inadequadas (BRASIL, 2003).

Diante desta realidade cabe à ANVISA, no desempenho de suas funções, garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos farmacêuticos antes de liberar sua produção, importação e comercialização por intermédio de registro sanitário (LEITE, 2005).

A ANVISA garante a eficácia do medicamento através de avaliações técnico-científica de estudos pré-clínicos, clínicos e não clínicos realizados por indústrias farmacêuticas requerentes de registro sanitário durante o desenvolvimento de medicamentos. Os estudos pré-clínicos envolvem testes *in vitro* e em animais. Os estudos clínicos envolvem testes em seres humanos, como biodisponibilidade e bioequivalência. Os estudos não clínicos são realizados principalmente para validação farmacêutica e garantia da qualidade, como a validação da metodologia de controle de qualidade. Nesta etapa

do desenvolvimento serão realizados, também, estudos de estabilidade e determinação do prazo de validade de medicamentos (CHOW; LIU, 1995).

A estabilidade é um parâmetro essencial para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de produtos farmacêuticos ao longo do seu prazo de validade. A qualidade está diretamente relacionada às características físicas e químicas do medicamento, enquanto a eficácia e segurança estão relacionadas com a dosagem terapêutica e a formação de produtos de degradação (CARVALHO, et al., 2004).

3.2 Histórico

A preocupação com a estabilidade de fármacos é secular. Iniciou-se na França, onde o Rei João, em 1352, ordenou inspeções às boticas. Em 1892, os Estados Unidos da América (EUA) estabeleceram o primeiro conjunto de normas para controle de fármacos (PRISTA et al., 1990).

O estudo de estabilidade em tempo real era o método clássico utilizado para determinar o prazo de validade de um fármaco, no qual o mesmo ficava estocado nas mesmas condições àquelas ocorridas durante sua comercialização e, assim, asseguravam o prazo de validade. Em 1950, descobriram e estabeleceram as bases matemáticas para a quantificação do prazo de validade de medicamentos. Mais tarde empregou estudos de estabilidade acelerada, utilizando altas temperaturas, para prever o tempo de vida em prateleira do medicamento em um curto espaço de tempo (LEITE, 2005).

Fundamentadas no estudo de estabilidade, autoridades regulatórias de vários países elaboraram normas e guias para realização de estudos de estabilidade, a fim de comprovar a estabilidade e o prazo de validade de medicamentos submetidos ao registro sanitário pelas indústrias farmacêuticas (LEITE, 2005).

Autoridades regulatórias da Europa, Japão e EUA e representantes das indústrias farmacêuticas criaram, em 1991, um Comitê Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso em Seres Humanos (ICH). O objetivo desta harmonização é o uso mais econômico de recursos humanos, animais e materiais, e a eliminação de atrasos desnecessários no desenvolvimento e na disponibilidade global de novos medicamentos, mantendo sua qualidade, segurança e eficácia (LEITE, 2005).

No Brasil, as primeiras diretrizes para realização de estudos de estabilidade para registro de medicamentos foram estabelecidas somente em 2002. A ANVISA publicou a resolução 560/02, que introduziu a primeira Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Em 2004 uma nova Guia

foi publicada, a RE398/04, a fim de harmonizar as diretrizes nacionais com aquelas estabelecidas pelo ICH. Uma terceira Guia foi publicada na RE01/05, esta Guia, ainda em vigor, foi elaborada com o propósito de adequar as condições de armazenamento para condução dos estudos de estabilidade de longa duração às condições climáticas do país (LEITE, 2005).

3.3 Estabilidade de Medicamentos

O estudo de estabilidade trata-se de uma bateria de testes que juntos fornecem informações sobre a estabilidade do produto com o objetivo de definir o prazo de validade e período de utilização de um produto, desde que o produto esteja em determinada embalagem e condição de armazenamento especificado (BRASIL, 2005).

Aulton (2001) define estabilidade como sendo a capacidade de um medicamento se manter dentro das especificações já estabelecidas; seguro, eficaz, puro e de qualidade.

Define-se o prazo de validade como a data limite para a utilização de determinado produto farmacêutico. O fabricante determina este prazo de acordo com os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade, seja o acelerado ou o de longa duração (BRASIL, 2003).

