



LUCIANA RODRIGUES ORIQUI

**Guia de Estabilidade para a Indústria Química -
Definição de Prazo de Validade e Proposição de Prazo
de Reteste**

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA

LUCIANA RODRIGUES ORIQUI

***Guia de estabilidade para a indústria química - definição de
prazo de validade e proposição de prazo de reteste***

Orientador/Supervisor: Prof. Dr. Milton Mori

Co-Orientador/Co-Supervisor: Dr. Pedro Wongtschowski

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutora em Engenharia Química, na área de Desenvolvimento de Processos Químicos.

Este exemplar corresponde a versão final da tese defendida pela aluna Luciana Rodrigues Oriqui, orientada pelo Prof. Dr. Milton Mori e co-orientada pelo Dr. Pedro Wongtschowski.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Milton Mori", is written over a horizontal line.

PROF. DR. MILTON MORI
Professor Titular MS-6
Matricula 087513
DEPro/FEQ/UNICAMP

CAMPINAS, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA E ARQUITETURA - BAE - UNICAMP

Or48g Oriqui, Luciana Rodrigues
Guia de estabilidade para a indústria química -
definição de prazo de validade e proposição de prazo de
reteste / Luciana Rodrigues Oriqui. --Campinas, SP:
[s.n.], 2012.

Orientador: Milton Mori
Coorientador: Pedro Wongtschowski.
Tese de Doutorado - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Produtos químicos. 2. Estabilidade. I. Mori,
Milton. II. Wongtschowski, Pedro. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia
Química. IV. Título.

Título em Inglês: Stability guide for chemical industry - shelf life definition and
retest period proposition

Palavras-chave em Inglês: Chemical Products, Stability

Área de concentração: Desenvolvimento de Processos Químicos

Titulação: Doutora em Engenharia Química

Banca examinadora: Gil Anderi da Silva, Felipe Araújo Calarge, Flávio Luís
Schmidt, Luciel Henrique de Oliveira

Data da defesa: 24-08-2012

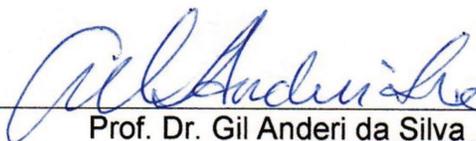
Programa de Pós Graduação: Engenharia Química

Folha de aprovação

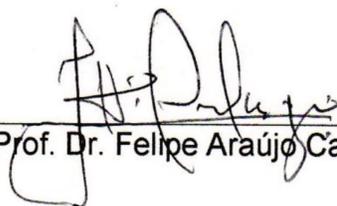
Tese de Doutorado defendida por **Luciana Rodrigues Oriqui** e aprovada em **24 de agosto de 2012** pela banca examinadora constituída pelos doutores:



Prof. Dr. Milton Mori



Prof. Dr. Gil Anderi da Silva



Prof. Dr. Felipe Araújo Calarge



Prof. Dr. Flávio Luís Schmidt



Prof. Dr. Luciel Henrique de Oliveira

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Milton Mori e ao Dr. Pedro Wongtschowski pela orientação e viabilização deste trabalho. Ao Prof. Dr. Milton, em especial, agradeço pelo apoio irrestrito à formação de cada um de seus orientados e ao Dr. Pedro, pela participação ativa na escolha do tema e no tempo generosamente despendido para co-orientação e adequação da pertinência e aplicabilidade da tese.

Agradeço à indústria química Oxiteno S.A. pelo apoio financeiro durante o projeto.

Não poderia ter chegado até aqui sem o apoio incondicional de meus pais, Osvaldo e Regina, e de meus filhos, Gabriella e Lucca. Muito obrigada, vocês são absolutamente especiais.

Sou grata a toda minha família e amigos que se dispuseram a ajudar sempre que solicitados, em especial obrigada Ana, Christine, Fabiana e Marlene.

Ao meu namorado, José Eduardo, obrigada por entender e apoiar os momentos de dedicação.

Ao amigo de sempre, Dr. Marcelo Reis, agradeço e dedico mais este trabalho.

RESUMO

A indústria química no mundo todo vem passando por um momento bastante particular de readequação em função da implementação do regulamento europeu REACH - acrônimo de **R**egistration, **E**valuation, **A**uthorization and **R**estriction of **C**hemicals -, que visa a uma abordagem integrada a respeito do controle de fabricação, importação e uso de substâncias químicas na Europa. No Brasil, além da necessidade de se adequar à extensa quantidade de informações solicitadas, o segmento também não tem um guia de estabilidade específico de onde podem ser obtidas algumas dessas informações. Este trabalho visa contextualizar essa situação e, a partir da utilização como referência dos guias ICH, *International Conference on Harmonization*, específicos para as indústrias farmacêuticas, propor um guia de estabilidade para os produtos da indústria química. O guia apresenta metodologia e parâmetros para definição de prazo de validade e de definição de prazo de validade adicional, ou prazo de reteste, para produtos que atendam a pré-requisitos estipulados. Esta nova possibilidade representa uma redução do impacto ambiental causado pelo descarte de produtos químicos com prazo de validade teoricamente vencidos, mas que ainda atendam as especificações mínimas de qualidade e aplicabilidade.

Palavras-chave: Estudos de estabilidade, ICH, REACH, prazo de validade, período de reteste, temperatura cinética média, produtos químicos, guia de estabilidade.

ABSTRACT

Chemical companies worldwide have been going through a very particular moment of readjustment due to the implementation of European regulation REACH, which stands for Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, which aims an integrated approach on the control of manufacturing, importing and the use of chemicals in Europe. In Brazil, besides the need to fit the extensive amount of information requested, the segment also does not have a specific stability guide where some of this information can be obtained. This work aims to contextualize the situation and, starting from the use as reference guides ICH, International Conference on Harmonization, specific to the pharmaceutical, propose a guide for the stability of chemical industry products. The guide presents the methodology and parameters for defining validity and definition of additional shelf life or retest period for products that meet the prerequisites stipulated. This new possibility is a reduction of the environmental impact caused by the disposal of chemicals with theoretically expired shelf life, but still meet the minimum specifications for quality and applicability.

Key words: Stability Studies, ICH, REACH, shelf life, retest period, mean kinetic temperature, chemical products, stability guides.

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS	xi
ACRÔNIMOS, ABREVIACÕES E SIGNIFICADOS.....	xiii
1. Introdução.....	17
2. Revisão Bibliográfica	
2.1. ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.....	19
2.1.1 Guias ICH	22
2.2. Regulamento REACH	23
2.3. Sistema Global de Harmonização (GHS).....	30
2.4. Estudos de estabilidade	35
2.5. Temperatura cinética média (TCM ou T_K , <i>Kinetic Temperature</i>).....	40
2.6. Zonas climáticas	42
2.7. Alternativas em estudos de estabilidade.....	45
2.8. Estudos de Estabilidade no Brasil.....	47
2.8.1. Temperatura cinética no Brasil	47
2.8.2 Estudos de estabilidade e prazos de validade (<i>shelf life</i>).....	53
2.8.3 Considerações	56
2.9. Testes de estabilidade em indústrias de cosméticos, farmacêuticas e de saneantes – definições e comparativos	59
2.9.1. Definições de estabilidade	59
2.9.1.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RE nº1, 2005).....	59
2.9.1.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004).....	59
2.9.1.3. Segmento de Saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006).....	59

2.10. Definições relevantes nos estudos de estabilidade	
2.10.1. Produtos	60
2.10.1.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução – RDC no. 17, 2010)	60
2.10.1.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)	60
2.10.1.3. Segmento de saneantes (ANVISA, conceitos técnicos).....	61
2.10.2. Matéria-prima	61
2.10.2.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº17, 2010)	61
2.10.3. Data de Reteste e Prazo de Validade	61
2.10.3.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº 210, 2003; Resolução RDC nº17, 2010 e Resolução no.398, 2004)	61
2.10.3.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)	62
2.10.3.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)	63
2.10.4. Testes de estabilidade	
2.10.4.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº 17, 2010, Resolução no.398, 2004 e Resolução – RE nº 1, 2005).....	63
2.10.4.2. Segmento de Cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)	64
2.10.4.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)	66
2.10.5. Lotes	
2.10.5.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução – RDC nº 17, 2010 e Resolução nº 1, 2005)	66
2.10.5.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)	67
2.10.5.3. Segmento de Saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)	67

2.10.6. Embalagens	68
2.10.6.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº 17, 2010; Resolução RDC nº 35, 2003)	68
2.10.6.2. Segmento de Cosméticos (ANVISA, Resolução nº 211/2005 – Anexo IV)	68
2.10.6.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)	69
2.10.7. Rótulos	69
2.10.7.1. Segmento farmacêutico (Decreto N° 79.094, de 5 de janeiro de 1977)	69
2.10.7.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Resolução RDC nº 211 / 2005 – Anexo IV)	69
2.10.7.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)	69
3. PROPOSIÇÃO DE GUIA DE ESTABILIDADE PARA A INDÚSTRIA QUÍMICA	
Introdução:	71
Descrição resumida do Guia:	72
Objetivos:	73
I - Princípios Gerais	73
II - Guia para Produtos Químicos	75
1. Testes de estresse ou testes de esforço	75
2. Seleção de lotes	78
3. Material de acondicionamento	79
4. Especificações	80
5. Frequência dos testes	81
6. Condições de armazenamento	82
7. Fatores determinantes do prazo de validade de um produto	86
7.1. Estabilidade química	87

7.2. Estabilidade física:.....	87
7.3. Aparência:	87
7.4. Crescimento microbiano:.....	87
7.5. Degradação fotoquímica:	88
8. Prazo de validade e mudanças significativas	88
9. Prazo de validade e extrapolações	89
10. Prazo de reteste e extrapolações	95
11. Análises estatísticas	102
12. Declarações e rotulagem.....	105
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	
4.1. CONCLUSÕES.....	106
4.2. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	107
5. ANEXOS	
Anexo I - Padrão explicativo do formato SDS (por Danerhurst Chemical Safety) .	110
Anexo II - Especificações de testes de estabilidade em indústrias farmacêuticas.	
114	
Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 (ANVISA)	114
Anexo III - Plano de Estabilidade Reduzido de Medicamentos	122
Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 (ANVISA)	122
Anexo IV - Estudo de Fotoestabilidade_ Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 (ANVISA).....	127
Anexo V - Lei Nº 8.078, De 11 De Setembro De 1990.....	132
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cronograma de Implantação do REACH	25
Figura 2: Ciclo de vida de um produto.....	33
Figura 3: Abordagem por etapas para classificação de misturas.....	34
Figura 4: Desenvolvimento de um novo medicamento.....	38
Figura 5: Mapa do Brasil.	47
Figura 6: Mapa da Temperatura Cinética Média (°C) e Umidade Relativa Média (%) no Brasil, por estado, no período 1961 a 1990.....	49
Figura 7: Mapa da Temperatura Cinética Média (°C) e Umidade Relativa Média (%) no Brasil, por regiões, no período 1961 a 1990.....	50
Figura 8: Gráfico de Arrhenius.	92
Figura 9: Gráfico indicativo de como margens de erro em estudos de estabilidade são traduzidas em margens de erro para valores de prazo de validade.	95

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1: Testes de Fotoestabilidade.....	77
Fluxograma 2: Extrapolação para proposição de prazo de reteste.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de testes requeridos pelo REACH para diferentes faixas de volume	26
Tabela 2: Zonas climáticas mundiais para estudos de estabilidade.....	42
Tabela 3: Zonas climáticas mundiais – Cálculo de temperatura média.....	44
Tabela 4. Parâmetros da Nova Divisão de Zonas Climáticas.....	44

Tabela 5: Sumário dos valores calculados de temperatura cinética média (°C) e umidade relativa média anual (%) para todas as capitais brasileiras, nos períodos 1961 a 1990 e 1998 a 2002.	51/52
Tabela 6: Principais objetivos e usos dos estudos de estabilidade.	54
Tabela 7: Testes de Estabilidade para a Região VI-B.	85
Tabela 8: Abordagem para determinação de perda hídrica	86

ACRÔNIMOS, ABREVIACÕES E SIGNIFICADOS

Acrônimo	Idioma Original	Significado em Português
ABIQUIM	<i>Ver significado em português</i>	Associação Brasileira da Indústria Química
AC	<i>Article Category</i>	Categoria de Artigo
AI	<i>Active Ingredients</i>	Ingredientes Ativos
ANVISA	<i>Ver significado em português</i>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CLP	<i>Classification, Labelling and Packaging</i>	Regulamento sobre Classificação, Rotulagem e Embalagem
CMR	<i>Carcinogenic, Mutagenic or Toxic for Reproduction</i>	Carcinogênico, Mutagênico ou Tóxico para Reprodução
CPTEC	<i>Ver significado em português</i>	Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos
d	<i>Thickness</i>	Espessura
DH	<i>“Delta” H</i>	Energia de Ativação
DOE	<i>Design of Experiments</i>	Planejamento de Experimentos
ECHA	<i>European Chemical Agency</i>	Agência Europeia de Substâncias Químicas
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries Associations</i>	Federação Europeia das Indústrias Farmacêuticas Associadas
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>	Associação Europeia de Livre Comércio
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>	Agência Europeia para Avaliação de Medicamentos
ERC	<i>Environment Regulations Commission</i>	Categoria de Libertação para o Meio Ambiente
EU	<i>European Union</i>	União Europeia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Administração de Alimentos e Medicamentos

FISPQ	<i>Ver significado em português</i>	Fichas de Informação de Segurança para Produtos Químicos
GHS	<i>Globally Harmonized System and Labelling of Chemicals</i>	Sistema Global de Harmonização para Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos
HDPE	<i>High-density Polyethylene</i>	Polietileno de alta densidade
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
IBC Code	<i>International Code for the Construction and Equipment of Ships Carrying Dangerous Chemicals in Bulk</i>	Código internacional relativo à construção e ao equipamento de navios destinados ao transporte de substâncias químicas perigosas a granel
IBGE	<i>Ver significado em português</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i>	Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Drogas
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>	Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano
IFPMA	<i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations</i>	Federação Internacional da Indústria Farmacêutica & Associados
INMET	<i>Ver significado em português</i>	Instituto Nacional de Meteorologia
INPE	<i>Ver significado em português</i>	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
IOMC	<i>Interorganization Program for the Sound Management of Chemicals</i>	Programa Interorganizacional para a Gestão Segura de Produtos Químicos
JPMA	<i>Japan Pharmaceutical Manufacturers Association</i>	Associação das Indústrias Farmacêuticas Japonesas
MARPOL	<i>Ver significado em português</i>	Convenção Internacional para a

		Prevenção da Poluição Causada por Navios
MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan</i>	Ministério da Saúde, Trabalho e Previdência Social, Japão
mPmB	<i>Ver significado em português</i>	Muito Persistente e muito Biocumulativa
ONU	<i>United Nations Organization</i>	Organização das Nações Unidas
MVTR	<i>Moisture Vapor Transmission Rate</i>	Taxa de Transmissão de Vapor
PBT	<i>Ver significado em português</i>	Persistentes, Biocumulativas e Tóxicas
P _D	<i>Partial Water Vapour Pressure</i>	Pressão Parcial de Vapor de Água
PhRMA	<i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>	Produtores e Pesquisadores Farmacêuticos da América
PROC	<i>Process Category</i>	Categoria de Processo
P _S	<i>Saturation Vapour Pressure</i>	Pressão de Saturação de Vapor de Água
PC	<i>Chemical Product Category</i>	Categoria de Produto Químico
Q&A	<i>Questions & Answers</i>	Perguntas e Respostas
Q1AR2	<i>Guidance for Industry – Stability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Guia de Orientação sobre Requisitos de Informação e Avaliação de Segurança Química
Q1D	<i>Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Projetos Matriciais ou de Agrupamentos para Testes de Estabilidade para Novas Substâncias e Medicamentos
R	<i>Universal Gas Constant</i>	Constante Universal dos Gases
REACH	<i>Registration, Evaluation, Autorizathion and Restriction of Chemicals</i>	Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas
SA	<i>Surface Area</i>	Área da Superfície
SDS	<i>Safety Data Sheet</i>	Ficha de Segurança
SU	<i>Ver significado em português</i>	Setor de Utilização

TCM	<i>Ver significado em português</i>	Temperatura Cinética Média
T _D	<i>Dew Point Temperature</i>	Temperatura do Ponto de Orvalho
T _K	<i>Kinetic Temperature</i>	Temperatura Cinética
UNCETDG	<i>United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods</i>	Comitê das Nações Unidas de Especialistas em Transporte de Produtos Perigosos
UR	<i>Ver significado em português</i>	Umidade Relativa
UR _{int}	<i>Ver significado em português</i>	Umidade Relativa Interna
UR _{ext}	<i>Ver significado em português</i>	Umidade Relativa Externa
URC	<i>Ver significado em português</i>	Umidade Relativa Crítica
URE	<i>Ver significado em português</i>	Umidade Relativa de Equilíbrio
USP	<i>United State Pharmacopeia</i>	Farmacopeia Americana
UV	<i>Ultraviolet</i>	Ultravioleta
WHO	<i>The World Health Organization</i>	Organização Mundial da Saúde

CAPÍTULO 1

1. Introdução

Com o objetivo de elaborar um guia específico para definição de prazo de validade (*shelf life*) para a indústria química, foram feitas visitas a empresas dos segmentos químico, alimentício, cosmético e farmacêutico para a compreensão de como são feitos os estudos de estabilidade de seus produtos, uma vez que a definição do prazo de validade é realizada a partir de dados desses estudos.

As visitas indicaram que o segmento farmacêutico deveria ser utilizado como base para a elaboração do guia para a indústria química, uma vez que tem, em geral, métodos mais bem definidos para estudos de estabilidade, que fornecem evidências de como a qualidade de um produto varia com o tempo sob influência de uma variedade de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz.

Segundo relatos obtidos em visitas de campo, atualmente há uma tendência de a indústria química adotar para esses estudos os guias de boas práticas do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH, apesar de eles terem sido montados especificamente para produtos farmacêuticos.

Essa tendência crescente observada nas indústrias químicas de utilizar esses guias ICH como parâmetro para estudos de estabilidade também parece estar correlacionada à implementação do Sistema REACH - *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals* -, que é um sistema concebido para controlar a fabricação, a importação e o uso de produtos químicos na União Europeia, no intuito de coletar informações úteis de segurança sobre tais produtos, e que entrou efetivamente em vigor em 2007. Entre as muitas exigências, estão a apresentação de classificação e de rotulagem, orientação de uso seguro e relatório de segurança química, sendo várias dessas informações também provenientes de estudos de estabilidade.

O monitoramento das condições de produção, das instalações de armazenamento e dos processos de distribuição tem se tornado relevante nas instruções de Boas Práticas de Produção (ANVISA, Consulta Pública no. 3, de 13 de janeiro de 2009, D.O.U. de 17/02/2009). Os procedimentos padrões indicados minimizam riscos relativos à fabricação que podem influenciar na estabilidade dos produtos. No caso da indústria farmacêutica, o *Food and Drug Administration* (FDA) e outros órgãos regulatórios têm mostrado particular interesse nessa área e vêm requerendo maior acurácia nas medidas e documentações (O'Donnel, 2008).

Comparando-se as diversas legislações nos segmentos da indústria química, de cosméticos e alimentícia, é comum, quando se trata de estudos de estabilidade, encontrar similaridades ou referências implícitas e até mesmo explícitas aos processos indicados pelos guias ICH. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, é um exemplo clássico desse comportamento.

O ICH, americano, e o *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), seu correspondente europeu, vêm sendo citados em vários artigos, como, por exemplo, os de Bilia *et al* (2001) e de Grimm (1998), como referências em estudo de estabilidade em diversas áreas, obviamente com maior ênfase na farmacêutica, por ser seu foco de estudo.

CAPÍTULO 2

2. Revisão Bibliográfica

2.1. ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Nos anos 1960 e 1970, houve um aumento acentuado nas leis, regulamentações e guias para acompanhar a evolução dos dados sobre segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos, e, justamente nesse período, várias empresas dessa área se internacionalizaram, procurando novos mercados. Embora houvesse diferentes sistemas regulatórios nos diversos países, era senso comum a importância da avaliação de qualidade, segurança e eficácia de todos os produtos, independentemente de sua procedência. Como o detalhamento dos requisitos técnicos divergia em cada país, essas indústrias investiram nos estudos de procedimentos e testes que permitissem ampliar o prazo de consumo de seus produtos, e, dessa forma, facilitassem a comercialização internacional (www.ich.org).

A premência em racionalizar e harmonizar as diferentes regulamentações também foi impulsionada pelos custos crescentes de produtos ligados à saúde e pelas pesquisas e desenvolvimento nessa área, de forma a preencher a expectativa de atendimento rápido, seguro e eficaz, principalmente por parte de pacientes à espera de um novo tratamento.

A regulamentação harmonizada dos requisitos técnicos iniciou-se na Comunidade Europeia, nos anos 1980, com o intuito de formar um único mercado para produtos farmacêuticos. O sucesso desse procedimento foi a motivação necessária para que Europa, Japão e Estados Unidos discutissem, na Conferência de Autoridades Reguladoras de Drogas (*Conference of Drug Regulatory Authorities, ICDRA*), em 1989,

em Paris, uma regulamentação conjunta que possibilitasse harmonização internacional. Foi assim que a ICH foi concebida.

No primeiro encontro do ICH, foi decidido que os tópicos selecionados para harmonização seriam divididos em segurança, qualidade e eficácia, já que esses eram os critérios básicos para aprovação e autorização de um novo medicamento.

Segundo a própria definição do ICH, a Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registros de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (*International Conference of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) “foi oficialmente estabelecida em 1990 como um conjunto regulatório para projetos industriais, com objetivo de implantar, através da harmonização, um processo para desenvolvimento e registro de novos produtos medicinais na Europa, Japão e Estados Unidos, de tal forma a disponibilizar esses produtos aos pacientes com o menor atraso possível”.

O sucesso do ICH deveu-se, principalmente, ao fato de os processos indicados serem baseados em consenso científico desenvolvido entre indústrias e especialistas em regulamentações. O ICH é composto de seis partes diretamente envolvidas em todo o processo de harmonização, que representam o corpo regulatório e indústrias com base em pesquisa na União Europeia, Japão e Estados Unidos:

- EU (*European Union – European Commission*): a Comissão Europeia representa 27 membros da União Europeia. Essa comissão trabalha pela harmonização da legislação e de requisitos técnicos e de procedimentos para consolidar um único mercado de farmacêuticos que permita uma livre movimentação dos produtos pela Europa. A Agência de Medicina Europeia (*European Medicines Agency - EMA*) foi designada pela comissão como suporte científico para as atividades do ICH e ela o faz através do Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*).

- EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries Associations*): situada em Bruxelas, Bélgica, tem como membros, 29 associações nacionais da indústria farmacêutica e 45 indústrias farmacêuticas líderes, envolvidas em pesquisa, desenvolvimento e produção de produtos medicinais para uso humano na Europa. Essa federação trabalha para que as indústrias europeias tenham forte representatividade no ICH.
- MHLW (*Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan*): o Ministério da Saúde, Trabalho e Previdência Social tem responsabilidades para aprovação e administração de medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos no Japão.
- JPMA (*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*): representa 75 membros, incluindo 20 filiados internacionais e 14 comitês. O trabalho junto ao ICH é coordenado por comissões especiais de peritos de indústrias que também participam do Grupo de Especialistas EWG (*Expert Working Groups*) do próprio ICH.
- FDA (*US Food and Drug Administration*): maior agência reguladora de alimentos e medicamentos em todo o mundo, a FDA é responsável pela aprovação dos medicamentos usados nos Estados Unidos.
- PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of América*): representa a indústria farmacêutica de pesquisa e biotecnologia dos Estados Unidos. A associação tem 67 empresas envolvidas em pesquisa, desenvolvimento e fabricação de medicamentos. Há também 24 afiliados que pesquisam o desenvolvimento de medicamentos e vacinas.

Além dessas seis partes diretamente envolvidas e membros fundadores do ICH, o ICH também é composto por três observadores, grupos de membros não votantes, além da Federação Internacional de Produtores Farmacêuticos e Associações, (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*), IFPMA.

Esses três observadores representam um elo entre países e regiões não pertencentes ao ICH e sua estrutura. São eles:

- WHO (*The World Health Organization*);
- EFTA (*The European Free Trade Association*) – atualmente representado pela Agência Suíça para Produtos Terapêuticos (*Swissmedic*);
- Canadá (representado pelo Ministério da Saúde do Canadá).

A IFPMA é uma organização não governamental, sediada em Genebra, Suíça, que representa as principais empresas internacionais, bem como associações industriais nacionais e regionais em países desenvolvidos e em desenvolvimento nos cinco continentes. As companhias, membros do IFPMA, são indústrias farmacêuticas com base em pesquisa, incluindo as de biotecnologia e as do setor de vacinas.

2.1.1 Guias ICH

Os tópicos nos guias ICH são subdivididos em quatro categorias principais:

- Tópicos de qualidade: relacionados à garantia da qualidade de produtos químicos e farmacêuticos (testes de estabilidade, ensaios de impurezas etc.);
- Tópicos de segurança: relacionados aos estudos *in vitro* e estudos pré-clínicos *in vivo* (testes de carcinogenicidade, de genotoxicidade etc.);
- Tópicos de eficácia: relacionados aos estudos clínicos em humanos (estudos com dose responsável, boas práticas clínicas etc.);
- Tópicos multidisciplinares: temas transversais que não se encaixam especificamente em nenhum dos tópicos anteriores.

O objetivo deste trabalho é o de customizar certos tópicos dos guias ICH sobre estudo de estabilidade, adaptando-os para a indústria química; portanto o trabalho focará basicamente os tópicos de qualidade.

2.2. Regulamento REACH

REACH é a sigla para Regulamento para Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas. É um regulamento europeu aprovado em 18 de fevereiro de 2006 pelo Conselho da União Europeia e que entrou em vigor a partir de 1º de junho de 2007.

R (Registration): registro

E (Evaluation): avaliação

A (Authorization): autorização

CH (Restriction of Chemicals): restrição de substâncias químicas

Na ocasião da aprovação do REACH, havia um percentual baixo de informações toxicológicas disponíveis para aproximadamente 30.000 substâncias produzidas em volumes de uma a cem toneladas na Europa. Sabendo-se que substâncias com informações inadequadas de segurança podem representar risco para trabalhadores, consumidores e meio ambiente, a Comissão Europeia apresentou o projeto do REACH (Hengstler *et al*, 2006).

O REACH foi concebido para ser uma abordagem integrada a respeito do controle de fabricação, importação e uso de substâncias químicas na Europa e tem a intenção de criar um sistema que se baseie em informações sobre as substâncias químicas e que garanta que informações úteis sobre segurança (ou seja, medidas adequadas de gestão de riscos para utilizações identificadas) sejam fornecidas para aqueles que as utilizam.

Henrique (2008) ressalta a importância da reversão do ônus da prova, em vigor com a implementação do regulamento: a responsabilidade pela segurança das substâncias químicas colocadas no mercado passa a ser da indústria e não mais do governo. Também refere que os critérios para o sistema de registro podem ser divididos

basicamente em duas fases, cuja conjugação é determinante para os prazos de registro:

- - quantidade colocada no mercado (produzida ou importada) e
- - risco à saúde ou ao meio ambiente.

O REACH descreve os processos por fases; para contornar a falta de dados existentes sobre substâncias químicas, apresenta alguns prazos baseados em tonelagem para registro das substâncias químicas existentes e define o sistema de regulação para a gestão dessas substâncias na União Europeia.

Existem três faixas de volume de substâncias colocadas no mercado, com diferentes obrigações para registro (Henrique, 2008):

- 1) ≥ 1.000 toneladas/ano e substâncias carcinogênicas, mutagênicas ou tóxicas à reprodução (*Carcinogenic, Mutagenic or Toxic for Reproduction - CMR*) e PBT (persistentes, biocumulativas e tóxicas) ou mPmB (muito persistente e muito bioacumulativa);
- 2) Substâncias entre 100 e 1.000 toneladas/ano;
- 3) Substâncias de 1 a 100 toneladas/ano.

Se uma substância for fabricada ou importada em volume inferior a uma tonelada por ano por registrante, ainda assim poderá não ser isenta de registro, por exemplo, caso seja classificada, pelo regulamento, como perigosa.

A Figura 1 representa o cronograma de implantação do REACH.



Figura 1: Cronograma de Implantação do REACH

Fonte: Furtado (2008), Revista Química e Derivados, edição 471, Março de 2008.

Em geral, as diferentes partes da regulamentação têm alguma variação: por exemplo, determinada substância pode não necessitar de registro, mas pode ficar sujeita a restrições se surgir alguma evidência de problemas de riscos à saúde e ao meio ambiente.

Com base no próprio regulamento, o REACH pode ser dividido nos seguintes tópicos:

- Definições: de substâncias, de intermediários etc.
- Substâncias isentas de REACH: substâncias e/ou utilizações que estão isentas de registro no sistema REACH.
- Registro: processo no qual os fabricantes da própria União Europeia e importadores lá baseados serão obrigados a enviar um dossiê contendo informações sobre a substância para uma nova central, a Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA), localizada em Helsinque, Finlândia. Isso se aplica às substâncias produzidas ou importadas para a União Europeia em quantidades de uma ou mais toneladas por ano. Essa fase inclui um período de até 11 anos a partir de 01/6/2007 para recolhimento das informações sobre substâncias químicas já existentes.

- Avaliação: a ECHA, criada pelo novo regulamento e responsável pela implantação do REACH, com apoio, em alguns casos, de peritos dos Estados-Membros, irá avaliar os dossiês de processos de registros e substâncias individuais.

Segundo Fernandes (2009), as indústrias químicas manifestaram descontentamento com a extensa quantidade de informações solicitadas e consequente alto custo de registro dos produtos químicos para comercialização da União Europeia.

A Tabela 1 apresenta o número de testes requeridos para diferentes volumes.

Número de Volume de Importado (t)	Testes físico-químicos	Testes de toxicidade	Testes de ecotoxicidade
1 – 10	12	5	3
10 – 100	12	14	9
100 – 1000	15	18	23
> 1000	15	24	30

Tabela 1: Número de testes requeridos pelo REACH para diferentes faixas de volume.

Fonte: Furtado (2008), Tese de doutorado de Nícia Maria Mourão Henrique *apud* Revista Química e Derivados, edição 471, Março.

Além do alto custo, preocupações com o fechamento do mercado europeu – através de barreiras não tarifárias -, desconhecimento da dinâmica do processo, dificuldade de interação devido à distância, falta de conhecimento detalhado das propriedades e legislação muito complexa são outros pontos relevantes que impactam fortemente a indústria química (Henrique, 2008).

O conceito REACH tem como base as substâncias: a maioria das obrigações refere-se a substâncias, sejam elas estremes (puras), contidas em preparações ou contidas em artigos.

A ECHA define substância como “um elemento químico e seus compostos, no estado natural ou obtidos por qualquer processo de fabrico, incluindo qualquer aditivo necessário para preservar a sua estabilidade e qualquer impureza que derive do processo utilizado, mas excluindo qualquer solvente que possa ser separado sem afetar a estabilidade da substância nem modificar a sua composição”.

Segundo o Guia de Orientação sobre Requisitos de Informação e Avaliação de Segurança Química, Capítulo R.12, REACH, “nos termos do regulamento REACH, todos os fabricantes e importadores de substâncias que requeiram uma avaliação da exposição terão que desenvolver, avaliar e comunicar cenários de exposição que abranjam todo o ciclo de vida da substância. Para esse efeito, o fabricante/importador precisa fazer um levantamento de todas as utilizações da sua substância”.

Esse mesmo guia estabelece alguns cenários com as utilizações de maneiras isoladas ou combinadas entre si:

- a) Categoria setor de utilização (SU): define em que setor da economia a substância é utilizada. Essa utilização inclui a mistura ou a reembalagem de substâncias no nível da formulação, bem como as utilizações finais industriais, profissional e dos consumidores. A utilização final de uma substância estreme (pura) ou contida numa preparação é a última utilização antes da substância passar a fazer parte de uma matriz de um artigo, reagir quando utilizada (e, portanto, desaparecer) e/ou entrar na composição de um resíduo, de águas residuais ou de emissões para a atmosfera. As utilizações que visem exclusivamente a tornar a substância um componente de uma preparação (mistura) não são utilizações finais.

- b) Categoria de produto químico (PU): especifica em que tipos de produtos químicos se encontram finalmente contida a substância quando é fornecida para utilizações finais (por utilizadores industriais, profissionais ou consumidores). O termo produto químico abrange tanto as substâncias estremes (puras) como as contidas numa preparação (mistura). Essa disposição tem por objetivo permitir ambas as descrições no caso de produtos fornecidos que contenham apenas uma substância estreme, bem como no caso de produtos que sejam preparações.
- c) Categoria de processo (PROC): descreve as técnicas de aplicação ou os tipos de processos definidos do ponto de vista profissional.
- d) Categoria de libertação para o Meio Ambiente (ERC): descreve as condições genéricas de utilização do ponto de vista ambiental.
- e) Categoria de artigo (AC): descreve o tipo de artigo no qual a substância tenha sido eventualmente incorporada. Essa categoria inclui também misturas na sua forma seca ou curada (por exemplo, tinta de impressão seca em jornais, materiais de revestimentos secos sobre diversas superfícies).

Também são relevantes as informações físico-químicas das substâncias para avaliação dos riscos físicos e para ajudar a prever os possíveis perigos toxicológicos ao ambiente. Esses dados são utilizados principalmente para orientação de manuseamento seguro e também para determinação do risco ao ser humano e ao ambiente a partir de todas as etapas do ciclo de vida de uma substância.

Os dados físico-químicos em questão são, por exemplo, pontos de fusão, de cristalização e de ebulição, densidade relativa, pressão de vapor, tensão superficial, solubilidade da água, coeficiente de partição n-octanol/água (K_{OW}), granulometria, constante de dissociação e viscosidade.

O coeficiente de partição n-octanol/água é a relação entre a concentração de uma substância química em n-octanol e em água, em equilíbrio e em uma temperatura específica. Esse parâmetro é utilizado em muitos estudos ambientais para ajudar a

determinar o destino dos produtos químicos no meio ambiente. Segundo Bonfleur (2010), o coeficiente de partição n-octanol/água (K_{OW}) mede o caráter hidrofóbico ou hidrofílico de uma molécula.

O *Safety Data Sheet* (SDS), ou Ficha de Segurança, indicado no REACH, é compatível com o já implementado Sistema Global de Harmonização (GHS) para classificação e rotulagem de materiais em quase todo o mundo.

Para alinhar a legislação europeia com o GHS, entrou em vigor em 20 de janeiro de 2009 o regulamento CLP, ou CE no. 1272/2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagens de substâncias puras ou misturas.

O Anexo II do REACH descreve os requisitos para preparação do SDS e indica quando ele é necessário, e o regulamento CLP relata os detalhes de como classificar uma substância pura ou preparada (mistura), além dos requisitos de rotulagem.

MARPOL 73/78 refere-se à Convenção Internacional para a Prevenção da Poluição Causada por Navios e ao Protocolo relativo à Intervenção em Alto Mar em Casos de Poluição por Substâncias Outras que não o Óleo, de 1973, e que foi modificada pelo Protocolo de 1978. Os Anexos I, II e III da Convenção MARPOL definem “mercadorias poluentes”. Já o Código IBC refere-se ao código internacional relativo à construção e ao equipamento dos navios destinados ao transporte de substâncias químicas perigosas a granel.

2.3. Sistema Global de Harmonização (GHS)

Apesar de existirem semelhanças de algumas legislações sobre produtos químicos em alguns países, as diferenças entre elas são suficientemente significativas para gerar alguns conflitos entre especificações de um mesmo produto, como, por exemplo, ser considerado cancerígeno em um determinado país e em outro não.

Com o extensivo comércio global de um grande número de produtos químicos, houve necessidade de estruturação de metodologia única de classificação e padrão de rotulagem global e harmonizado, com informações dos riscos reais e potenciais de cada um deles de tal forma a garantir procedimentos adequados de transporte, uso seguro e eliminação no meio ambiente.

O *Globally Harmonized System of Classification and Labelling* (GHS) foi desenvolvido pela Organização das Nações Unidas (ONU) com o objetivo de harmonizar os diferentes sistemas de classificação e rotulagem de produtos químicos em todo o mundo. Por ser autoria da ONU, todos os países associados ao órgão devem adotar a norma, ainda que as datas limites para seu uso efetivo não tenham sido definidas.

A padronização decorrente da aplicação do GHS tem como objetivo garantir a segurança às pessoas que de alguma forma têm contato com esses produtos químicos - trabalhadores e consumidores - e também ao meio ambiente.

Segundo a ABIQUIM (2005), o principal motivador da criação do GHS foi o Mandato Internacional, adotado na Convenção das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e Desenvolvimento (UNCED), a Eco 92 – Agenda 21, Capítulo 19: “27. *Um sistema globalmente harmonizado de classificação de perigos e um sistema compatível de rotulagem, incluindo folha de informação de produto e símbolos facilmente compatíveis, deve estar disponível, se factível, no ano 2000*”.

Ainda segundo a ABIQUIM (2005), em outubro de 1999, o Conselho Econômico e Social das Nações Unidas decidiu (resolução 1999/65) aumentar o mandato do Comitê de Especialistas em Transporte de Produtos Perigosos, reconfigurando-o e transformando-o no Comitê de Especialistas no Transporte de Produtos Perigosos e no Sistema Harmonizado Globalmente para Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (UNCETDG/GHS). Na mesma ocasião, foi criado um novo subcomitê de especialistas no GHS (Subcomitê de GHS). Quando o Programa Interorganizacional para a Gestão Segura de Produtos Químicos (*Interorganization Program for the Sound Management of Chemicals* - IOMC) completou o trabalho de desenvolvimento do GHS, o sistema foi apresentado ao Subcomitê de GHS da ONU, que o adotou formalmente em sua primeira sessão, em dezembro de 2002. O sistema foi posteriormente endossado pelo UNCETDG/GHS, e, em julho de 2003, pelo Conselho Econômico e Social da ONU.

Segundo a ONU (2009), uma vez implementado, o GHS garantirá:

- a) aumento da proteção à saúde humana e ao meio ambiente através de um sistema de comunicação de riscos compreensível internacionalmente;
- b) fornecimento de uma estrutura robusta para os países sem sistema de classificação e rotulagem estabelecido;
- c) redução da necessidade de testes e avaliações de produtos químicos;
- d) facilitação do comércio internacional de produtos químicos cujos perigos tenham sido adequadamente avaliados e identificados por parâmetros internacionais.

A ONU iniciou seu trabalho tendo como base os principais sistemas já existentes:

- a) requisitos de sistemas nos Estados Unidos para local de trabalho, consumidores e pesticidas;
- b) requisitos do Canadá para local de trabalho, consumidores e pesticidas;
- c) diretivas da União Europeia para classificação e rotulagem de substâncias e preparados perigosos;
- d) recomendações da ONU para transporte de produtos perigosos.