De acordo com Aulton (2001), existem cinco importantes tipos de estabilidade que devem ser determinadas:

- Química: Manutenção de sua integridade e teor declarado dentro dos limites especificados, por um determinado período de tempo.
- Física: manutenção das propriedades físicas originais, incluindo aparência, sabor, uniformidade e dissolução.
- Microbiológica: A esterilidade ou resistência ao crescimento de micro-organismos deverá permanecer dentro dos limites estabelecidos.
- Terapêutica: A atividade terapêutica deverá permanecer inalterada.
- Toxicológica: Não deverá haver aumento significativo da toxicidade.

3.4 Fatores que afetam a estabilidade de fármacos

A estabilidade de fármacos é afetada por vários fatores, como: extrínsecos, intrínsecos, relativos à formulação, processo de fabricação, material de embalagem e transporte (LEITE, 2005).

3.4.1 Extrínsecos

Fatores extrínsecos são fatores ambientais e estão ligados a condições de estocagem, transporte e armazenamento. São representados pela temperatura, luminosidade, ar e umidade (AULTON, 2001).

3.4.1.1 Temperatura

A temperatura é o mais importante dentre os fatores ambientais envolvidos na degradação de produtos farmacêuticos, já que a velocidade de degradação química aumenta com o aumento da temperatura e não existe um acondicionamento capaz de protegê-lo dos efeitos do calor (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999).

3.4.1.2 Umidade

A umidade exerce grande influência na estabilidade de produtos farmacêuticos. Não só os fármacos higroscópicos que são degradados pela umidade relativa do ar, mas também fármacos não higroscópicos sofrem alterações, principalmente quando a umidade é associada aos efeitos da temperatura (LEITE, 2005).

3.4.1.3 Luz

A luz é um fator ambiental que em determinados comprimentos de onda pode fornecer energia necessária para desencadear reações de degradação tais como oxidação e redução, rearranjo de anéis, polimerização, rupturas de ligações, isomerizações e racemizações e promover instabilidade farmacêutica. A utilização de embalagens âmbar, resistentes à luz, pode minimizar os efeitos da luz sobre produtos farmacêuticos (LEITE, 2005).

3.4.1.4 Gases Atmosféricos

De acordo Figueiredo e Laporta (2003), o oxigênio é o gás atmosférico que tem maior participação nos processos de degradação química de fármacos. A degradação química promovida pela oxidação pode ser reduzida pela remoção do ar contido no interior do recipiente de acondicionamento, ou por seu preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio.

3.4.2 Intrínsecos

Fatores intrínsecos estão ligados à tecnologia de fabricação, ou seja, não são interferências ambientais. São interações entre fármacos, interação entre fármaco e solvente, o pH do meio, tamanho das partículas e qualidade do recipiente (LEITE, 2005).

3.4.2.1 Hidrólise

A hidrólise é uma reação de degradação muito comum em produtos farmacêuticos, pois muitos apresentam em sua estrutura, grupamentos

funcionais como ésteres, amidas, amidas substituídas e lactonas que são susceptíveis à hidrólise porque liberam íons H^+ ou OH^- que são catalisados, promovendo a reação. (LEITE, 2005).

3.4.2.2 Oxidação

A oxidação é uma via de degradação química bem estabelecida, já que o oxigênio que participa da maioria das reações de oxidação é abundante no ambiente onde os medicamentos são processados e armazenados a longo prazo (LEITE, 2005).

3.4.2.3 Fotólise

Esta reação resulta da absorção de radiação pela substância ativa. As moléculas que absorvem a radiação podem ser os reagentes principais da reação ou os agentes fotossensibilizadores. Praticamente, todas as substâncias terapêuticamente ativas são capazes de absorver radiações eletromagnéticas, situadas na região do espectro correspondente ao UV e visível (LACHMAN et al., 2001).

3.4.3 Relativos à Formulação

São interferências entre componentes da formulação, com o pH do meio, no processo de fabricação ou até mesmo com o material da embalagem (LEITE, 2005).

3.4.3.1 Polimorfismo

Polimorfismo é a existência de formas cristalinas distintas de uma mesma substância química, que diferem nas suas energias de cristalização. A ocorrência de polimorfismo pode ser reduzida evitando os seus agentes causadores, como por exemplo, o aquecimento seguido de resfriamento brusco (FIGUEIREDO e LAPORTA, 2003).

As consequências do polimorfismo para a formulação farmacêutica são: dificuldades de solubilidade e de compressibilidade, tornando o processo de fabricação do fármaco mais difícil e demorado (LEITE, 2005).