O GHS inclui os seguintes elementos:

- a) critério harmonizado para classificação de substâncias e misturas de acordo com seus riscos físicos, à saúde e ao meio ambiente;
- b) elementos harmonizados de comunicação dos riscos, incluindo requisitos para rotulagem e fichas de segurança, as Safety Data Sheets (SDS) ou Fichas de Informação de Segurança para Produtos Químicos (FISPQ).

O trabalho de classificação e de rotulagem de aviso de perigo se concentra em produtos químicos e suas misturas. A aplicação do sistema harmonizado pode variar por tipo de produto ou por sua fase no ciclo de vida. Medicamentos, aditivos alimentícios, cosméticos e resíduos de pesticidas nos alimentos não serão cobertos pelo GHS em termos de rotulagem aplicada internacionalmente. No entanto, esses produtos químicos podem ser considerados quando trabalhadores são expostos e em exposição potencial em transportes (ONU, 2009).

A figura 2 mostra a sequência do ciclo de vida de um produto. A necessidade de rótulos ou FISPQs de acordo com o GHS deverá variar por categoria de produto ou estágio do ciclo de vida do produto químico, da pesquisa e produção ao uso final.



Figura 2: Ciclo de vida de um produto.

Fonte: ABIQUIM, 2005.

Neste trabalho, o foco será sobre as Fichas de Informação de Segurança para Produtos Químicos, que trata, entre outros, dos tópicos sobre condições de armazenagem, reatividade e estabilidade.

Ao abordar as SDSs, é importante que sejam consideradas as definições do GHS sobre substâncias e misturas segundo a ECHA e ABIQUIM (2005):

- substâncias: “são elementos químicos e seus compostos no estado natural ou obtidos por qualquer processo de produção, incluindo qualquer aditivo necessário para preservar a estabilidade do produto e quaisquer impurezas derivadas do processo usado, mas excluindo qualquer solvente que possa ser separado sem afetar a estabilidade da substância ou alterar sua composição”;
- misturas: “misturas ou soluções são compostas de duas ou mais substâncias sem que haja reação entre elas”;

- liga: “liga é um material metálico, homogêneo em escala macroscópica, consistindo de dois ou mais elementos combinados de modo que não possam ser separados por meios mecânicos. Ligas são consideradas misturas para os fins de classificação do GHS”.

Os critérios de perigos físicos do GHS aplicam-se a misturas. O GHS possui um documento chamado “*Purple Book*”, que deve ser consultado para se obterem informações sobre classificação de misturas (Figura 3).

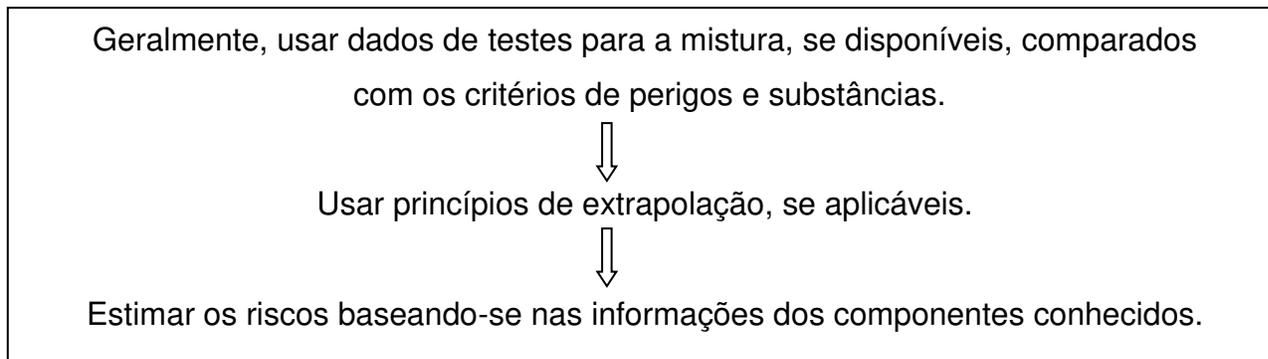


Figura 3: Abordagem por etapas para classificação de misturas.

Fonte: ABIQUIM, 2005.

Princípios de extrapolação (*bridging principles*) são importantes para a classificação de misturas não testadas, e podem ser aplicados nas situações em que tenham sido efetuados testes dos componentes e em que haja informações sobre misturas similares. Há critérios específicos indicados no GHS para essas extrapolações. Quando os princípios da extrapolação não podem ser aplicados, os perigos das misturas são estimados com base nas informações de seus componentes.

No Brasil, a *Safety Data Sheet* (SDS) é chamada de Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) e fornece informações sobre vários aspectos de produtos químicos (substâncias ou misturas) quanto à proteção, à segurança, à saúde e ao meio ambiente.

A Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) deve conter 16 seções e deve fornecer uma visão clara dos dados utilizados para identificação dos riscos:

- 1) Identificação
- 2) Identificação de perigos
- 3) Composição/Informação de ingredientes
- 4) Medidas de primeiros socorros
- 5) Primeiras medidas de combate a incêndios
- 6) Medidas de liberação acidental
- 7) Manuseio e armazenamento
- 8) Controle de exposição/proteção pessoal
- 9) Propriedades físicas e químicas
- 10) Estabilidade e reatividade
- 11) Informações toxicológicas
- 12) Informações ecológicas
- 13) Considerações relativas à eliminação
- 14) Informações sobre transportes
- 15) Informações sobre regulamentações
- 16) Outras informações

A Danehurst Chemical Safety, consultoria especializada em legislação sobre “químicos”, localizada na Inglaterra, baseando-se nas informações do GHS, mantém em seu *site* um padrão explicativo do formato do SDS e os tópicos que nele devem constar. O Anexo I deste trabalho traz esse padrão.

2.4. Estudos de estabilidade

Segundo a portaria SVS/MS nº 500, de 9 de outubro de 1997, estabilidade é a capacidade de um produto em manter suas características originais conforme suas

especificações de pureza, qualidade e potência. Segundo o ICH, “o propósito do teste de estabilidade é fornecer evidências de como a qualidade de um produto varia com o tempo sob influência de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, e estabelecer um período de reteste, no caso de substâncias, ou shelf life, no caso de produtos finais, além de recomendar condições de armazenamento adequadas” (Q1A(R2), 2003).

No segmento farmacêutico, são considerados insumos farmacêuticos, ou ingredientes ativos farmacêuticos, as matérias-primas utilizadas na formulação de medicamentos. Excipientes ou ingredientes não ativos podem ser adicionados às substâncias para desenvolvimento de uma formulação de medicamento. Os medicamentos, também chamados de produtos farmacêuticos, após acondicionados em suas embalagens finais, são finalmente postos no mercado. Os estudos de estabilidade estabelecem prazo de reteste para os insumos farmacêuticos e prazo de validade, ou *shelf life*, no caso de medicamentos (Huynh-Ba, 2008).

Houri *et al* (2009) definem *shelf life* como o tempo que um medicamento, em condições específicas de armazenamento, mantém as especificações estabelecidas em termos de substância ativa, qualidade e pureza. Os autores também alertam para o fato de a estabilidade dos medicamentos depender de vários fatores químicos e físicos e também da natureza dos excipientes presentes na formulação do medicamento, que pode influenciar a estabilidade do componente ativo devido às interações químicas.

Zahn (*apud* Huynh-Ba, 2008) alerta particularmente para os seguintes fatores de risco que afetam a estabilidade de uma substância (insumo farmacêutico) ou produto (medicamento):

- Fatores internos como reatividade dos ingredientes ativos, excipientes e material de embalagem, assim como a interação entre os componentes. Testes de estresse reduzem os riscos para as substâncias e medicamentos;

- Fatores relacionados à produção, como tamanho do lote, equipamentos e qualidade dos componentes. O padrão para redução dos riscos consequentes é a validação do processo, incluindo as normas vigentes de boas práticas de fabricação, instalações qualificadas, qualificações operacionais e aplicação de novas tecnologias fornecidas pela tecnologia de processos analíticos;
- Fatores externos como calor, umidade, luz, pH e oxigênio. Os riscos são reduzidos por meio de testes de estresse, de longa duração, e acelerados, para identificar o material de embalagem adequado e também condições recomendadas de armazenamento;
- Danos físicos durante o transporte e armazenamento. O uso de embalagens secundárias adequadas (tambores, caixas e containers) reduz o risco de danos e é parte do desenvolvimento do produto.

O autor supracitado também acentua que, para trabalhar de maneira segura, os testes devem ser conduzidos em condições mais estressantes do que as ambientais nas quais as substâncias ou medicamentos permanecem estáveis:

- Diariamente (dia/noite) e sazonalmente (verão/inverno) as flutuações de temperatura e umidade do ambiente são substituídas por testes conduzidos em condições de longa duração ou acelerados, a temperaturas ($\pm 2\%$) e umidades relativas ($\pm 5\%$) constantes;
- Os testes de estabilidade de longa duração são realizados nas condições climáticas máximas do mercado-alvo;
- Para cobrir os extremos, os testes de estresse de curto prazo também podem ser conduzidos a altas temperaturas e umidades extremas;
- Algumas formas farmacêuticas, como, por exemplo, pomadas e emulsões, são também testadas pela aplicação de ciclos de congelamento e descongelamento;
- Para produtos a serem comercializados globalmente, é levada em consideração a pior condição climática de todos os mercados.

Nos testes de estresse, ou testes de esforço, os ensaios fazem parte das estratégias de desenvolvimento de produtos e são normalmente realizados sob condições mais severas que as dos testes acelerados.

Em desenvolvimento de medicamentos, excipientes podem ser adicionados com a finalidade, por exemplo, de conferir determinada cor ou de controlar o pH e a umidade (Figura 4).

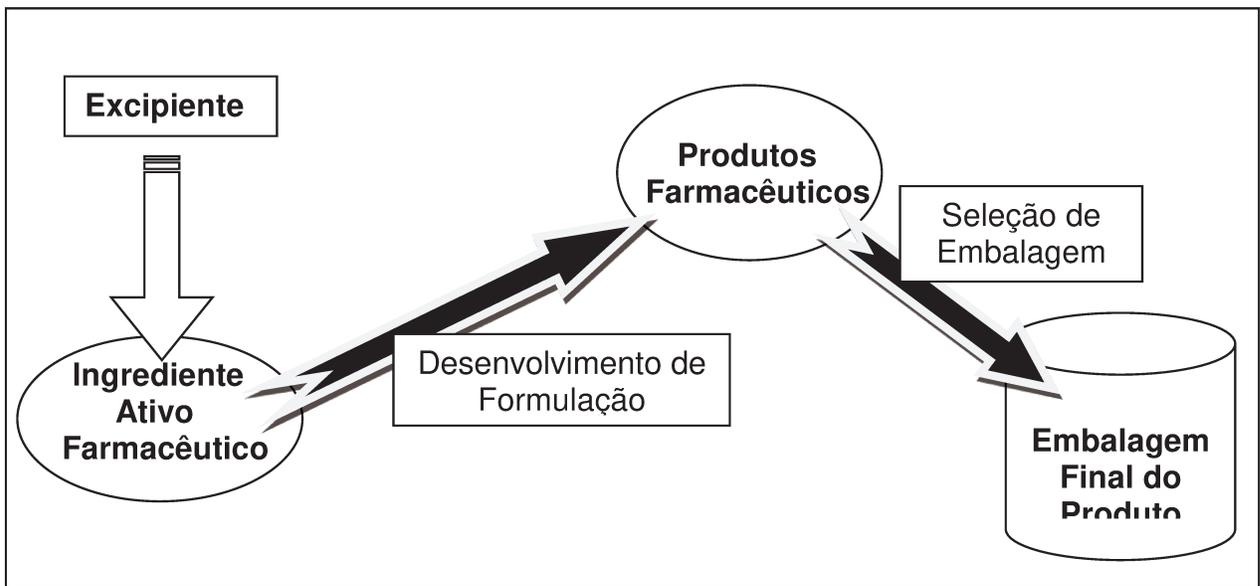


Figura 4: Desenvolvimento de um novo medicamento.

Fonte: Huynh-Ba, 2008.

Com base em pesquisas bibliográficas, Farmacopéia Americana, Haynes (1971) e O'Donnel (2008), entre outros, fica claro que a temperatura é um dos fatores que mais contribui para a instabilidade de uma substância. Em decorrência disso, um mesmo produto pode apresentar diferentes tempos de vida útil, dependendo das condições ambientais do lugar onde esteja armazenado. Foram desenvolvidos diferentes modelos matemáticos para definir a temperatura de armazenamento e homogeneizar os estudos de estabilidade. Como base para determinar as condições de temperatura de armazenamento, foi adotada a temperatura cinética média (TCM) (Gallardo, Rojas e Flórez, 2004).

Segundo o ICH, a TCM corresponde a uma única temperatura que, se mantida por um determinado período de tempo, proporciona o mesmo desafio térmico a uma substância ou medicamento, como se este fosse exposto, em um mesmo período, a altas e baixas temperaturas.

Podem ocorrer interações entre um excipiente e outro e até mesmo entre um excipiente e um ingrediente ativo. As taxas dessas reações são determinadas através de estudos de estabilidade, e as informações obtidas são chamadas de “compatibilidade dos excipientes”. Se há interações, seus produtos são chamados de degradantes e precisam ser avaliados por razões de segurança. Procedimentos analíticos para identificação e quantificação precisam ser desenvolvidos para esses casos. A possibilidade de formação de novas espécies químicas com potencial toxicidade, decorrentes da degradação química que por sua vez pode ocorrer devido à instabilidade de um produto, deve ser predita por testes de degradação forçados e acelerados (Huynh-Ba, 2008).

A embalagem final também deve ser estável pelo menos até a data de validade proposta para o produto. São necessários testes específicos para essa análise e neles são avaliadas diversas alternativas de materiais de acondicionamento para determinar a mais adequada para o produto. O objetivo é verificar as possíveis interações entre o produto e o material de acondicionamento com o qual tem contato direto, podendo ser observados fenômenos de absorção, migração, corrosão e outros que comprometam sua integridade (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004).

Após o prazo de validade provisório estabelecido no registro de um produto, e obtido por testes acelerados, é necessária uma continuidade nos estudos de estabilidade (estudos de longa duração) que valide o prazo proposto. Para esses estudos, lotes representativos são postos em observação para monitoramento periódico do produto.

2.5. Temperatura cinética média (TCM ou T_K , *Kinetic Temperature*)

Segundo O'Donnel (2008), quando a Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopeia* – (USP) - organização científica sem fins lucrativos, que define padrões de qualidade, pureza, identificação e potência de medicamentos -, a partir de 1995, reconheceu a necessidade de padronização no armazenamento e transporte de medicamentos e adotou procedimentos para garantir a manutenção da integridade do produto até seu recebimento pelo paciente, ela passou então a também adotar o conceito de temperatura cinética média.

A Farmacopeia Americana define temperatura cinética média como “uma única temperatura calculada na qual a degradação ocorrida em um determinado período é a mesma que a soma das degradações individuais que ocorreriam em diferentes temperaturas nesse mesmo período. Nesse sentido, a TCM pode ser considerada uma temperatura isotérmica de armazenamento que simula os efeitos não isotérmicos do armazenamento com variações de temperatura” (Okeke *et al*, 2000).

Outra definição, estabelecida por O'Donnel (2008), explica a temperatura cinética média como sendo uma temperatura fixa que simula o efeito da variação de temperatura em período de tempo e que difere de outras médias como a aritmética, por exemplo. O maior peso, não proporcional, dado às altas temperaturas no cálculo da temperatura cinética média visa a reconhecer a taxa acelerada de degradação dos produtos nessas condições.

John D. Haynes, em 1971, foi o primeiro a propor um modelo para obter o valor da temperatura cinética média, que, na ocasião, chamou de T_V : temperatura virtual. Seu modelo ressalta dois aspectos: as condições climáticas e os fatores cinéticos próprios das reações de degradação. Em um trabalho posterior, Bedawi e Carstensen (1995) propuseram um modelo que calculava a diminuição da concentração do princípio ativo também em função da energia de ativação e encontraram um valor médio aproximado de 10.000°K ($=DH/R$) para a relação entre energia de ativação (E_a ou DH) e R

(constante gasosa universal), resultado esse proveniente da adoção de 20kcal/mol (aproximadamente 83.600 J/mol) como sendo o valor médio aproximado da energia de ativação proveniente de uma revisão de 132 referências publicadas entre 1950 e 1980 (Gallardo, Rojas, Flórez, 2004). Hsing *et al* (1997) também assumem em seu trabalho a mesma energia de ativação média de 20kcal/mol, considerando que usualmente energias de ativação de equações de degradação tem valor entre 12 e 24 kcal/mol, com típicos valores entre 19 e 20kcal/mol.

A equação (1), apresentada por Sorensen (2006), representa a fórmula desenvolvida por Haynes, baseada na equação de Arrhenius para cálculo da temperatura cinética média.

$$TCM = \frac{DH/R}{-\ln \frac{e^{-DH/RT_1} + e^{-DH/RT_2} + \dots + e^{-DH/RT_n}}{n}} \quad (1)$$

Onde:

TCM = temperatura cinética média (°K)

DH = energia de ativação (J/mol) (valor médio admitido = 83.600 J/mol)

R = constante gasosa universal (≈ 8.314 (J/°K mol))

DH/R = relação que equivale a uma constante aproximada de 10.000 °K

T = temperatura em graus K (isto é, °C + 273,15)

n = número total de intervalos de tempo (iguais) em que os dados são coletados

e = base logarítmica natural

Segundo Huynh – Ba (2008), como a taxa de degradação de um produto cresce exponencialmente com o aumento de temperatura, a temperatura cinética média é mais precisa que a temperatura aritmética média para definição de condições de armazenamento.

2.6. Zonas climáticas

No intuito de reduzir o montante de testes de estabilidade, principalmente os de longa duração, Futscher e Schumacher, em 1972, e Grimm, em 1986 e em 1998, definiram quatro condições para testes de longa duração que simulam condições climáticas dos mercados alvo categorizados em apenas quatro zonas climáticas diferentes (WHO, *World Health Organization*, 2006).

O ICH, no guia Q1A(R2) (2003), apresenta os parâmetros dessas quatro zonas (tabela 2)

Essa delimitação do mundo em quatro zonas climáticas distintas de acordo com critérios de temperatura cinética média e umidade relativa possui particular relevância em estudos de estabilidade e definição de *shelf life*, e, por isso mesmo, vem sendo amplamente discutida por países que contestam os dados padronizados a eles atribuídos.

As zonas climáticas utilizadas nos estudos de estabilidade são espaços ou zonas geograficamente delimitados de acordo com os critérios de temperatura e umidade aplicável quando da realização de estudos de estabilidade (ANVISA, Resolução RE 398, 2004).

Zona	Temperatura Cinét. Média	Umidade Relativa (%)
Zona I (temperada)	21	45
Zona II (subtropical)	25	60
Zona III (quente e seca)	30	35
Zona IV (quente e úmida)	30	70

Tabela 2: Zonas climáticas mundiais para estudos de estabilidade

Fonte: Q1A(R2), ICH (2003)

Segundo Stull (1988), *apud* Bott e Oliveira (2007), a umidade relativa pode ser calculada pelas pressões parciais e de saturação de vapor da água, de acordo com as equações (2), (3) e (4):

$$UR = \frac{P_d}{P_s} \times 100 \quad (2)$$

$$P_s = 0,61078 * \exp\left(\frac{17,269 * T}{T+237,3}\right) \quad (3)$$

$$P_D = 0,61078 * \exp\left(\frac{17,269 * TD}{TD + 237,3}\right) \quad (4)$$

Onde:

P_D = pressão parcial de vapor da água (kPa)

P_s = pressão de saturação de vapor da água (kPa)

T = temperatura do ambiente (°C)

T_D = temperatura do ponto de orvalho (°C)

UR = umidade relativa

A umidade relativa pode ser entendida como a relação entre a quantidade de vapor de água que determinado volume de ar contém e o que conteria se estivesse saturado. Já ponto de orvalho é o ponto em que o vapor de água presente no ar está prestes a se condensar. O ar atmosférico sempre contém quantidade variável de vapor de água conforme a temperatura, região e estação, e a quantidade de vapor de água necessária para saturar um volume de água aumenta com a temperatura.