3.4.3.2 Incompatibilidade

Os fármacos raramente são administrados isoladamente. Normalmente são veiculados nos excipientes que constituem a forma farmacêutica. Esta pode conter mais de um fármaco associado. Assim, os fármacos podem reagir entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto (LEITE, 2005).

As consequências que podem ser geradas devido à incompatibilidade são as reações que podem ocorrer entre fármacos, fármacos e excipientes ou entre fármacos e material de embalagem. Essas reações levam à degradação do fármaco (LEITE, 2005).

3.4.3.3 pH

O pH é um fator capaz de acelerar ou diminuir a velocidade de reações, pois as principais reações envolvidas na degradação de fármacos são a hidrólise e a oxidação e ambas podem ser catalisadas por ácidos e bases (LEITE, 2005).

Durante a formulação de um medicamento, é necessário saber a faixa de pH em que o mesmo encontra-se estável. O pH fora da faixa de estabilidade do medicamento, provocará a sua degradação (LEITE, 2005).

3.4.3.4 Tamanho da partícula

O tamanho das partículas dos componentes da formulação podem interferir na estabilidade química de produtos farmacêuticos, pois quanto menor é a área superficial da partícula, maior a reatividade do produto (FIGUEIREDO; LAPORTA, 2003).

As consequências de um aumento da reatividade do produto farmacêutico são alterações físico-químicas, onde podem ocorrer alterações na aparência do medicamento, na uniformidade da dose e na biodisponibilidade (LEITE, 2005).

3.4.3.5 Vaporização

A vaporização é caracterizada pela perda do solvente ou líquido da formulação. Este fenômeno aumenta com o aumento da temperatura, podendo levar a um aumento da concentração do fármaco e a uma sobredosagem no momento da administração, podendo levar o paciente rapidamente aos níveis tóxicos do medicamento e até mesmo, à morte (FIGUEIREDO; LAPORTA, 2003).

3.4.4 Processo de Fabricação

Durante o processo de fabricação, o produto farmacêutico entra em contato com diversos equipamentos, matérias-primas e com fatores ambientais que podem afetar a sua estabilidade. Para garantir a estabilidade do produto final, é essencial que todos esses fatores (temperatura, umidade, gases atmosféricos, radiações, partículas suspensas no ar, microrganismos, pH, incompatibilidades) sejam avaliados durante o desenvolvimento do produto e monitorados durante sua produção (LEITE, 2005).

3.4.5 Material de Embalagem

As embalagens utilizadas para acondicionamento de produtos farmacêuticos possuem importante papel na manutenção de estabilidade farmacêutica, uma vez que os componentes da embalagem podem interagir com o produto farmacêutico promovendo sua instabilidade. Esta interação pode ocorrer quando se desprende do material de embalagem algum componente que pode reagir com componentes presentes na formulação (exemplo: alguns componentes presentes nos plásticos). Pode ocorrer também dos componentes do produto farmacêutico interagirem com o material de embalagem. Durante o desenvolvimento de um produto é essencial a escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e excipientes (LEITE, 2005). A embalagem deve prover a apresentação, proteção, identificação, informação, acondicionamento, praticidade e aceitabilidade do produto durante seu armazenamento, transporte, exposição e uso (AULTON, 2001).

3.4.6 Transporte

O transporte de produtos farmacêuticos, requisito fundamental para a garantia da estabilidade de medicamentos, é regulado, pela Resolução-RDC n 35, de 25 de fevereiro de 2003, que estabelece o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos e pela Portaria n 802, de 08 de outubro de 1998, que institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a Cadeia de Produtos Farmacêuticos (BRASIL, 2003a).

A resolução RDC n 35 de 2003, aplica-se às atividades de armazenar, distribuir, fracionar, embalar e transportar insumos farmacêuticos de origem nacional ou internacional. A empresa deve possuir autorização e licença de funcionamento expedida pela autoridade sanitária competente, atender as boas práticas de distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos, possuir autorização especial quando se tratar de insumos farmacêuticos sujeitos a controle especial, bem como possuir responsável técnico legalmente habilitado. As empresas, distribuidoras e transportadoras de insumos farmacêuticos devem seguir este regulamento em seu funcionamento diário (BRASIL, 2003b).