A Tabela 3 apresenta estudos sobre as diferentes formas (média aritmética e média cinética) de se calcular a temperatura média por zonas climáticas.

Zonas Climáticas	Dados calculados			Condições com margem de segurança	
	Temp. Média Aritmética (°C)	Temp. Cinética Média (°C) (TCM)	Umidade Relativa Média (%) UR	TCM acrescida de margem de segurança	UR (%) acrescida de margem de segurança
I	20,0	20,0	42	21	45
II	21,6	22,0	52	25	60
III	26,4	27,9	35	30	35
IV	26,7	27,4	76	30	70

Tabela 3: Zonas climáticas mundiais – Cálculo de temperatura média
 Fonte: Gallardo, Rojas e Flórez, 2004.

No quadragésimo encontro do WHO em Genebra, em 2005, foi recomendada uma divisão da zona climática IV (quente e úmida) em zona climática IV-A, que manteria as condições padrões vigentes (30°C / 65% UR), e zona climática IV-B, para a qual, quando justificado, adotar-se-ia 30°C / 75%UR como condição para testes de longa duração (Tabela 4).

Zonas Climáticas	Definição	Temperatura Cinética Média	Umidade Relativa (%)
I	Clima temperado	21	45
II	Clima subtropical e mediterrâneo	25	60
III	Clima quente e seco	30	35
IV-A	Clima quente e úmido	30	65
IV-B	Clima quente e muito úmido	30	75

Tabela 4. Parâmetros da Nova Divisão de Zonas Climáticas.
 Fonte: World Health Organization, Agosto 2006.

A ANVISA (Resolução RE nº 1, 2005) considerou as condições da região IV-B como sendo as do Brasil e adotou $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75 \pm 5\%$ UR para testes de estudo de estabilidade de produtos farmacêuticos no país.

Para a TCM indicada na zona IV-B, 30°C , segundo a equação 3, pode-se considerar que a essa temperatura, a pressão de saturação de vapor da água, P_s , é aproximadamente, 4,243 kPa ou 42,43 hPa.

2.7. Alternativas em estudos de estabilidade

Alguns fundamentos estatísticos vêm sendo amplamente utilizados em estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos, o que define o *shelf life* de medicamentos ou o prazo de reteste para substâncias medicamentosas. Entre os artigos publicados com esse tema, destaca-se o de Gacula, 2006, que sugere a aplicação de Planejamento de Experimentos (DOE – *Design of Experiments*) para esse fim. Já em 1991, Anderson e Scott escreveram um artigo associando definição de *shelf life* a técnicas de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração e também com DOE.

O Guia Q1D do ICH descreve possibilidades de redução nos testes de estabilidade, com planejamento de experimentos fracionados, através de projetos de agrupamentos, *bracketing*, ou matriciais, *matrixing*. Essa abordagem é utilizada para minimizar o volume de testes de estabilidade. Por outro lado, essa redução de informações aumenta o risco de os dados obtidos não serem suficientes para suportar o prazo de validade esperado (Huyh-Ba, 2008).

O ICH apresenta no Guia Q1A (R2) as definições de “*Bracketing*” e “*Matrixing*”, como a seguir:

- *Bracketing*: concepção de um programa de estabilidade de modo que apenas amostras nos extremos de certos fatores especificados (por exemplo, dosagem e tamanho das embalagens) sejam testadas em todos os pontos (planejamento fatorial completo). O planejamento assume que a estabilidade de qualquer nível intermediário seja representada pela estabilidade dos extremos testados. Agrupamentos podem ser aplicados para diferentes tamanhos de embalagens ou diferentes preenchimentos de um mesmo acondicionamento final.
- *Matrixing*: concepção de um programa de estabilidade em que são selecionados subconjuntos de um número total de amostras, e todas as combinações possíveis de fatores são testadas em um determinado momento. Em um momento posterior, outro subconjunto de amostras é testado para todas as combinações de fatores. O planejamento assume que a estabilidade de cada subconjunto de amostras testado representa a estabilidade de todas as amostras em um determinado momento. As diferenças nas amostras para um mesmo medicamento devem ser identificadas como, por exemplo, abrangendo os diferentes lotes, diferentes dosagens, diferentes tamanhos de uma mesma embalagem final e, possivelmente, em alguns casos, diferentes tipos de embalagens finais.

O Guia Q1D pondera, no entanto, que para o estudo de substâncias, a utilização de *matrixing* é limitada e o *bracketing* normalmente não é aceitável.

O principal objetivo do Guia Q1A (R2) é definir informações mínimas para registro de substâncias ou medicamentos nas regiões geográficas estabelecidas pelo ICH, mais especificamente nas zonas climáticas I e II. Países localizados nas Zonas III, IV-A e IV-B adotaram-no com algumas modificações específicas para sua região.

2.8. Estudos de Estabilidade no Brasil

2.8.1. Temperatura cinética no Brasil



Figura 5: Mapa do Brasil.

Fonte: www.tudomaisumpouco.com).

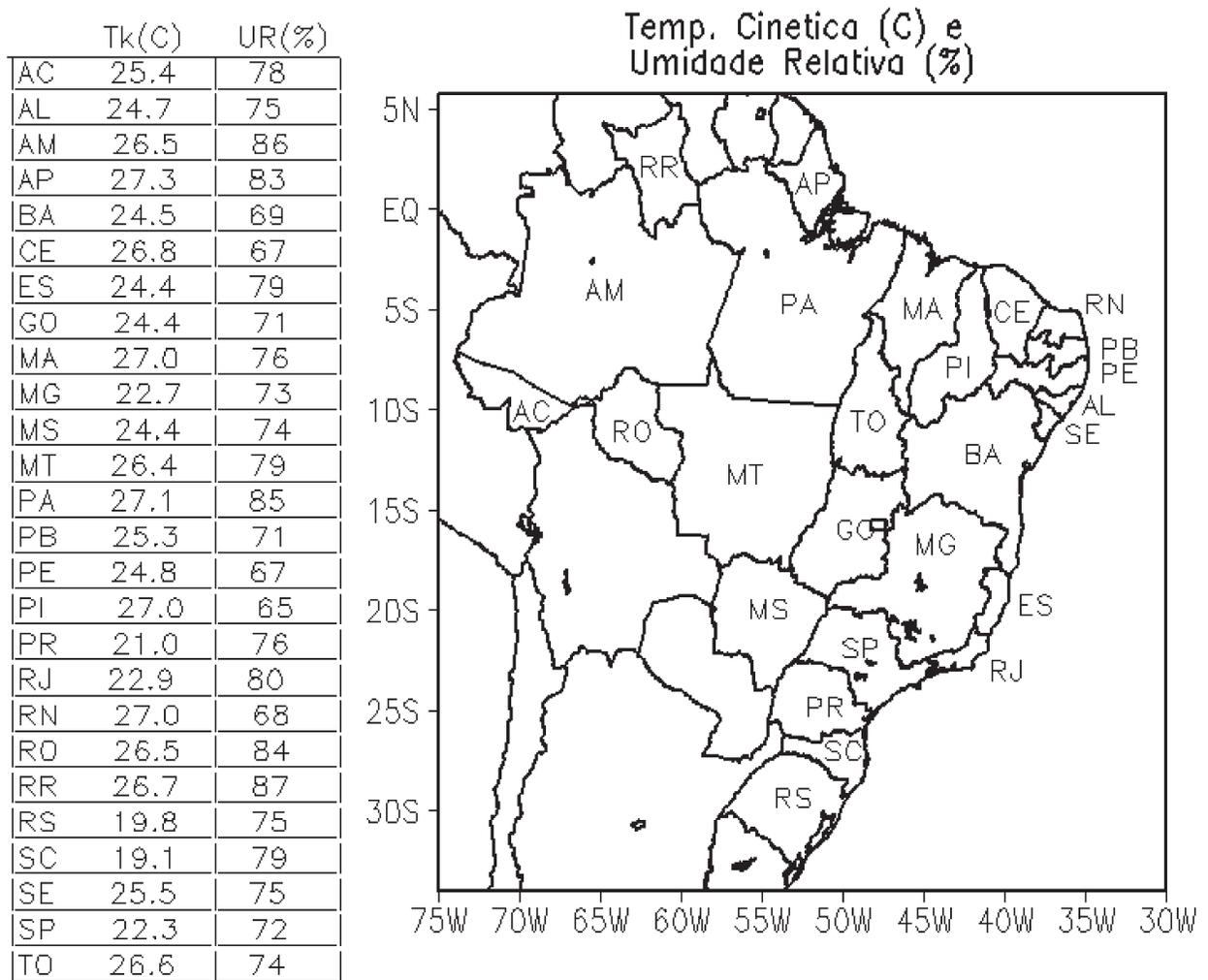
O Brasil localiza-se a oeste do meridiano inicial ou Greenwich, situando-se, portanto, inteiramente no hemisfério ocidental. Cortado ao meio pela linha do Equador, apresenta 7% das suas terras no hemisfério norte (setentrional) e 93% no hemisfério sul (meridional). Cortado ao sul pelo Trópico de Capricórnio, apresenta 92% do território na Zona Intertropical, isto é, entre os Trópicos de Câncer e de Capricórnio, e os 8% restantes estão na Zona Temperada do Sul, entre o Trópico de Capricórnio e o Círculo Polar Antártico. (www.tudomaisumpouco.com/geo1.html) (Figura 5).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a área geográfica brasileira corresponde a 8.514.876,599 km² e possui uma diversidade climatológica bastante significativa entre as várias regiões do país. Justamente por essas

características, em parceria com o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos (INPE – CPTEC), foram desenvolvidos alguns mapas que pudessem ser balizadores para proposição de novos parâmetros para estudos de estabilidade no país ou para confirmação dos estabelecidos para a Região IV-B (Oriqui *et al*, 2011).

A base de dados utilizada nos cálculos refere-se a um período de 30 anos, entre 1961 e 1990, é chamada de “Normais Climatológicas” e foi obtida por meio de vasta rede de pluviômetros de institutos como CPTEC (Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos) e INMET (Instituto Nacional de Meteorologia), entre outros.

Os mapas apresentados nas figuras (6) e (7) foram elaborados com os valores das temperaturas médias mensais no período considerado, ou seja, foi calculada a temperatura média de cada mês (exemplo: $T_{\text{janeiro}} = (T_{\text{jan1961}} + T_{\text{jan1962}} + \dots + T_{\text{jan1990}})/30$) por estados e regiões durante todo o período, e esses valores médios foram usados para o cálculo da temperatura cinética média anual, usando portanto $n=12$, correspondente aos 12 meses de um ano.



BRASIL: TCM : 24,9°C / UR(%): 76

Figura 6: Mapa da Temperatura Cinética Média (°C) e Umidade Relativa Média (%) no Brasil, por estado, no período 1961 a 1990.

Fonte: Oriqui *et al*, 2011

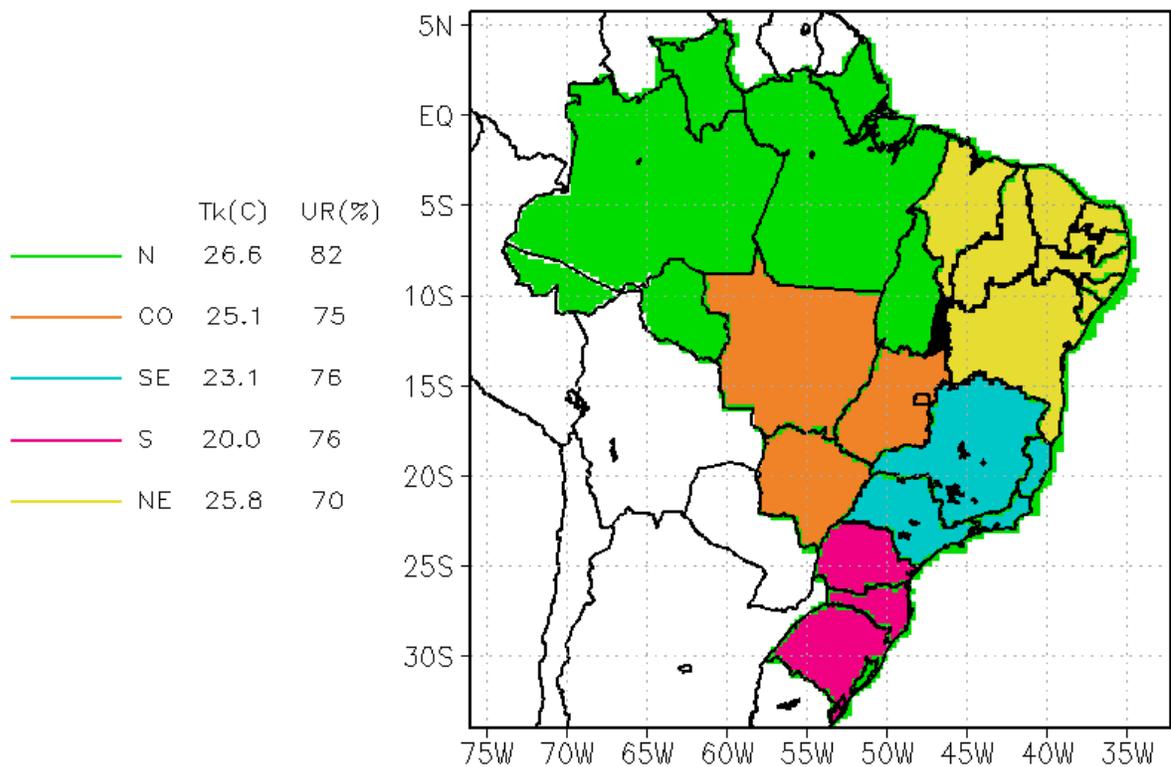


Figura 7: Mapa da Temperatura Cinética Média (°C) e Umidade Relativa Média (%) no Brasil, por regiões, no período 1961 a 1990

Fonte: Oriqui *et al*, 2011

Bott e Oliveira (2007) fizeram um estudo parecido, também em parceria com o INPE – CPTEC, só que durante um período de 5 anos, entre 1998 e 2002, e com dados diários coletados nos períodos da manhã (9am) e da tarde (9pm), somente nas capitais dos estados brasileiros. Devido à falta de dados disponíveis para Palmas, capital do estado de Tocantins, foram utilizados dados de Porto Nacional, cidade representativa do estado.

O sumário comparativo entre os dados referentes aos dois períodos estudados, 1961 a 1990 (Oriqui *et al*, 2011) e 1998 a 2002 (Bott e Oliveira, 2007) apresenta as diferenças entre os resultados (Tabela 5).

Tabela 5 - Continua.

Regiões Brasileiras	Capitais - Estados	1961 a 1990		1998 a 2002	
		TCM (o.C)	UR (%)	TCM (o.C)	UR (%)
Norte	Boa Vista - RR	26,7	87	28,9	78
	Macapá – AP	27,3	83	28,7	80
	Manaus - AM	26,5	86	28,1	84
	Porto Nacional - TO	26,6	74	28,6	68
	Belém – PA	27,1	85	28,1	82
	Porto Velho - RO	26,5	84	28,0	80
	Rio Branco - AC	25,4	78	26,2	87
Média		26,6	82	28,1	80
Nordeste	São Luiz - MA	27,0	76	28,1	80
	Teresina – PI	27,0	65	30,1	68
	Fortaleza - CE	26,8	67	28,0	73
	Natal – RN	27,0	68	28,8	77
	Maceió – AL	24,7	75	x	x
	João Pessoa - PB	25,3	71	28,3	74
	Recife – PE	24,8	67	27,9	74
	Aracaju – SE	25,5	75	27,7	76
	Salvador - BA	24,5	70	26,9	79
Média		25,8	70	28,2	75
Centro-Oeste	Campo Grande - MS	24,4	74	25,7	68
	Goiânia – GO	24,4	71	26,9	60
	Cuiabá – MT	26,4	79	28,7	75
	Brasília – DF	X	X	23,7	63
Média		25,1	75	26,2	66
Sudeste	Vitória – ES	24,4	79	26,0	74
	Belo Horizonte - MG	22,7	73	23,9	63
	Rio de Janeiro - RJ	22,9	80	25,2	87
	São Paulo - SP	22,3	72	21,8	72
Média		23,1	76	24,2	74

Tabela 5 - Conclusão

Regiões Brasileiras	Capitais - Estados	1961 a 1990		1998 a 2002	
		TCM (o.C)	UR (%)	TCM (o.C)	UR (%)
Sul	Curitiba – PR	21,0	76	23,5	85
	Florianópolis – SC	19,1	79	22,3	75
	Porto Alegre – RS	19,8	75	21,7	80
Média		20,0	76*	22,5	76

Tabela 5: Sumário dos valores calculados de temperatura cinética média (°C) e umidade relativa média anual (%) para todas as capitais brasileiras, nos períodos 1961 a 1990 e 1998 a 2002.

*O cálculo da média considera os valores de cada estado sem arredondamento.

Fonte: Oriqui *et al*, 2011

A discrepância entre os dados deve-se à diferença entre as bases de dados (30 anos em uma e 5 anos na outra) e às formas de coleta (vasta rede de pluviômetros distribuídos por todo o Brasil, no período 1961 a 1990, e somente nas capitais, entre 1998 e 2002).

Apesar de a maior umidade relativa (UR) média encontrada no período de 1961 a 1990 ser de 87% em Boa Vista, Roraima, Huynh-Ba (2008) encontrou a maior pressão parcial de vapor da água, P_D , de 30,24 hPa, na Ilha de Macuapanin, no Amazonas, cuja umidade relativa relatada foi de 89,7%. Nessas condições extremas, a umidade relativa à 30°C nos testes de longa duração seria equivalente a 71,2%. Essa equivalência é calculada em condições de temperatura cinética média 30°C, através da relação percentual entre a pressão parcial e a pressão de saturação de vapor de água à mesma temperatura, conforme indicado na Equação 2 ($UR = P_D \cdot 100 / P_S$). A pressão de saturação do vapor da água, P_S , a 30°C, é de 42,47hPa.

2.8.2 Estudos de estabilidade e prazos de validade (*shelf life*)

Segundo o ICH (Guia Q1A(R2)), *shelf life* ou prazo de validade “é o período de tempo durante o qual um medicamento deve manter-se dentro da especificação, desde que seja armazenado nas condições definidas no rótulo do recipiente”.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, na Resolução RE 398 (2004), para medicamentos, define prazo de validade como “*data limite para a utilização de um produto farmacêutico definido pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte*”.

Ainda segundo a Resolução RE nº 398 (ANVISA, 2004), são feitos três tipos de estudos nos testes de estabilidade:

- Estudo de estabilidade acelerado: projetado para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Esse tipo de estudo avalia o impacto de curtas exposições em condições fora daquelas estabelecidas no rótulo de um produto, que podem ocorrer durante o transporte, por exemplo.
- Estudo de estabilidade de longa duração: projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.
- Estudo de estabilidade de acompanhamento: realizado para verificar se o produto mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

A Tabela 6 apresenta os principais objetivos e usos dos estudos de estabilidade.