3.5 Objetivos do estudo de estabilidade

De acordo com Aulton (2001), os principais objetivos do estudo de estabilidade dos fármacos são:

- Rápida detecção da deterioração nas diferentes formulações iniciais do mesmo produto;
- Predição do prazo em que um produto permanecerá válido para uso, quando armazenado sob as condições esperadas ou especificadas de armazenamento;
- Fornecimento de um modo rápido de controle de qualidade, o qual assegura que nenhuma alteração inesperada ocorreu no produto armazenado.

3.6 Zonas Climáticas

Em 1996, o Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas da Organização Mundial da Saúde (OMS), com o propósito de subsidiar a avaliação de estabilidade e a determinação do prazo de validade de produtos farmacêuticos destinados à comercialização mundial, dividiu o mundo em quatro zonas climáticas (**Tabela 1**), com base na temperatura e umidade relativa de alguns países (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999).

Tabela 1 - Zonas Climáticas de acordo com a OMS para realização de estudos de estabilidade

Zona Climática	Definição	Condições de Armazenamento (1996)	Condições de Armazenamento (2001)
I	Temperada	21 °C / 45 % UR*	21 °C / 45 % UR*
II	Mediterrânea	25 °C / 60 % UR*	25 °C / 60 % UR*
III	Quente e seco	30 °C / 35 % UR*	30 °C / 35 % UR*
IV	Quente e úmido	30 °C / 70 % UR*	30 °C / 65 % UR*

Fonte: Leite (2005, p.45)

*UR = Umidade Relativa

De acordo com a classificação da OMS, o Brasil pertence à zona climática IV que compreende os países quentes e úmidos. O autor Matthews (1999), cita que as condições climáticas da zona IV são as mais estressantes, por esta razão, a estabilidade farmacêutica dos produtos comercializados mundialmente deve ser avaliada sob esta condição.

Em 2000, o ICH propôs alterar a condição de armazenamento da zona climática IV de 30 °C +/- 2 °C e 70 % +/- 5% de UR para 30 °C +/- 2 °C e 60 % +/- 5% de UR. Em outubro de 2001, após consenso entre especialistas da OMS e ICH, o Comitê de Especialistas da OMS estabeleceu 30 °C +/- 2 °C e 65 % +/- 5% de UR como condição de armazenamento para

realização de estudos de estabilidade de longa duração para os países da zona climática IV (WHO, 2004).

O Brasil é um país de clima predominantemente quente e úmido. Apresenta, no entanto, uma diversidade climatológica conferida principalmente pela sua extensão territorial continental, já que o clima de um país é determinado pela continentalidade, vegetação, proximidade do mar, latitude, altitudes e linhas mestras do relevo (LEITE, 2005).

Adas (1987) cita que cerca de 92% do território brasileiro localiza-se na zona tropical. Essa localização permite que a maior parte do território seja bem iluminada e aquecida pelos raios solares no decorrer do ano, possibilitando que o clima seja quente.

Quase a totalidade do território brasileiro localiza-se no hemisfério sul, que é o hemisfério das águas, ou seja, existe um predomínio das massas líquidas sobre as massas continentais, conferindo ao território um acentuado grau de umidade (ADAS, 1987).

3.7 Condições de Armazenamento

As condições de armazenamento atualmente definidas pela ANVISA para realização de estudos de estabilidade de longa duração para produtos de comercialização no Brasil estão estabelecidas na resolução 01/05 (**Tabela 2**) (BRASIL, 2005).

Tabela 2 - Condições de armazenamento para condução de estudos de estabilidade de longa duração definidas pela ANVISA.

Resolução / ano	Condição de Armazenamento
RE 560/02 (revogada)	30 °C +/- 2 °C e 70 % +/- 5% de UR*
RE 398/04 (revogada)	30 °C +/- 2 °C e 65 % +/- 5% de UR*
RE 01/05 (em vigor)	30 °C +/- 2 °C e 75 % +/- 5% de UR*

Fonte: LEITE (2005, p. 51)

*UR = Umidade Relativa

3.8 Frequência dos estudos de estabilidade

As informações sobre a estabilidade do fármaco são necessárias para o planejamento do estudo de estabilidade do produto acabado e para a avaliação da estabilidade do medicamento. Todo medicamento decompõe-se com o tempo, para determinar a estabilidade de um produto é comum expô-lo a condições pré-determinadas de temperatura e umidade e observar, através de testes em determinado período de tempo, suas características físico-químicas (AULTON, 2001).