Objetivo	Tipo de Estudo	Uso
Selecionar formulações e recipientes adequados (do ponto de vista de estabilidade)	Acelerado	Desenvolvimento do Produto
Determinar o prazo de validade e as condições de estocagem	Acelerado e longa duração	Desenvolvimento do produto e documentação do registro
Substanciar prazo de validade projetado pelos estudos de estabilidade acelerada	Longa duração	Documentação do registro
Verificar se foi introduzida alguma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto	Longa duração	Garantia da qualidade em geral, incluindo controle de qualidade

Tabela 6: Principais objetivos e usos dos estudos de estabilidade.
 Fonte: Consulta Pública nº 43, ANVISA, de 07 de julho de 2004.

Os estudos de longa duração confirmam, mediante apresentação de um estudo de estabilidade, o prazo de validade declarado, ou período de vida útil provisório, projetado pelos estudos de estabilidade acelerada.

Como os estudos de estabilidade e definição de *shelf life* são estabelecidos em função das temperaturas cinéticas médias e umidades relativas definidas pelo ICH por zonas climáticas, há vários estudos contestando os valores atribuídos a diferentes países pertencentes a cada uma dessas zonas climáticas.

Flórez, Rojas e Gallardo, em 2005, questionaram o valor da temperatura cinética média 30°C, fixado pelo ICH para a Colômbia, que se encontra na Zona IV. Eles propuseram que se reavaliasse o valor de temperatura cinética média de 30°C, em função da variedade de condições climáticas que seu país possui, fixando novas condições próprias de armazenamento que garantissem margem de segurança suficiente para cobrir as temperaturas extremas em todo o território colombiano. Em seus estudos, Flórez, Rojas e Gallardo puderam averiguar que a velocidade de

degradação de um determinado produto, por exemplo, a 32°C, será 32% maior que a velocidade de degradação a 30°C, com conseqüente diminuição de 19% em seu tempo de vida útil (de 36 meses a 30°C a 29,4 meses a 32°C).

Hsing, Huey e Chau (1997) também propuseram novas condições para testes de estabilidade em Taiwan, baseados em coleta de dados de cinco cidades representativas das condições geográficas do país. Os valores propostos nos três diferentes estudos, longo prazo, acelerado e intermediário, diferiram dos estabelecidos pela ICH para a zona onde se encontra Taiwan.

Já Bott e Oliveira (2007) observaram uma média de 40 dias por ano com temperaturas acima de 30°C e temperatura cinética calculada de 27,1°C no período 1998 a 2002, nas capitais brasileiras. Essa situação pode ser estudada a partir da sugestão de Grimm (1993) de armazenar os produtos por 90 dias a 40°C para observar as alterações organolépticas e garantir prazo de validade de 24 meses, que é o prazo provisório que a ANVISA (Resolução RE no. 1, 2005), por exemplo, garante quando a substância ativa é considerada estável (nenhuma alteração significativa é observada), quando formulações similares apresentam prazo de validade de 24 meses ou mais e ainda quando o fabricante garante que dará continuidade ao estudo de longa duração até atingir o prazo de validade proposto.

São consideradas alterações significativas:

- redução superior a 5% do teor do ingrediente ativo inicial;
- qualquer degradante especificado que exceda o critério de aceitação;
- não cumprimento dos critérios de aceitação para aparência e propriedades físicas (por exemplo cor, separação de fases, dureza, aglomerantes etc.);
- pH superior aos seus critérios de aceitação.

Como Bott e Oliveira (2007) obtiveram uma margem de segurança de 2,9°C para a temperatura cinética em relação ao padrão estabelecido para a zona climática IV-B, onde se encontra o Brasil, seus estudos corroboraram, em relação à temperatura, os

parâmetros estabelecidos para estudos de estabilidade nessa região. Já em se tratando de umidade relativa, o valor calculado no mesmo período - 76,4% - foi superior ao valor recomendado pela Anvisa - 75% -, com a maioria das regiões apresentando umidade relativa superior a 80%. Devido a esse resultado, foi sugerida nova revisão nos guias de estabilidade existentes.

Gonzáles e Mazorra (2007) analisaram que, em Cuba, as condições climáticas não eram as mesmas em todas as regiões do país no decorrer de todos os meses do ano. Sugeriram que fossem alteradas as condições de longo prazo adotadas pela legislação nacional de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $70\% \pm 5\%$ para $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ por todo o país, e que essa fosse a condição única para registro na Organização Mundial de Saúde (OMS), estipulada para toda zona climática IV, sem divisões em “A” e “B”.

2.8.3 Considerações

A diversidade climatológica entre as regiões do Brasil resulta em uma variação acentuada nos parâmetros de controles utilizados em estudos de estabilidade, conforme ficou demonstrado nas Figuras 6 e 7 e Tabela 5.

Segundo os dados considerados no período de 1961 a 1990, a temperatura cinética média variou de $19,1^{\circ}\text{C}$, em Santa Catarina, a $27,3^{\circ}\text{C}$, no Amapá, e essa amplitude, bastante ampla nesse tipo de estudo, proporciona um viés nos estudos de estabilidade que tende a subestimar os tempos de vida útil dos produtos em regiões com temperatura cinética média menor que a indicada para efeitos de estudo de estabilidade na zona climática IV.

A Figura 6 apresenta um cálculo de temperatura cinética média nacional (TCM) de $24,9^{\circ}\text{C}$ entre 1961 e 1990, e umidade relativa de 76% no mesmo período. A temperatura cinética média é compatível com a legislação que estipula que estudos de estabilidade de longo prazo sejam feitos a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$, conferindo, em

relação à temperatura, uma margem de segurança de aproximadamente 5°C. Já a umidade relativa média encontrada, 76%, também deve ser considerada adequada uma vez que esse valor deve ser recalculado em condições de temperatura cinética média de 30°C, e, como Huynh-Ba (2008) demonstrou, mesmo na maior pressão de vapor de água encontrada - 30,24 hPa (e umidade relativa 89,7%) no Amazonas, mais especificamente na Ilha de Macuanapim -, a umidade relativa em condições de temperatura cinética média de 30°C equivale a 71,2%, portanto compatível com o parâmetro 75% estipulado para zona climática IV-B.

Para atender toda a variação de parâmetros (temperatura cinética média e umidade relativa) decorrente da diversidade do Brasil, certamente está ocorrendo um desperdício de produtos que são descartados indevidamente por terem o prazo de validade vencido, mas cujo período registrado e indicado na embalagem foi subestimado como garantia de segurança por parte dos fabricantes, mas que ainda tem suas especificações mínimas atendidas.

A ANVISA, na Resolução RE nº 398, de 12 de novembro de 2004, estabelece um período de vida útil tentativo de 24 meses quando:

- A substância ativa é considerada estável, ou seja, não facilmente degradável (e ainda quando estudos de estabilidade acelerada foram realizados e nenhuma mudança significativa foi observada);
- Dados de apoio mostram que para formulações similares foi atribuída uma vida de prateleira de 24 meses ou mais;
- O fabricante continuar os estudos de longa duração até cobrir a vida de prateleira proposta e os resultados forem apresentados após a conclusão dos estudos.

Mesmo atendendo a todos esses pré-requisitos, segundo a Resolução RE nº1, de 29 de julho de 2005, por ocasião do registro do medicamento, esse prazo de validade provisório de 24 meses poderá ser concedido se:

- Aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou
- Aprovado o relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares de estudo de longa duração.

Os estudos de longa duração podem chegar a resultados que garantam vida útil superior ao previamente estabelecido, mas as empresas precisam se sentir bastante seguras em relação aos parâmetros dos estudos a que foram submetidos os produtos para garantir esse período extra. O usual é confirmar o período prévio proposto e não alongar as garantias.

Uma alternativa para reduzir as perdas consequentes desse procedimento é a criação de critérios que permitam retestes para definição de novos prazos de validade, desde que eles atendam as condições mínimas de potência (porcentagem do princípio ativo, por exemplo) por todo o novo prazo proposto.

No caso específico de produtos químicos, a eles deve ser conferido um tratamento similar ao dos insumos farmacêuticos, cabendo a possibilidade de proposição de um prazo de validade adicional, desde que atendidas determinadas conformidades.

2.9. Testes de estabilidade em indústrias de cosméticos, farmacêuticas e de saneantes – definições e comparativos

2.9.1. Definições de estabilidade

2.9.1.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RE nº1, 2005)

Estabilidade: a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto, como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

2.9.1.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)

Estabilidade: o estudo de estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam seu grau de estabilidade relativa nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade. Essa estabilidade é relativa, pois varia com o tempo e em função de fatores que aceleram ou retardam alterações nos parâmetros do produto. Modificações dentro de limites determinados podem não configurar motivo de reprovação do produto.

2.9.1.3. Segmento de Saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)

Estabilidade: a estabilidade de produtos saneantes depende de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, e de outros inerentes ao produto, como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e dos demais componentes da formulação, forma de apresentação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

2.10. Definições relevantes nos estudos de estabilidade:

2.10.1. Produtos

2.10.1.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução – RDC no. 17, 2010)

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos.

Produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produtos a granel.

Produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante.

Produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel.

Produto final: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

2.10.1.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)

Cosméticos: cosméticos, produtos de higiene e perfumes são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-las, perfumá-las, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-las ou mantê-las em bom estado.

2.10.1.3. Segmento de saneantes (ANVISA, conceitos técnicos)

Saneantes: substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento de água, compreendendo detergente e seus congêneres, alvejantes, desinfetantes, desodorizantes, esterilizantes, algicidas e fungicidas para piscinas, desinfetante de água para consumo humano, água sanitária, produtos biológicos, inseticidas, raticidas, jardinagem amadora e repelentes.

2.10.2. Matéria-prima

2.10.2.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº17, 2010)

Matéria-prima: qualquer substância, ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Excluem-se dessa definição os materiais de embalagem.

Insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano.

2.10.3. Data de Reteste e Prazo de Validade

2.10.3.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº 210, 2003; Resolução RDC nº17, 2010 e Resolução no.398, 2004)

Data de reteste: data estabelecida pelo fabricante de insumo (farmacêutico ativo), baseada nos estudos de estabilidade, após os quais o material deve ser retestado para

garantir que ainda esteja adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante de insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não tiver sido estabelecido pelo fabricante do insumo (Resolução RDC nº 17, 2010).

Período de utilização: período de tempo durante o qual uma preparação reconstituída ou uma forma farmacêutica acabada em recipientes multidoses abertos pode ser usada (Resolução nº 398, 2004).

Data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação (Resolução RDC nº17, 2010).

Prazo de validade: data limite, definida pelo fabricante, para a utilização de um produto farmacêutico, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas pelo fabricante (Resolução RDC nº 210, 2003).

2.10.3.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)

Prazo de validade: tempo em que o produto mantém suas propriedades, quando conservado na embalagem original e sem avarias, em condições adequadas de armazenamento e utilização.

2.10.3.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)

Limite de especificação: variação permitida para o teor de ativo e propriedades físico-químicas e/ou organolépticas da formulação, estabelecidas pelo fabricante que assegura as características de segurança e de eficácia durante o prazo de validade preconizado.

Período de utilização: período de tempo durante o qual um produto pode ser usado *após preparado*, conforme instruções indicadas na embalagem.

Prazo de validade: tempo durante o qual um produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil fundamentado em estudos de estabilidade.

2.10.4. Testes de estabilidade

2.10.4.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº 17, 2010, Resolução no.398, 2004 e Resolução – RE nº 1, 2005)

Testes de estabilidade: conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos, visando a definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas (Resolução RDC nº 17, 2010).

Estudo de estabilidade acelerado: projetado para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições e condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte (Resolução RDC nº 17, 2010).

Estudo de estabilidade de acompanhamento: realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração (Resolução RDC nº 17, 2010).

Estudo de estabilidade de longa duração: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar condições de armazenamento (Resolução RDC nº 17, 2010).

2.10.4.2. Segmento de Cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)

Princípios dos testes de estabilidade: os testes devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menor tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. Deve-se estar atento para essas condições não serem tão extremas ao ponto de, ao invés de acelerarem o envelhecimento, provocarem alterações que não ocorreriam no mercado. A sequência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade.

Estabilidade preliminar: também conhecida como teste de triagem, estabilidade acelerada ou de curto prazo, tem como objetivo auxiliar e orientar a escolha de formulações. O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se de diferentes formulações de laboratórios e com duração reduzida. Emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento

de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada produto. Devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações.

Estabilidade acelerada: também conhecida como estabilidade normal ou exploratória, tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. Esse teste é empregado também na fase de desenvolvimento do produto, utilizando-se lotes produzidos em escala laboratorial e piloto de fabricação, podendo estender-se às primeiras produções. Emprega geralmente condições menos extremas que o teste anterior, e serve como auxiliar para a determinação de estabilidade da formulação. É um estudo preditivo que pode ser empregado para estimar o prazo de validade do produto. Pode ser realizado, ainda, quando houver mudanças significativas em ingredientes do produto e ou do processo de fabricação, em material de acondicionamento que entra em contato com o produto, ou para validar novos equipamentos ou fabricação por terceiros.

Teste de prateleira: também conhecido como estabilidade de longa duração ou *shelf life*, tem como objetivo validar os limites de estabilidade do produto e comprovar o prazo de validade estimado no teste de estabilidade acelerada. É um estudo realizado no período de tempo equivalente ao prazo de validade estimado durante os estudos de estabilidade relacionados anteriormente. É utilizado para avaliar o comportamento do produto em condições normais de armazenamento. A frequência das análises deve ser determinada conforme o produto, o número de lotes produzidos e o prazo de validade estimado. Recomendam-se avaliações periódicas até o término do prazo de validade, e, se a intenção é ampliá-lo, pode-se continuar o acompanhamento do produto.

2.10.4.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)

Estudos de estabilidade: conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos quanto aos limites previamente especificados, visando definir seu prazo de validade e o período de utilização em embalagem e condições de estocagem determinadas.

Estudos de estabilidade acelerada: estudos projetados para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto saneante em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar alterações a longo prazo em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições e condições fora daquelas estabelecidas em rotulagem.

Estudos de estabilidade de longa duração: estudos projetados para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto saneante, durante o prazo de validade preconizado, sendo usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade projetado, e estabelecer as recomendações para as condições de estocagem.

2.10.5. Lotes

2.10.5.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução – RDC nº 17, 2010 e Resolução nº 1, 2005)

Lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado uma vez ou mais, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes, pode ser necessário dividir um lote em sublotes, que serão depois agrupados

para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade (Resolução – RDC no. 17, 2010).

Lote em escala piloto: um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo que simule o lote de produção industrial e estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado (Resolução no. 1, 2005).

2.10.5.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 2004)

Lote batelada: quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas e que se caracteriza pelas mesmas especificações.

Lote piloto: produção de uma quantidade inicial, com o objetivo de validar o produto desenvolvido e a eficiência do processo de produção.

2.10.5.3. Segmento de Saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)

Lote: quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas, e que se caracteriza por sua homogeneidade.

2.10.6. Embalagens

2.10.6.1. Segmento farmacêutico (ANVISA, Resolução RDC nº 17, 2010; Resolução RDC nº 35, 2003)

Embalagem: todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar, a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, visto que, em sua embalagem primária, esses produtos são considerados a granel (Resolução RDC no.17, 2010).

Embalagem primária: recipiente destinado ao acondicionamento e ao envase de insumos farmacêuticos, que com eles mantêm contato direto (Resolução RDC nº 35, 2003).

Embalagem secundária: recipiente destinado ao acondicionamento de insumos farmacêuticos em sua embalagem primária, não mantendo contato com eles (Resolução RDC nº 35, 2003).

2.10.6.2. Segmento de Cosméticos (ANVISA, Resolução nº 211/2005 – Anexo IV)

Embalagem primária: envoltório ou recipiente que se encontra em contato direto com o produto.

Embalagem secundária: destinada a conter a embalagem primária ou as embalagens primárias (a caixa de embarque, utilizada apenas para transporte do produto e que não é entregue ao consumidor final, não constitui uma embalagem secundária).

2.10.6.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)

Embalagem primária: acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou a manter, a cobrir ou a empacotar matérias-primas, produtos semielaborados ou acabados.

2.10.7. Rótulos

2.10.7.1. Segmento farmacêutico (Decreto Nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977)

Rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem.

2.10.7.2. Segmento de cosméticos (ANVISA, Resolução RDC nº 211 / 2005 – Anexo IV)

Rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados, decalco sob pressão ou outros, aplicados diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem.

2.10.7.3. Segmento de saneantes (ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, 2006)

Condições de estocagem recomendadas/rótulo: depois de avaliada a estabilidade, as recomendações de estocagem devem ser indicadas na embalagem do produto.

Informações adicionais - como proteger da luz, manter em lugar seco e outras - devem ser incluídas quando necessárias.

CAPÍTULO 3

3. PROPOSIÇÃO DE GUIA DE ESTABILIDADE PARA A INDÚSTRIA QUÍMICA

Introdução:

No mercado interno, as indústrias brasileiras e, entre elas, a química, estão sujeitas à Lei N° 8.078, de 11 de Setembro de 1990, Lei dos Direitos do Consumidor, Anexo V deste trabalho, que regulamenta, entre outros, a necessidade de os consumidores de produtos comercializados serem informados do prazo de validade, sobre riscos à saúde e de segurança dos consumidores, de forma clara e em língua portuguesa.

No mercado externo, mais especificamente no europeu, com o advento do regulamento REACH, passa a ser necessário um estudo de estabilidade que possibilite o fornecimento de informações e garantias nele definidas para produtos químicos.

O propósito do teste de estabilidade é fornecer evidências de como a qualidade de um produto varia com o tempo sob influência de uma variedade de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, e estabelecer um prazo de validade para os produtos, além de recomendar condições de armazenamento adequadas. O prazo de validade fica então definido como o tempo, desde sua fabricação, em que um produto mantém suas características de qualidade, aqui definidas por conformidades previamente estabelecidas pelos fabricantes, dentro de padrões estabelecidos por lei e/ou aceitáveis por parte do consumidor.

Como não há um Guia de Estudos de Estabilidade específico para o segmento, a indústria química se baseia nos guias e nas legislações vigentes para o segmento farmacêutico e de cosméticos.

Devido às peculiaridades características a cada área, é relevante que se tenha um guia específico para produtos químicos.

Descrição resumida do Guia:

O Guia de Estabilidade para a Indústria Química baseia-se nos parâmetros indicados pelo ICH para estudos de estabilidade em países de zona climática IV-B, onde se encontra o Brasil.

Será proposta uma metodologia para definição de prazo de validade para os produtos químicos e a indicação, quando atendidos os pré-requisitos de conformidades, de um prazo de validade adicional, que será chamado de prazo de reteste, cujo estudo para validação deve ser efetuado com antecedência mínima de um mês do vencimento do prazo de validade inicialmente proposto.

Como demonstrado nos Estudos de Estabilidade no Brasil, Capítulo 3 deste trabalho, nosso país realmente se adapta aos parâmetros climáticos da Zona IV-B e, portanto, os testes de estabilidade propostos para a indústria química serão uma adequação dos já adotados para as farmacêuticas e de cosméticos brasileiras, que foram formatados em função das características climáticas específicas dessa zona, e utilizarão como referência os Guias Q1A(R2) (2003), Q1B (2005) e Q1E (2003) do ICH, o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (2004) e Resoluções da ANVISA, especialmente RE nº 01 (2005).

Apesar de atualmente não haver resoluções da ANVISA que tratem especificamente de estudos de estabilidade para a indústria química, empresas do segmento vêm sendo autuadas por esse órgão por estarem reprocessando materiais vencidos ou próximos do vencimento, o que, segundo a Agência, poderia trazer danos à saúde e ao meio ambiente (Formenti, 2011).