- Estudo de longa duração – os testes devem ser realizados a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e uma vez ano durante o período de re-teste proposto, como por exemplo: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses (LEITE, 2005).
- Estudo acelerado – os testes devem ser realizados nos tempos 0, 3 e 6 meses. Se houver expectativas de que mudanças significativas ocorrerão com o fármaco, amostras adicionais deverão ser testadas no tempo final ou em maior frequência (LEITE, 2005).

3.9 Fotoestabilidade

A Resolução (RE) 398/04 introduziu a primeira diretriz para a realização de estudos de fotoestabilidade. A RE 01/05 recomenda a realização deste estudo (BRASIL, 2005).

Este estudo tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significativas para o produto (BRASIL, 2005).

O estudo pode ser realizado com o produto exposto e com produto em sua embalagem primária (BRASIL, 2005).

O estudo não precisa ser realizado para produtos comprovadamente fotoestáveis (mediante levantamento bibliográfico) ou produtos acondicionados em embalagem primária completamente fotoprotetora, tais como tubos de alumínio ou enlatados (BRASIL, 2005).

De acordo com a resolução n. 01 de 2005, o estudo de fotoestabilidade deve ser realizado em um único lote do produto farmacêutico de acordo com a seguinte sistemática: *primeiro*, testes com o fármaco isoladamente; *segundo*, testes com o medicamento diretamente exposto; e, se necessário, *terceiro*, testes com o medicamento na embalagem primária; e, se necessário e, por *último*, testes com o produto na embalagem secundária (LEITE, 2005)

Durante o estudo são recomendadas duas opções de fontes de luz: a lâmpada fluorescente combinando saídas ultravioleta e visível, de xenônio ou de haleto metálico; ou a lâmpada fluorescente branca fria e lâmpada fluorescente ultravioleta próximo com espectro de 320nm a 400nm. A amostra deve ser submetida à exposição de ambas (LEITE, 2005).

A temperatura durante o estudo deve ser controlada a fim de minimizar seus efeitos na amostra teste. Uma amostra controle (controle escuro) deve ser utilizada para a verificação da influência deste fator (LEITE, 2005).

A resolução pede que sempre que possível, a amostra deve ser exposta diretamente a luz ou protegida em recipiente quimicamente inerte e transparente, e é ressaltado que se deve evitar que alterações no estado físico da amostra ocorram durante o estudo. Recomenda-se monitorar o

aparecimento de alterações físicas (LEITE, 2005).

De acordo com a resolução as amostras devem ser colocadas lado a lado num sistema químico actinométrico validado para assegurar que a exposição à luz especificada seja obtida ou, por um período de tempo apropriado, usando radiômetros ou luxômetros calibrados. Ao final do teste, os resultados devem ser avaliados conjuntamente aos dados obtidos no estudo de estabilidade do produto farmacêutico, para determinar se os níveis de alteração induzidos pela exposição à luz são significativos, a fim de definir o material de acondicionamento e os dizeres de rotulagem adequados (LEITE, 2005).

3.10 Prazo de validade

O prazo de validade é o prazo limite para se utilizar determinado produto farmacêutico. O fabricante do produto determina este prazo limite tendo como base os resultados obtidos nos testes de estabilidade ou acelerado ou de longa duração desde que o usuário mantenha as condições de armazenamento definidas na rotulagem do produto. Quanto ao prazo de validade é estimado pelos resultados do teste acelerado, este prazo deve ser confirmado pelos resultados de estudo de longa duração (BRASIL, 2005).

O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com parâmetros já definidos. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de seis meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros já definidos (BRASIL, 2005).

3.11 Materiais de embalagem

Todas as Guias estabelecem que os estudos de estabilidade sejam realizados com o produto farmacêutico em sua embalagem primária (é a qual está em contato direto com o medicamento). A embalagem primária deve restringir qualquer risco químico, climático ou biológico, ou mecânico que possa levar à deterioração do produto (AULTON, 2001). As diretrizes do ICH e da RE 01/05 apresentam orientações específicas para avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos em base aquosa armazenados em embalagens semipermeáveis. No entanto, nenhuma exige a apresentação de dados que comprovem a compatibilidade entre o produto e o material de

embalagem (LEITE, 2005).