Por essa razão, o guia proposto a seguir adotará os mesmos limites sugeridos pelos guias do ICH, que foram definidos através de pesquisas feitas pelos participantes da Conferência - entre eles o FDA, *Food and Drug Administration* - e que tendem a ser mais rígidos do que seria necessário efetivamente para a indústria química, justamente pelo segmento farmacêutico ser o *benchmark*, referência, em estudos de estabilidade.

A maior margem de segurança inicial garantirá a segurança nos estudos até que possam ser analisados diversos casos práticos para o segmento químico, que garantam a utilização de outros parâmetros.

Objetivos:

O objetivo do Guia é ser uma orientação padronizada aplicável às indústrias do setor químico no que se refere a estudos de estabilidade, definição de prazo de validade e de prazo de reteste, ou prazo de validade adicional, quando este for possível.

I - Princípios Gerais

Testes de estabilidade são experimentos conduzidos em condições pré-estabelecidas de temperatura e umidade, que devem representar um modelo das condições climáticas no ambiente em que os produtos serão transportados e armazenados durante seu prazo de validade.

Este guia foi montado com os parâmetros da zona climática IV-B, onde se encontra o Brasil.

Segundo Huynh-Ba (2008), o ambiente para definição do prazo de validade pode ser suficientemente descrito por parâmetros que influenciam a estabilidade,

principalmente calor e umidade. Há, entretanto, diversos outros fatores de risco que podem influenciar a estabilidade dos produtos:

- Fatores internos de reatividade dos ingredientes ativos, excipientes e materiais de embalagem, bem como as possíveis interações entre esses componentes. Os riscos podem ser reduzidos por meio de testes de estresse como parte do desenvolvimento do produto.
- Fatores relativos à produção, como tamanho dos lotes, equipamentos, qualidade dos componentes. Os procedimentos padrões para reduzir esses riscos são as validações de processos, incluindo boas práticas de fabricação, qualificação de instalações, qualificação operacional e aplicação de novas tecnologias indicadas pela Tecnologia de Processos Analíticos.
- Fatores externos como calor e umidade, luz, pH, oxigênio. Os riscos são reduzidos por testes de longa duração, acelerados e de estresse, para identificar embalagem adequada, prazo de validade e recomendações de armazenamento.
- Danos físicos durante o transporte e armazenamento. Embalagens secundárias adequadas (tambores, caixas e containers) reduzem esse risco.

Pedro (2009) refere a dificuldade em se estabelecerem claramente os parâmetros que definem a qualidade de um produto e seus níveis mínimos aceitáveis, mas ressalta que a qualidade pode ser dividida basicamente em três grupos principais:

- Segurança: os produtos não podem conter nenhum agente não seguro ao consumidor - mesmo após seu uso -, como, por exemplo, o desenvolvimento de agentes nocivos microbiológicos ou químicos. Impactos ambientais de produção, distribuição, uso e descarte de produtos também devem ser considerados.
- Aspectos primários ou funcionais: são necessários para que o produto possa cumprir sua função principal; portanto, devem permanecer eficazes durante todo o prazo de validade do produto.

- Aspectos secundários: apesar de não serem responsáveis por nenhum aspecto funcional do produto, existem geralmente para agregar valor e se tornarem fatores de diferenciação de marcas, como, por exemplo, embalagens de fácil manuseio e abertura.

II - Guia para Produtos Químicos

1. Testes de estresse ou testes de esforço

Os testes de estresse fazem parte das estratégias de desenvolvimento de produtos e são normalmente realizados sob condições mais severas que as dos testes acelerados. Eles ajudam a identificar os prováveis produtos da degradação, caso tenha sido demonstrado que a degradação ocorre em condições aceleradas ou de longo prazo de armazenamento.

A identificação desses produtos possibilita o esclarecimento dos caminhos da degradação e a estabilidade intrínseca da molécula, além de validar a indicação de estabilidade, informações bastante relevantes, principalmente para o quesito segurança do produto e, portanto, para especificações do REACH.

Os testes de estresse podem ser feitos em um único lote da substância. Os ensaios devem incluir os efeitos:

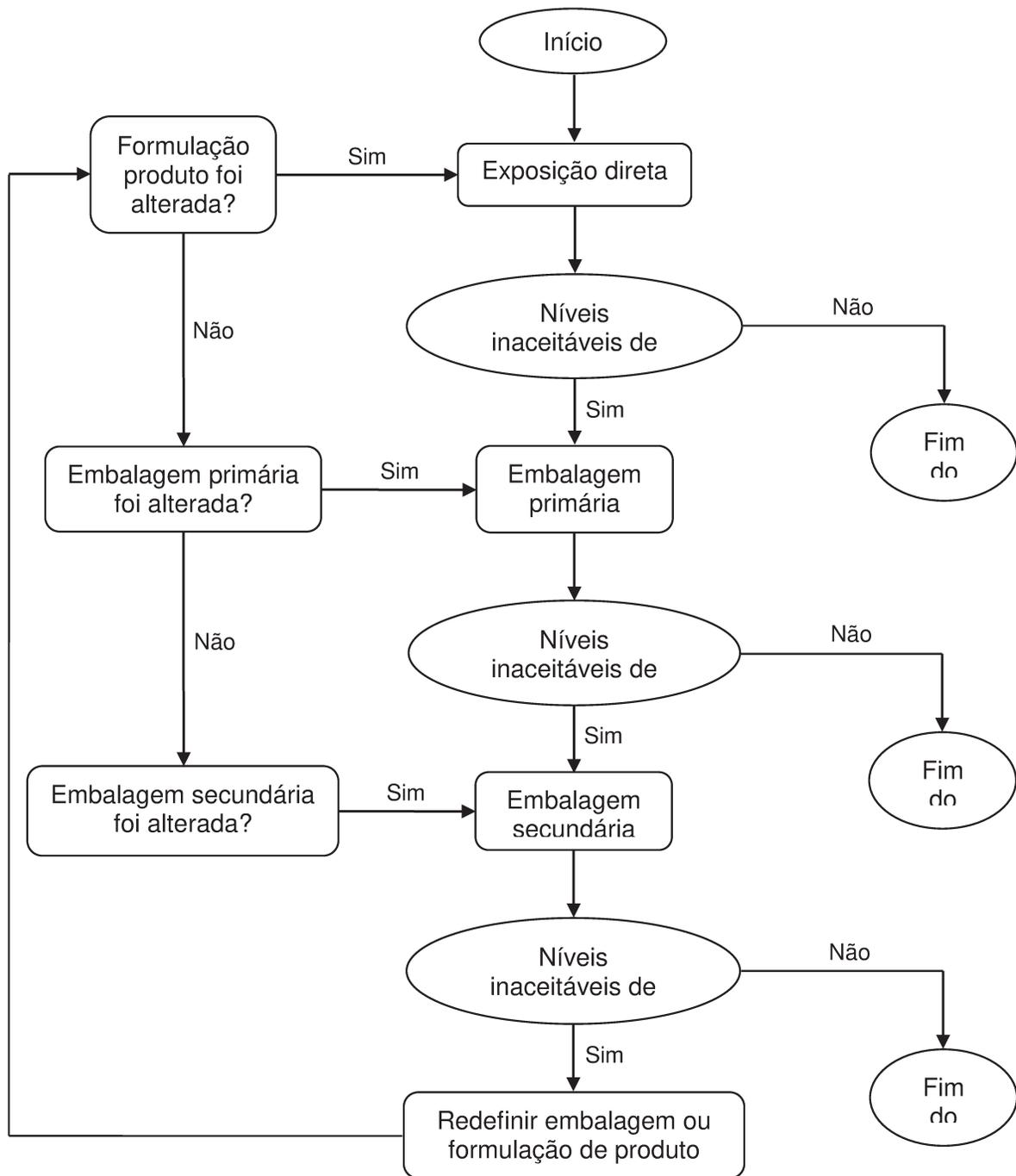
- Da temperatura, com incrementos de 10°C (por exemplo, 50°C, 60°C etc.) acima da temperatura para testes acelerados;
- Da umidade (por exemplo, 80% de umidade relativa ou mais), com percentual apropriado para ocorrência de oxidação e fotólise dos produtos.

Os ensaios devem também avaliar a suscetibilidade dos produtos à hidrólise em uma ampla faixa de pH, quando em solução ou suspensão.

Os testes de fotoestabilidade são parte integrante dos testes de estresse e têm como objetivo determinar se o produto é sensível à luz. A exposição à radiação luminosa pode, além de alterar cor e odor do produto, levar à degradação de ingredientes da formulação.

Esses estudos podem ser feitos através da exposição do produto a uma fonte de iluminação, que pode ser a luz solar captada através de vitrines especiais para esse fim ou lâmpadas que apresentam espectro de emissão semelhante ao do sol, como, por exemplo, as lâmpadas de xenônio ou fontes de luz ultravioleta. Os testes devem ser conduzidos com exposição direta do produto à fonte de iluminação. Se não houver alterações inaceitáveis, os testes se encerram nesse momento. Caso elas ocorram, são necessários testes adicionais de fotoestabilidade do produto em sua embalagem primária e possivelmente também na secundária.

Indicado pelo ICH no Guia Q1B (1996), o fluxograma (1) é aplicável também para produtos químicos e apresenta a relação entre testes de fotoestabilidade, alterações em níveis inaceitáveis e embalagens.



Fluxograma 1: Testes de Fotoestabilidade.

Os resultados desses estudos têm um papel crítico no desenvolvimento da formulação bem como no desenvolvimento de embalagens, e cuidados adicionais devem ser tomados caso o produto seja líquido, já que a evaporação do componente líquido pode resultar em um produto mais concentrado e com características distintas das originais.

É indicado que estudos de fotoestabilidade sejam realizados em um lote de cada formulação, para verificação de possíveis alterações químicas ou físicas. Se houver diminuição do teor do ingrediente ativo ou aumento dos produtos de degradação, podem ser necessárias tanto uma nova embalagem que confira maior proteção ao produto quanto uma etiqueta de alerta e instruções.

2. Seleção de lotes

Os lotes dos produtos fornecidos para o estudo formal de estabilidade devem ser homogêneos e com qualidade geral representativa da qualidade do material produzido em escala usual de produção. Devem também ser fabricados a partir de diferentes lotes de componentes ativos. A utilização de um único lote de componente ativo minimizaria a robustez dos resultados e influenciaria o cálculo do prazo de validade do produto.

Para fins de estudos de estabilidade em novos produtos, devem ser selecionados um lote em escala piloto e dois outros podendo ser em menor escala, mas ainda assim representativos no que diz respeito às etapas críticas de produção, para comparação e validação de resultados.

Um lote em escala piloto deve ser representativo em relação às etapas críticas de produção do produto em estudo, e deve simular o lote de produção industrial em uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou então ser equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado. Deve ainda usar o mesmo método de manufatura e de procedimentos do processo final.

Já para produtos estabelecidos no mercado - que já passaram pela fase inicial em que foram feitos os estudos de estabilidade que definiram os “caminhos da degradação” através de testes de estresse e o prazo de validade através de estudos acelerados e de longa duração -, para cálculos de possíveis prazos de reteste, devem ser selecionadas pelo menos 30 amostras representativas de cada lote comercializado, acondicionadas segundo critérios indicados a seguir, em “Material de Acondicionamento”.

Essa indicação mínima de 30 amostras possibilita que a distribuição das médias amostrais possa ser aproximada por uma distribuição normal (Teorema do Limite Central), garantia necessária para futuros cálculos estatísticos em extrapolações do prazo de reteste.

3. Material de acondicionamento

Os estudos de estabilidade devem ser realizados em produtos embalados em recipientes com sistema de fechamento idêntico ou ao menos bastante similar ao das embalagens propostas para armazenamento e distribuição.

De maneira semelhante às substâncias farmacêuticas, quando o produto químico em estado sólido é armazenado em filme laminado contido em tambor de papelão, por exemplo, os estudos de estabilidade são dificultados pela falta de espaço e pela quantidade de produto necessário. Nessas situações, pequenos tambores são utilizados. Deve-se tomar cuidado para que a espessura desse cilindro não forneça maior ou menor proteção que o tambor original.

Uma alternativa à embalagem idêntica à de armazenamento e de distribuição é, assim como na indústria de cosméticos, fazer os testes de estabilidade em duas etapas paralelas:

- Acondicionamento das amostras em frasco de vidro neutro, transparente, com tampa que garanta boa vedação para evitar perda de gases ou vapor para o

meio. A quantidade de produto para as amostras que passarão pelos testes deve ser suficiente para as avaliações necessárias. Se houver incompatibilidade conhecida entre componentes da formulação e o vidro, deve-se selecionar outro material de acondicionamento, compatível com o produto a ser analisado.

- Avaliação de compatibilidade entre a formulação e o material de acondicionamento final.

Durante o envase no recipiente de teste, deve-se evitar a incorporação de ar no produto e também não se deve completar o volume total da embalagem, permitindo um espaço vazio (*head space*) de aproximadamente um terço da capacidade do frasco para possíveis trocas gasosas.

4. Especificações

Estudos de estabilidade devem incluir testes para atributos físicos, químicos e microbiológicos em produtos que são suscetíveis a alterações que influenciam sua qualidade, sua segurança e/ou eficácia durante o armazenamento.

Aspectos a serem considerados:

- Aspectos físicos: devem ser conservadas as propriedades físicas originais, como aspecto, cor, odor, uniformidade, entre outras;
- Aspectos químicos: devem ser mantidos dentro dos limites especificados a integridade da estrutura química, o teor de substância ativa e outros parâmetros pré definidos pelo fabricante do produto;
- Aspectos microbiológicos: devem ser conservadas as características microbiológicas, conforme os requisitos especificados. O cumprimento das boas práticas de fabricação e os sistemas conservantes utilizados na formulação podem garantir essas características.

Também é relevante que seja garantida a manutenção das características do produto em relação à:

- Funcionalidade: os atributos do produto devem ser mantidos sem alterações quanto ao efeito inicial proposto;
- Segurança: não devem ocorrer alterações significativas que influenciem a segurança de uso do produto. Os níveis de impureza devem ser controlados para a definição eficaz do prazo de validade.

5. Frequência dos testes

É preciso estabelecer, por meio de estudos de longo prazo, o perfil de estabilidade para o produto durante, no mínimo, todo o prazo de validade a ser proposto. Nesses estudos de longo prazo, a frequência dos testes para proposição de prazo de validade de pelo menos 12 meses deve ser:

- A cada 3 meses no primeiro ano de validade;
- A cada 6 meses no segundo ano;
- Anualmente no restante do período proposto, se for maior que 24 meses.

Para adoção de um prazo provisório, que possibilite a entrada de um produto no mercado antes de aguardar o resultado completo dos estudos de longa duração pelo prazo integral proposto, são realizados estudos de estabilidade em condições aceleradas de armazenamento.

Para um prazo provisório de 24 meses, usualmente adotado no mercado, os testes de estudos em condições aceleradas devem ser de 6 meses, sendo recomendado um mínimo de três pontos na escala de tempo, incluindo a formação inicial e momentos finais (0, 3 e 6 meses).

Quando existirem expectativas (baseadas na experiência de desenvolvimento) e/ou houver confirmação de que os resultados de estudos acelerados sejam suscetíveis de mudanças significativas nas especificações do produto, é importante incrementar os estudos, incluindo testes em condições intermediárias.

Nesses casos, em que são requeridos testes em condições intermediárias de armazenamento, o período de estudos é de 12 meses, e é recomendado um mínimo de 4 pontos nas escala do tempo, incluindo o início e o fim (inicial, 6, 9 e 12 meses).

	Inicial	Meses						
		3	6	9	12	18	24	36
Condição de Longo Prazo	X	X	X	X	X	X	X	X
Condição Intermediária	X	(X)	X	X	X			
Condição Acelerada	X	X	X					

Frequência dos Testes em Estudos de Estabilidade

6. Condições de armazenamento

Em geral, os produtos devem ser avaliados em condições reais de armazenamento (com tolerâncias apropriadas) que testem sua estabilidade térmica, e, se aplicável, sua sensibilidade à umidade. As condições de armazenamento e o prazo para os estudos escolhidos devem ser suficientes para cobrir o armazenamento, expedição e posterior utilização.

Dados de condições aceleradas de armazenamento e, se apropriado, de condições intermediárias de armazenamento são utilizados para avaliar o efeito de exposições de curto prazo fora das condições ideais de armazenamento, como, por exemplo, pode ocorrer durante o transporte do produto.

Especificamente, testes em condições intermediárias por um período de 12 meses são necessários somente quando alterações significativas ocorrerem em amostras armazenadas durante 6 meses, sob condições aceleradas de armazenamento.

Serão consideradas alterações significativas a incapacidade do produto em satisfazer suas especificações nestas condições:

- Redução superior a 5% do teor do componente ativo inicial;
- Qualquer produto de degradação especificado que exceda o critério de aceitação;
- Não cumprimento dos critérios de aceitação para aparência e propriedades físicas (por exemplo, cor, separação de fases, dureza, aglomerantes etc.) apropriadas a cada produto;
- pHs diferentes de seus critérios de aceitação.

Serão entendidos também como produtos de degradação, produtos que se formem por polimerização, condensação, oxidação ou quaisquer outros processos que resultem em alterações nas especificações iniciais.

Usualmente degradantes que possuem poucas informações sobre sua segurança devem ser limitados em níveis que fiquem entre 0,2 e 0,5% do teor do componente ativo no final do prazo de validade proposto (Huynh-Ba, 2008).

É recomendado um intervalo pré-definido para as condições de temperatura e umidade relativa nas câmaras de armazenamento: temperaturas devem ser controladas com margem de erro de 2°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) e umidades relativas com margem de erro de 5% ($\pm 5\%$).

As condições de armazenamento básicas a serem testadas em estudos de estabilidade são: estocagem em temperatura elevada, ciclos de temperatura (ambiente,

elevada e baixa), atmosferas com variação de umidade relativa, exposição à luz e transições de fases (ciclos de congelamento e descongelamento, por exemplo).

Os testes de exposição à radiação luminosa verificam alterações da cor e odor do produto e, também, alterações nas especificações iniciais de ingredientes da formulação.

Em relação aos testes de temperatura, os de longo prazo devem ter uma duração mínima de 12 meses, desde sua apresentação e por um período de tempo suficiente para cobrir o prazo de validade proposto, e devem ser feitos pelo menos nos 3 lotes indicados para os estudos formais de estabilidade.

Para adoção de um prazo de validade provisório de 24 meses deve-se garantir que:

- Tenham sido feitos estudos de estabilidade acelerado de 6 meses acrescidos de resultados preliminares de estudos de longa duração pelo mesmo período;
- A substância ativa seja considerada estável, ou seja, não facilmente degradável;
- Nenhuma mudança significativa tenha sido observada nos estudos de estabilidade acelerada;
- Dados de apoio demonstrarem similaridade com formulações para as quais tenham sido atribuídos e confirmados prazos de validade iguais ou superiores a 24 meses;
- Será dada continuidade aos estudos de longa duração até cobrir o prazo de validade proposto.

O prazo de validade de um produto químico a ser comercializado no Brasil deverá ser determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos pela Tabela 7 (parâmetros para a Região IV-B, onde se encontra o Brasil).

Produto	Condição de Armazenamento a ser Informada na Embalagem*	Embalagem	Testes em Condições Aceleradas **	Teste de Longa Duração **
Sólido	15 - 30°C	Semipermeável	40°C±2°C / 75%±5%UR	30°C±2°C / 75%±5%UR
Sólido	15 - 30°C	Impermeável	40°C±2°C	30°C±2°C
Semissólido***	15 - 30°C	Semipermeável	40°C±2°C / 75%±5%UR	30°C±2°C / 75%±5%UR
Semissólido	15 - 30°C	Impermeável	40°C±2°C	30°C±2°C
Líquido***	15 - 30°C	Semipermeável	40°C±2°C / 75%±5%UR	30°C±2°C / 75%±5%UR
Líquidos	15 - 30°C	Impermeável	40°C±2°C	30°C±2°C
Gases	15 - 30°C	Impermeável	40°C±2°C	30°C±2°C
Todos estados	2 - 8°C	Impermeável	25°C±2°C	5°C±3°C
Todos estados	2 - 8°C	Semipermeável	25°C±2°C / 60%±5%UR	5°C±3°C
Todos estados	- 20°C	Todas	- 20°C±5°C	- 20°C±5°C

Tabela 7: Testes de Estabilidade para a Região VI-B.

Fonte: ANVISA, Resolução RE nº1, de 29 de julho de 2005.

* qualquer recomendação de armazenamento em temperaturas dentro dessas faixas deve constar nas embalagens do produto;

** os valores de temperatura e umidade dos testes de estabilidade são fixos e as variações são devidas às oscilações esperadas na câmara climática e aberturas possíveis para a remoção ou a entrada de material;

*** os estudos de líquidos à base de água e produtos semissólidos devem ser conduzidos a 25% ou 75% de umidade relativa (UR). Caso se opte por 75% de UR, o valor da perda de peso deve ser multiplicado por 3,0.

As especificações mínimas de qualidade são características de cada produto e devem ser definidas pelos fabricantes. Nas condições de testes de estabilidade indicadas (Tabela 7), devem ser feitas análises (análises térmicas, espectrofotométricas e cromatográficas, por exemplo) cujas técnicas sejam sensíveis às informações a serem monitoradas

O cálculo de perda hídrica (multiplicação por 3), necessário quando se opta por 75% de umidade relativa em estudos de líquidos à base de água e produtos semissólidos, é baseado em estudos indicados pelo ICH (Guia Q1A(R2), 2003), e que originaram índices para cálculo aproximado da taxa de perda hídrica em referência à umidade relativa: deve-se multiplicar a taxa de perda de água medida em umidade relativa alternativa na mesma temperatura pela proporcional perda de água (Tabela 8).

<i>Umidade Relativa Alternativa</i>	<i>Umidade Relativa Referencial</i>	<i>Proporção de taxa de perda água a uma dada temperatura</i>
60% UR	25% UR	1,9
60% UR	40% UR	1,5
65% UR	35% UR	1,9
75% UR	25% UR	3,0

Tabela 8: Abordagem para determinação de perda hídrica
Fonte: ICH, Guia Q1A (R2) (2003)

7. Fatores determinantes do prazo de validade de um produto

Kenneth C. Waterman (*apud* Huynh-Ba, 2008) indica como principais fatores que determinam o prazo de validade para produtos farmacêuticos, e cujos conceitos são também aplicáveis a produtos químicos:

7.1. Estabilidade química

Como o teor dos componentes ativos é suscetível a processos de degradação química, é relevante que os produtos da degradação sejam avaliados para a definição de prazo de validade. A vida útil de um produto é definida com base no tempo que leva, sob condições recomendadas de armazenamento, para qualquer produto de degradação atingir um nível que se torne uma preocupação de segurança ou para o teor dos ativos caírem abaixo de um nível crítico, usualmente inferior a 95% do teor inicial.

7.2. Estabilidade física:

A estabilidade física pode alterar a biodisponibilidade do teor dos ativos, e especial atenção deve ser dada a fatores que possam alterar essa biodisponibilidade, como, por exemplo, a estrutura molecular do ativo.

7.3. Aparência:

Por vezes, o produto formulado pode ter a aparência alterada sem qualquer impacto óbvio na estabilidade física ou na degradação química. Isso pode se manifestar em uma mudança de cor, por exemplo. Essas alterações podem limitar o prazo de validade do produto.

7.4. Crescimento microbiano:

Geralmente a integridade da embalagem ao longo do tempo pode determinar a propensão do produto ao crescimento microbiano.

7.5. Degradação fotoquímica:

A sensibilidade à luz pode limitar o prazo de validade de um produto ou ainda determinar os requisitos de sua embalagem.

8. Prazo de validade e mudanças significativas

Em geral, mudanças significativas são definidas essencialmente como:

- Perda igual ou superior a 5% do teor de ativo inicial;
- Qualquer degradação do produto que extrapole seu critério de aceitação;
- Incapacidade de atender especificações iniciais, inclusive em relação à aparência, atributos físicos e testes de funcionalidade.

Adotando-se para produtos químicos o mesmo critério adotado pelo ICH, no Guia Q1A(R2), segue-se:

- Se mudanças significativas ocorrerem entre 3 e 6 meses, em condições de armazenamento acelerado: o prazo de validade proposto deve ser baseado no tempo real disponibilizado pelo teste de armazenamento a longo prazo. Caso não haja mudanças significativas nesse período e havendo relatórios de acompanhamento de resultados preliminares de estudo de longa duração, pode ser atribuído prazo provisório de 24 meses.
- Se mudanças significativas ocorrerem antes dos 3 primeiros meses em condições de armazenamento acelerado: deve-se fazer uma análise sobre os possíveis efeitos da exposição do produto por períodos de curto prazo fora das condições recomendadas de armazenamento (por exemplo durante o transporte e o manuseio). A discussão pode ser apoiada, se for o caso, por mais testes em um único lote de produto, em um período menor que 3 meses, mas com maior frequência nos testes que o usual. É considerado desnecessário continuar a

testar o produto por 6 meses, quando uma mudança significativa ocorreu antes dos 3 primeiros meses.

Para estudar os efeitos da exposição dos produtos por curtos períodos fora das condições recomendadas de armazenamento, recomenda-se que, além dos estudos de estabilidade, sejam feitos testes de transporte e distribuição. Esses testes têm a finalidade de antecipar o comportamento do produto em sua cadeia logística, incluindo manuseio e transporte.

Testes de transporte (simulações que envolvem vibração, pressão, teste de queda – *drop test* - e variações ambientais, como umidade e temperatura) são indicados para simular condições agravantes durante o transporte que podem interferir, entre outros, na aparência do produto e na funcionalidade da embalagem.

A aplicação dos testes de transporte é indicada em dois momentos distintos:

- na fase de desenvolvimento de uma nova embalagem ou de um novo material de acondicionamento, para determinar se a embalagem é resistente às condições de estresse normalmente encontradas no manuseio e no transporte;
- para avaliação da estabilidade diante das diferentes condições reais de manuseio, transporte e estocagem.

9. Prazo de validade e extrapolações

Na definição do prazo de validade de um produto, independentemente de qual parâmetro esteja sendo estudado, é usual que ele sofra certas alterações com o decorrer do tempo. A determinação do prazo de validade pode muitas vezes ser a etapa mais lenta para o lançamento de um produto no mercado, porém ela é

particularmente importante caso haja problemas na estabilidade que requeiram alterações na formulação ou no processo.

Em princípio, o prazo de validade pode ser determinado pela realização de testes adequados e em tempo real, longa duração, até que os limites de preservação dos parâmetros pré-estabelecidos para os produtos sejam atingidos. Na prática, pesquisadores e empresas, em razão de recursos e tempo, querem uma indicação da estabilidade sem esperar por todo o prazo de validade previsto, que usualmente é maior ou igual há 24 meses.

As empresas usualmente determinam o prazo de validade sob condições aceleradas para assegurarem que processo e formulação não gerarão problemas de estabilidade em um estágio adiantado do desenvolvimento de produtos. Em lançamento de novos produtos, o prazo de validade muitas vezes é atribuído com base em dados que envolvem certa extrapolação dos dados acelerados ao invés de se estenderem em estudos por todo o período de prazo de validade indicado.

Para se fazer uma extrapolação com o tempo, a forma funcional da instabilidade torna-se importante. Em processos químicos, a formação de produtos degradantes ou a perda do teor do ativo inicial envolve um processo cinético. Para que ocorra uma reação química e produtos degradantes sejam originados, é preciso que haja uma mínima energia, conhecida como energia de ativação (E_a), que possibilite colisões entre reagentes.

Quando a temperatura de um sistema é aumentada, o correspondente incremento de energia (cinética, vibracional, interna) em moléculas resulta no aumento das taxas de reações. Isto leva à relação conhecida como equação de Arrhenius, que relaciona a taxa de reação k e a temperatura T (em Kelvin).

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

(Equação de Arrhenius)

Onde:

 k = taxa de reação T = temperatura (em Kelvin) A = termo de proporcionalidade (também conhecido como “Fator-A”) R = Constante Gasosa (1,987 cal K⁻¹mol⁻¹ ou 8,314 JK⁻¹mol⁻¹)

Estudos indicam que, tipicamente, reações químicas têm energia de ativação entre 10 e 30 kcal/mol, e Gallardo, Rojas e Flórez (2004) indicam o uso de 20 kcal/mol como valor referência de energia de ativação, já que esse foi o resultado de uma revisão de 132 publicações entre 1950 e 1980.

A energia de ativação também pode ser determinada experimentalmente por meio do cálculo da inclinação do gráfico de Arrhenius, que por sua vez pode ser usado para prever a taxa de formação de produtos degradantes (ou perda do teor de ativo inicial) em condições de armazenamento.

O gráfico de Arrhenius (isto é, $\ln k$ versus $1/T$) pode ser construído uma vez que os estudos de estabilidade em condições aceleradas são conduzidos a elevadas temperaturas. O prazo de validade corresponderá ao tempo necessário para atingir os níveis limítrofes de degradantes (ou de perda do teor de ativo inicial).

Huynh-Ba (2008) indica para cálculo desse tempo a equação para proposição de prazo de validade a seguir:

$$\text{Prazo de Validade} = \frac{([D]-[D_0])}{A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right)}$$

Onde:

T = temperatura absoluta para as condições de armazenamento

[D] = concentração limite de degradante permitida para o prazo de validade

[D₀] = concentração de degradantes presentes inicialmente

e ainda exemplifica, propondo que se suponha uma formulação que tenha inicialmente um degradante em uma concentração de 0,05% e que tenha um limite regulatório de 0,5% para aquele degradante. Suponha ainda que o nível medido de degradantes é 0,73% a 40°C após 6 meses, e 0,50% a 60°C após um mês. Pode-se, então, determinar o prazo de validade para armazenamento a 25°C, como a seguir:

1) Determinar a taxa constante a cada temperatura

$$40^{\circ}\text{C} \longrightarrow (0,73\% - 0,05\%) / 6 \text{ meses} = 0,69\%/6 \cong 0,11\%/\text{mês}$$

$$60^{\circ}\text{C} \longrightarrow (0,50\% - 0,05\%) / 1 \text{ mês} = 0,45\%/1 \cong 0,45\%/\text{mês}$$

2) Determinar os parâmetros de Arrhenius baseados na Equação de Arrhenius e no gráfico de $\ln k$ versus $1/T$, Figura (8)

$$40^{\circ}\text{C} \longrightarrow \ln (0,11\%/\text{mês}) = \ln A - E_a/1,987 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1} * 313\text{k}$$

$$60^{\circ}\text{C} \longrightarrow \ln (0,45\%/\text{mês}) = \ln A - E_a/1,987 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1} * 333\text{k}$$

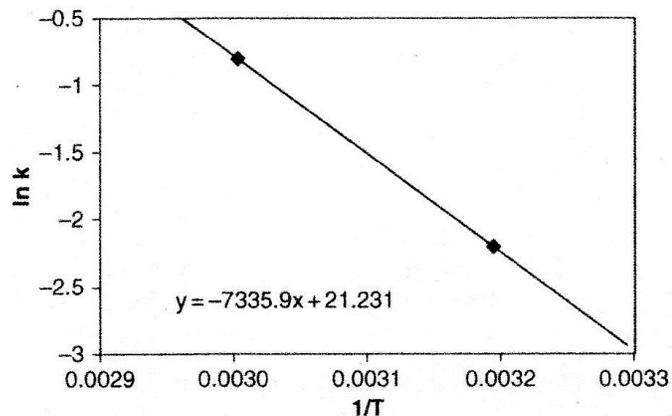


Figura 8: Gráfico de Arrhenius. (o intercepto representa $\ln A$ e a inclinação, $-E_a/R$).

Fonte: Huynh-Ba, 2008.

Resolvendo para $\ln A$ e E_a :

- $\ln A = 21,2$
- $A = 1,61 \cdot 10^9 \text{ \%/mês}$
- $E_a = 14,6 \text{ Kcal/mol}$

3) Usar os parâmetros de Arrhenius e o limite de degradante permitido para determinar o prazo de validade a 25°C a partir da equação para proposição de prazo de validade:

$$\text{Prazo de validade} = \frac{([D]-[D_0])}{A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right)}$$

$$\text{Prazo de validade} = \frac{(0,50-0,05\%)}{(1,61 \cdot 10^9 \text{ \%/mês}) \exp\left\{\frac{(14600 \text{ cal/mol})}{(1,987 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1} \cdot 298\text{K})}\right\}}$$

$$\text{Prazo de validade} = 14 \text{ meses}$$

Nesse exemplo, as taxas foram expressas em percentuais de pesos de degradantes formados por mês e, conseqüentemente, o prazo de validade calculado tem a mesma unidade de medida, isto é, meses.

Vale ressaltar que interpolações assumem que o comportamento dos dados permanecerá o mesmo pelo prazo interpolado além do período coberto pelos estudos de longo prazo. Mesmo que o intervalo de confiança reflita essa incerteza, é imprescindível que se conheça minimamente o processo de degradação do produto em estudo para se valer desse recurso matemático.

Métodos estatísticos devem ser aplicados para verificação do ajuste adequado da regressão linear ou curva assumida para os dados de longo prazo. Em alguns *softwares*, esse ajuste ou a falta dele pode ser obtido pela informação *lack of fit*.

No uso de extrapolações em estudos de estabilidade para estabelecimento de prazos de validade, a precisão na determinação do prazo é afetada tanto pelo montante da extrapolação pretendida quanto pela própria precisão na coleta de dados. O tamanho e a preparação da amostra são fatores de influência impactante na coleta de dados, daí a indicação de no mínimo 3 lotes para estudos de estabilidade, todos eles representativos das etapas críticas do processo produtivo.

Vale ressaltar que a precisão das mensurações de estabilidade também é afetada pela procedência das informações: dados provenientes da formação de produtos degradantes ou provenientes da perda do componente ativo. Kenneth C Waterman (*apud* Huynh-Ba, 2008) refere que geralmente a precisão é maior quando são utilizados dados provenientes da formação de produtos degradantes.

Na inferência dos dados quantitativos amostrais é usual que se trabalhe com 95% de confiabilidade para determinação do momento em que o limite de confiança bilateral para a curva da média intercepta o critério de aceitação.

Em geral, atributos quantitativos, como, por exemplo, produtos de degradação e conteúdo conservante, seguem uma cinética de ordem zero em armazenamento de longo prazo e, portanto, são aptos a análises estatísticas obtidas por regressão linear (ICH, Guia Q1E, 2003).

A Figura 9, por exemplo, usa como referência para o cálculo de prazo de validade o tempo que se leva para um degradante atingir o nível de 0,2% do componente ativo. Observa-se que a referência utilizada para limitação do prazo de validade é atingida aos 10 meses, mas contabilizando-se as margens de erro, deve-se atribuir um intervalo de confiança para essa estimativa: 7 a 13 meses.

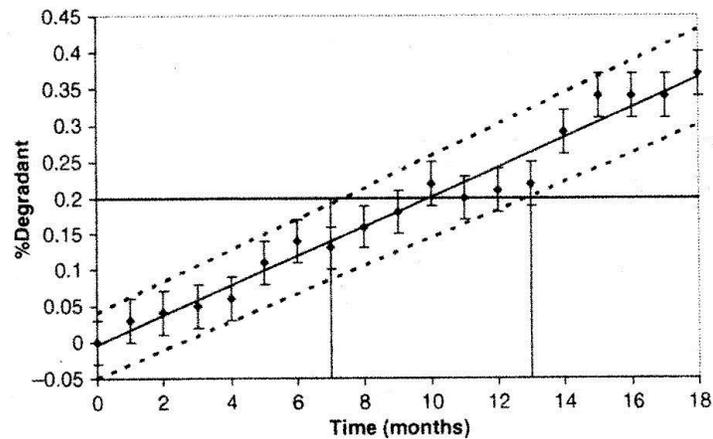


Figura 9: Gráfico indicativo de como margens de erro em estudos de estabilidade são traduzidas em margens de erro para valores de prazo de validade.

Fonte: Huynh-Ba, 2008.

10. Prazo de reteste e extrapolações

Quando fabricantes de produtos químicos estiverem amparados por estudos de estabilidade, é possível que possam fazer uso da atribuição de prazo de validade complementar ao inicialmente estabelecido, extrapolando dados de estudos de longa duração específicos do lote em estudo e fazendo uso dos dados de estudos acelerados e/ou intermediários iniciais. A esse novo prazo, atribuir-se-á a denominação “prazo de reteste”.

Para que seja requerido o prazo de validade adicional, ou prazo de reteste, os estudos para extrapolação devem ter início no mínimo um mês antes do término do prazo de validade original. Anteceder-se um mês à data final de validade evita que o produto chegue a vencer no estoque das empresas e gere possibilidade de autuação, além de propiciar tempo mínimo hábil para os testes analíticos que se fizerem necessários e que podem vir a propiciar prazo de reteste, caso seja averiguado que não houve alterações significativas no produto até a data de análise para reteste.

Para confirmação da ausência de alterações significativas para proposição de prazo de reteste, as análises do produto devem apurar:

- Se a perda do teor do componente ativo foi igual ou inferior a 3% do valor inicial (margem de segurança de 2% em relação ao limite usual de 5%);
- A ausência de produtos degradantes que excedam seus critérios de aceitação;
- Se as propriedades físicas (aspecto, cor, odor, etc.), químicas (integridade da estrutura química, pH adequado etc.) e microbiológicas estão mantidas de acordo com especificações e tolerâncias de cada produto.

O prazo de validade adicional, ou prazo de reteste, poderá ser aplicável ao produto desde que:

- Tenham sido resguardadas as condições mínimas de armazenamento estabelecidas para a boa conservação do produto;
- Estejam disponíveis os dados de estudos acelerados e/ou intermediários daquela formulação e dados de longa duração para o lote específico em análise;
- Os testes analíticos confirmem os padrões mínimos, ausência de alterações significativas, estabelecidos para viabilizar o prazo de reteste.

Como o prazo de reteste será cabível somente quando os dados dos estudos de estabilidade de longa duração (específico do lote) e acelerados (obtidos para proposição do prazo de validade informado para o produto) apresentarem baixa degradação e variabilidade em relação aos dados originais (limites máximos estabelecidos de presença de degradantes e de perda da potência do teor ativo), assume-se que o padrão de alterações durante esse novo prazo a ser proposto será o mesmo obtido nos estudos de estabilidade de longa duração.

A extensão da extrapolação dependerá dos dados de longa duração para os atributos serem passíveis ou não de análises estatísticas.

O prazo de reteste extrapolado é apropriado a depender do grau de conhecimento dos padrões de mudanças, principalmente do “caminho de formação de degradantes”,

do bom ajuste de qualquer modelo matemático e da existência de dados de apoio relevantes, ou seja, dados de longo prazo satisfatórios relativos a amostras que tenham sido formuladas e acondicionadas em embalagens bastante semelhantes às de comercialização do produto.