De acordo com Leite (2005), a RE 01/05 poderia exigir que alterações na aparência do produto ou no teor da substância ativa fossem investigadas, não apenas quanto à formação de produtos de degradação ou à perda de veículo aquoso para o meio, mas também quanto ao aparecimento de produtos de interação fármaco/embalagem ou à possível adsorção do fármaco ao material de embalagem. Para avaliação técnica das informações obtidas destas investigações, seria imprescindível a apresentação de dados sobre a decomposição e as especificações do material de embalagem no relatório de estabilidade.

3.12 Relatório do estudo de estabilidade

O relatório de estabilidade é um documento apresentado à ANVISA para avaliação técnica da estabilidade e do prazo de validade proposto. Este documento deve conter, portanto, todas as informações necessárias para subsidiar a análise dos resultados dos testes de estabilidade e as fundamentações que embasaram as avaliações realizadas pela empresa (**Tabela 3**) (LEITE, 2005).

Tabela 3 – Documentos necessários no relatório das formulações farmacêuticas

Formas Farmacêuticas		Exigências	
Sólidos	Dureza	Dissolução	
Líquidos	Clareza em solução (limpeza da solução)	Perda de peso em líquidos de base aquosa	pH
Suspensões	Sedimentação pós-agitação em suspensões	Perda de peso em suspensões de base	pH
Semi - Sólidos	Separação da fase em emulsões e cremes	Perda de peso em semi-sólidos de base aquosa	pH
Para todas as formas farmacêuticas	Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária Número do lote para cada lote envolvido no estudo Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados Aparência Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma Data de início do estudo Teor do princípio ativo e método analítico correspondente Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente Limites microbianos		

Fonte: BRASIL (2005, p. 3)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No desenvolvimento de fármacos, para a determinação do seu prazo de validade e validação da sua eficácia e segurança, é imprescindível que as indústrias façam os estudos de estabilidade. O estudo mostra se o fármaco sofreu degradações ao longo de um tempo determinado. Geralmente se realiza o estudo de estabilidade acelerada (alta temperatura) e estabilidade de longa duração (temperatura ambiente e umidade relativa do ar ambiente). Ambas são comparadas e por métodos matemáticos, dessa forma, obtém-se o prazo de validade do medicamento.

O estudo também leva em consideração os materiais de embalagem, que podem interferir na estabilidade do produto.

Apesar de ser um estudo muito sério, guiado por legislações, o Brasil é um país que apresenta diferentes tipos clima (quente, frio, seco, úmido) e o Guia da RE-01/05 vem estudando para determinar a melhor temperatura e umidade para todo o território, baseando-se em médias das temperaturas e umidades das principais capitais brasileiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAS, M. **Panorama Geográfico do Brasil**. 2ª ed. São Paulo: Moderna, 1987.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. São Paulo: Artmed, 2001.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, a drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1976.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 35, de 25 de fevereiro de 2003. Determina a todos os estabelecimentos Distribuidores e Fracionadores de Insumos Farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos: Diário Oficial da União, 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, ad referendum, a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.

CARVALHO, J. P.; SANTOS, A. S.; SA, A. S.; TEIXEIRA, C. S.; NOGUEIRA, M. S. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Fármacos & Medicamentos**. nº 8, 22-27, 2004.

CHOW, S.; LUI, J. **Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science: validation, process controls and stability**. New York: Marcel Dekker, 1995; 564 p.

FIGUEIREDO, M. A. J.; LAPORTA, L. **Requisitos específicos para formas farmacêuticas sólidas**. Monografia. Curso de formação especializada em análise de registro de medicamentos, Centro Universitário Franciscano. Santa Maria. 2003. 30p.

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. T. Trends in Stability Testing, with Emphasis on stability during distribution and storage. **Drug development and industrial pharmacy**. v. 25, nº 7, 857-868, 1999.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria de Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. vol. II. 1017 p.

LEITE, E. G. **Estabilidade**: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, nível de mestrado profissionalizante. Porto Alegre, RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

MATTEWS, B.R. Regulatory aspects of stability testing in Europe. **Drug development and industrial pharmacy**. v. 25, nº 7, 831-856, 1999.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; CAMPOS, R. M. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 3ª ed. Lisboa: Fundação Galoute Guldenkian, 1990.

WHO. International stability testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. **WHO Technical Report Series**. 863,1996.

WHO. Aspects of Quality Assurance. **WHO Drug Information**. v. 18, nº 2, 113-116, 2004.

Recebido em 25/08/2011 - Aceito em 11/04/2012