A quimiometria, metodologia química que emprega métodos matemáticos e estatísticos para fornecer o máximo de informação química através da análise de dados obtidos por experimentos (Ferreira *et al*, 1999), é indicada para conferir maior robustez ao conhecimento do caminho de formação de degradantes.

Ao estimar uma regressão linear ou curva que se ajuste aos dados de longo prazo, os próprios dados possibilitam uma verificação do padrão de alterações assumido, e ferramentas estatísticas podem ser aplicadas para testar a qualidade do ajuste dos dados à reta ou à curva estimada. Em extrapolações, caso do prazo de reteste, essa verificação interna não é possível, fazendo-se, portanto, necessário validar essas informações assim que possível com dados obtidos em novo estudo de longo prazo durante esse período extra.

Esses novos dados de longo prazo deverão ser utilizados tanto para ratificar as considerações feitas para as extrapolações do prazo de reteste, quanto para novos dados de entrada caso se considere a proposição de um segundo prazo para o produto em estudo, e sejam garantidas as mesmas condições a respeito de alterações significativas, que as estabelecidas para indicação do primeiro prazo.

A natureza de qualquer relação de degradação irá determinar se os dados devem ser transformados para análise da regressão linear. Geralmente a relação pode ser representada por uma função linear, quadrática ou cúbica numa escala aritmética ou logarítmica. Métodos estatísticos, análise de resíduos em especial, devem ser utilizados para testar o bom ajuste dos dados de todos os lotes e de lotes combinados (quando necessário) em relação à linha ou curva de degradação assumida.

O Guia Q1E (2003), do ICH, especifica quanto e quando extrapolações podem ser consideradas para proposição de período de reteste para insumos farmacêuticos e prazo de validade para medicamentos, que se estendam além dos dados provenientes de estudos de longa duração. Os estudos e considerações feitos serão utilizados como parâmetros para proposição do prazo de reteste, ou prazo de validade adicional, em produtos químicos.

Os dados de estabilidade de longa duração para extrapolações de prazo de reteste devem ser provenientes de no mínimo 30 amostras, embaladas de forma semelhante ao produto posto no mercado, selecionadas aleatoriamente no lote específico para proposição do novo prazo. A quantidade mínima estipulada, Teorema do Limite Central, dará respaldo para futuras análises estatísticas.

Apesar da seleção criteriosa dos lotes iniciais para cálculo do prazo de validade inicial, o grau de variabilidade dos lotes individuais pode afetar a confiabilidade de que futuros lotes de produção permanecerão dentro dos critérios de aceitação na extrapolação proposta para o prazo de reteste, portanto são necessários estudos de estabilidade de longa duração específicos para lotes de produtos para os quais se tenha a intenção de proposição de prazos adicionais.

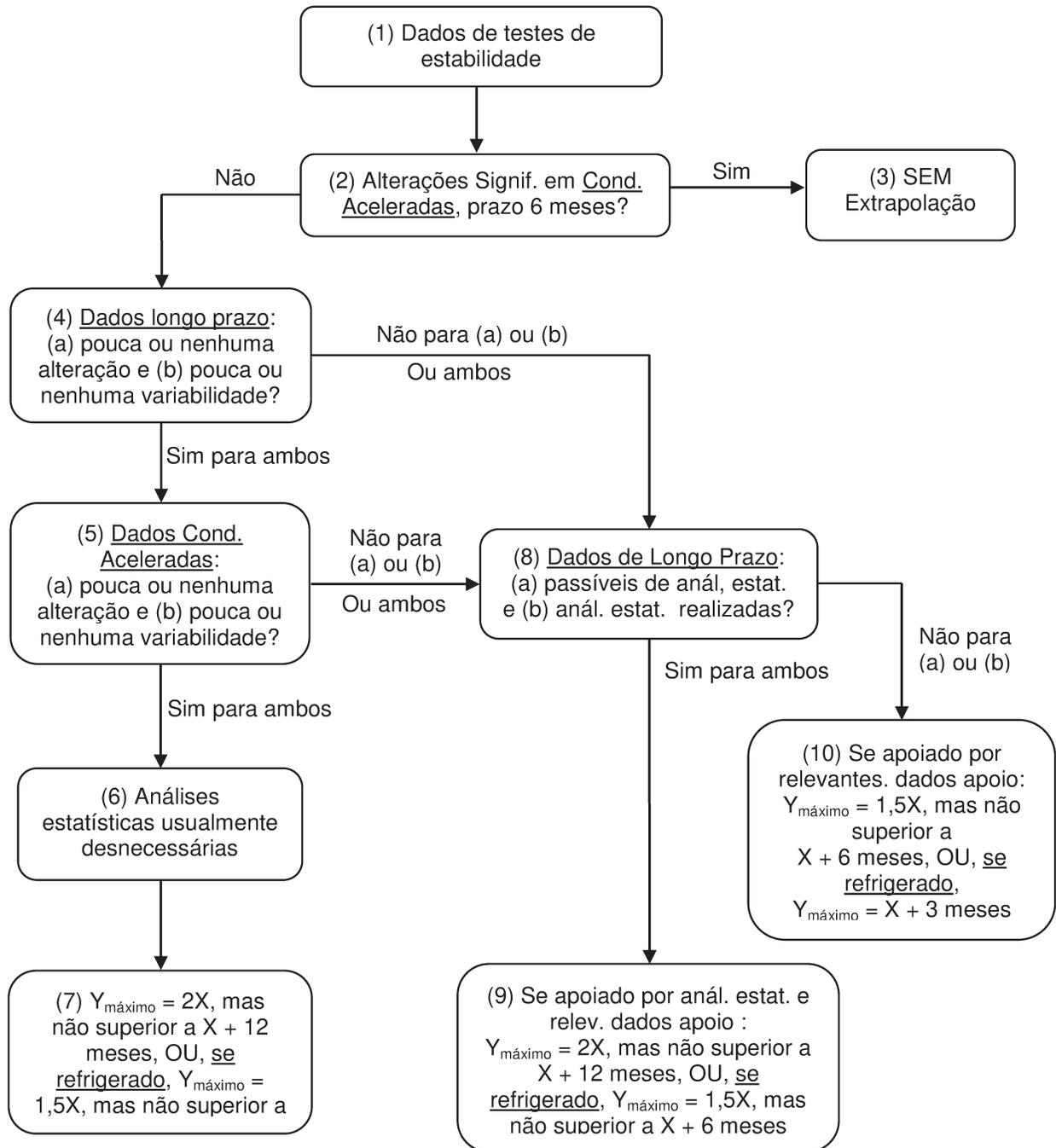
Informações de estabilidade podem ser obtidas através de, por exemplo, testes físicos, químicos, biológicos, microbiológicos e de balanços de massa, que por sua vez podem ser afetados por mecanismos de degradação e variações inerentes de procedimentos analíticos, entre outros. O conhecimento dos processos de degradação e de dados de estudos formais de estabilidade é imprescindível para a especificação de atributos críticos de qualidade que influenciam o desempenho e a segurança de um produto (ICH, Guia Q1E, 2003).

Como um produto químico pode ter um ou vários atributos críticos de conformidade, cada um deles deve ser avaliado individualmente e o prazo a ser proposto não deve exceder o mais crítico, isto é, o menor previsto entre eles.

O fluxograma (2), a seguir, é uma adaptação do Apêndice A do Guia Q1E (2003), ICH, e apresenta um passo a passo para avaliação de dados de estabilidade e informações de quando e quanto de extrapolação pode ser considerada para a proposição de prazo de reteste.

Considere:

- Y = Prazo de reteste
- X = período abrangido por dados de longo prazo específicos para o lote em estudo.



Fluxograma 2: Extrapolação para proposição de prazo de reteste

Legenda:

	Significado
1	Tabular e/ou plotar os dados de estabilidade em todos os atributos de qualidade e em todas as condições de armazenamento e avaliar cada atributo separadamente
2	Houve alterações significativas em condições aceleradas durante o prazo de 6 meses?
3	Sem extrapolação: não há possibilidade de prazo de reteste
4	Os dados de longo prazo mostram: (a) pouca ou nenhuma alteração ao longo do tempo e (b) pouca ou nenhuma variabilidade?
5	Os dados em condições aceleradas mostram: (a) pouca ou nenhuma alteração ao longo do tempo e (b) pouca ou nenhuma variabilidade?
6	Análises estatísticas são normalmente desnecessárias
7	$Y_{\text{máx}} = 2X$, mas não superior a $X + 12$ meses; ou se refrigerado, $Y_{\text{máx}} = 1,5X$, mas não superior a $X + 6$ meses
8	(a) Dados de longo prazo passíveis de análise estatística e (b) análise estatística realizada?
9	Se apoiado por análises estatísticas e dados relevantes de apoio, então $Y_{\text{máx}} = 2X$, mas não superior a $X + 12$ meses; ou se refrigerado, $Y_{\text{máx}} = 1,5X$, mas não superior a $X + 6$ meses
10	Se apoiado por dados relevantes de apoio: $Y_{\text{máx}} = 1,5X$, mas não superior a $X + 6$ meses; ou se refrigerado, $Y_{\text{máx}} = X + 3$ meses

*exposições de curto prazo: exposições fora das condições indicadas de armazenamento (por exemplo, transporte e manuseio)

**dados relevantes de apoio: dados de longo prazo satisfatórios no que diz respeito à amostragem e que devem ter sido formulados e acondicionados em embalagens bastante semelhantes às de comercialização do produto.

11. Análises estatísticas

Ferramentas e métodos estatísticos são amplamente utilizados no mercado para garantir confiabilidade e robustez às conclusões de diversos tipos de estudos, principalmente em inferências de dados amostrais e em planejamento de experimentos, entre outros.

Em estudos de estabilidade, a análise de dados de longo prazo a partir de uma confiabilidade estabelecida, usualmente 95%, é utilizada para estimar prazo de validade e intervalos de confiança para variáveis quantitativas, que pode ser atribuído a futuros lotes de produção, desde que os produtos sejam embalados e armazenados em condições similares.

A indicação mínima de três lotes para estudos de estabilidade tem como finalidade determinar se todos os lotes corroboram a mesma indicação de prazo de validade, ou, em caso negativo, através da combinação de dados provenientes dos lotes, chegar a uma única indicação.

As ferramentas estatísticas disponíveis mais utilizadas na análise e interpretação dos dados de estudo de estabilidade são:

- Análise de regressão: informa como um atributo quantitativo varia de forma sistemática em relação a outra(s) variável(is). A equação de Arrhenius, por exemplo, é uma equação de regressão linear, e o gráfico de Arrhenius traça a relação entre $\ln k$ e $1/T$ com $(-E/R)$ como a inclinação da reta e $\ln A$ como intercepto dela. Análises de regressão são utilizadas para, através de dados de estabilidade de variáveis quantitativas, especialmente taxa de formação de produtos degradantes, estabelecer prazos de validade. Extrapolações para períodos superiores aos informados por dados de longo prazo só podem ser feitas se não houverem sido constatadas alterações significativas em condições aceleradas. Além disso, as extrapolações serão apropriadas dependendo do

quanto se conhece a respeito do padrão de alterações (já que se assume que esse mesmo padrão continuará pelo período extrapolado além dos dados de longo prazo), do ajuste adequado do modelo matemático e da existência de dados relevantes de apoio.

- Intervalo de confiança: define o alcance dos valores para a média do prazo de validade. O intervalo de confiança é dependente da confiabilidade com que se pretende trabalhar. O padrão usual é trabalhar com 95% de confiabilidade. Os limites bilaterais (inferior e superior) são utilizados para comparação com o critério de aceitação do produto. Por exemplo, as taxas dos produtos degradantes costumam aumentar com o tempo, portanto o limite superior deve ser comparado ao critério de aceitação: o prazo de validade será o menor prazo em que o limite superior cruza o critério de aceitação proposto. Já para teor do componente ativo na formulação, que costuma decrescer com o tempo, o limite inferior deve ser comparado ao critério de aceitação.
- Amostragem: o correto planejamento dos estudos de estabilidade, como, por exemplo, seleção de lotes representativos das etapas críticas de produção que contemplam todas as etapas do processo onde há maior oportunidade de ocorrência de não conformidades, e número de amostras, tem influência direta na precisão da inferência e, portanto, na determinação do prazo de validade.
- Análise de covariância (ANCOVA): utilizada para analisar conjuntamente diversas propriedades, como diferentes lotes de produção. Como um estudo preliminar à definição do prazo de validade, a análise de covariância testa as diferentes inclinações e interceptos das regressões entre os diferentes lotes, no intuito de determinar em que momento as diferentes regressões tem inclinação e intercepto comuns. Níveis de confiança de 25% devem ser utilizados para compensar o baixo poder usual dos testes decorrente do limitado número de amostras característico de estudos de estabilidade. Basicamente o objetivo da análise de covariância é testar diferenças entre inclinações e interceptos de

regressões lineares entre fatores e combinações de fatores, com o propósito de determinar quando dados de múltiplos fatores podem ser combinados para determinação de um único prazo de validade.

- Testes de hipótese: a inferência estatística usa os dados amostrais essencialmente para estimar um parâmetro populacional e para testar uma afirmativa sobre alguns desses parâmetros populacionais. Essa afirmativa é chamada hipótese. Em função da afirmativa a ser testada, são formuladas as hipóteses nula e alternativa e, a uma dada confiabilidade, são identificados os níveis críticos de aceitação ou não da hipótese nula. Testes de hipótese são utilizados para avaliar, por exemplo, se dados de dois lotes diferentes têm diferenças significativas.
- Planejamento de experimentos: estuda o efeito dos fatores (atributos quantitativos e ou qualitativos) e suas interações. Esse método é bastante eficiente já que possibilita que sejam tiradas conclusões sobre como os fatores interagem para afetar a resposta. Sem o planejamento de experimentos adequado, o efeito dessas interações frequentemente não é levado em consideração, pois ele não é observado. A quimiometria, por exemplo, pode ser entendida como o uso de um conjunto de métodos estatísticos para o estudo de processos químicos, objetivando o delineamento e análise de experimentos laboratoriais através do planejamento e seleção de condições ótimas de medidas e experimentos para extração do máximo de informação dos dados e, entre os métodos utilizados, ressalta-se o planejamento de experimentos fatoriais.
- Teorema de Bayes: frequentemente utilizado em análise de decisões, as probabilidades denominadas posteriores são calculadas incorporando informações de probabilidades prévias e de probabilidades condicionais.

12. Declarações e rotulagem

Uma declaração de armazenagem deve ser estabelecida para a rotulagem de acordo com os requisitos relevantes nacionais ou regionais. A declaração deve ser baseada na avaliação de estabilidade dos produtos. Quando aplicável, instruções específicas devem ser apresentadas, especialmente tópicos de segurança. Termos como “*condições ambientais*” ou “*temperatura ambiente*” devem ser evitados.

CAPÍTULO 4

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

4.1. CONCLUSÕES

Como a indústria química vem, em geral, acompanhando as legislações dos segmentos farmacêuticos e de cosméticos para definir o prazo de validade de seus produtos, é usual a aplicação do prazo de 24 meses, que é o provisoriamente conferido aos produtos desde que sejam feitos os estudos de estabilidade característicos da região climática onde se encontra o Brasil, VI-B, e que sejam atendidas as seguintes condições:

- O componente ativo seja considerado estável e nenhuma alteração significativa tenha sido observada;
- As formulações similares apresentem um prazo de validade de 24 meses ou mais;
- O fabricante dê continuidade ao estudo de longa duração até atingir o prazo de validade proposto e os resultados obtidos sejam apresentados imediatamente após a conclusão do estudo.

O problema advindo dessa adoção de um padrão de prazo de validade é que muitos produtos podem ter validade superior aos 24 meses, mas as indústrias não se sentem confortáveis na extensão da garantia sem a oportunidade de reavaliação do produto após esse período para conferência de suas características após armazenamento por parte do consumidor.

Com um guia de estabilidade específico para o setor e a oportunidade de prorrogar o prazo de validade para produtos que mantiverem as especificações mínimas garantidas após o prazo inicialmente proposto e que estejam amparados por

extrapolações e análises estatísticas consistentes, as indústrias químicas devem evitar o atual desperdício, cujo alto custo tem impactado de forma relevante tanto o mercado quanto as próprias empresas.

Não menos importante, a possibilidade de extensão do prazo de validade para produtos ainda aptos a serem comercializados e utilizados minimizará o impacto ambiental advindo da eliminação de produtos com prazos de validade teoricamente vencidos. Silva e Amato Neto (2010), quando propõem um modelo de produção sustentável para as empresas através da análise do ciclo de vida do produto e da logística reversa, entre outros, alertam sobre a necessidade de redução do impacto negativo do ciclo de vida do produto, “*que abrange desde a extração da matéria-prima até a disposição final dos produtos*”.

Os estudos de estabilidade propostos no guia também deverão tornar-se uma fonte de referências e informações de segurança sobre produtos químicos, que possibilitem suporte às indústrias químicas brasileiras para atendimento das exigências do REACH, regulamento europeu concebido para ser uma abordagem integrada a respeito do controle de fabricação, importação e uso de substâncias químicas na Europa.

4.2. PERSPECTIVAS FUTURAS

A indústria química poderia, para fins de estudos de estabilidade e proposição de prazos de validade e/ou prazos de reteste, ser subdividida em 4 categorias, cujo critério de agrupamento seria o segmento de mercado atendido, como a seguir:

- Categoria A: produtos químicos para segmento farmacêutico;
- Categoria B: produtos químicos para segmento de cosméticos;
- Categoria C: produtos químicos para segmento alimentício;
- Categoria D: produtos químicos para atendimento de outros segmentos (por exemplo, petrolífero, de couro, de tintas, de defensivos agrícolas etc.).

Uma vez estabelecida essa subdivisão, as indicações de estudos de estabilidade para proposição de prazo de validade e/ou prazo de reteste poderiam atender especificidades características de cada categoria.

A partir das diretrizes iniciais indicadas neste trabalho, a próxima etapa consiste na aplicação prática dos conceitos e parâmetros indicados para obtenção de uma base de dados representativa de cada uma das categorias acima que possibilite proposição específica de novos limites de extrapolações para prazos de reteste para cada uma delas.

Na categoria D, é possível estudar outras oportunidades de subdivisões caso os parâmetros de extrapolação se mostrem consistentemente diferenciados dos demais, especialmente no caso de produtos químicos para defensivos agrícolas e produtos químicos para segmento veterinário.

Nestes estudos dirigidos para as diferentes categorias, a utilização da quimiometria garantirá maior acuracidade no entendimento dos caminhos da degradação pela seleção de variáveis importantes em determinado sistema, das alterações de morfologia e de processos de cristalização, entre outros. Por sua vez, esse entendimento contribuirá com o devido suporte para extrapolações de prazos de reteste e para fornecimento de dados de estabilidade que atendam as demandas do REACH em relação a estudos de estabilidade.

A partir dos dados levantados por este trabalho, é relevante que se desenvolva um manual sobre estudos de estabilidade voltados para a indústria química, que aborde, de forma prática, a partir de dados laboratoriais para cada uma das categorias, A, B, C e D, as diversas etapas dos estudos, como: critério de seleção de lotes, estudos de fotoestabilidade, análise de impurezas, testes de embalagens e de transporte, análises estatísticas e aplicação de prazos de reteste, entre outros.

Objetivando maior entendimento e aplicabilidade, o manual a ser desenvolvido deveria contemplar estudos de caso, detalhando todas as etapas desde o momento em que uma empresa decide fazer estudos de estabilidade para seus produtos.

Para a compreensão dos mecanismos de degradação e determinação de prazo de validade de produtos mais complexos, em que o monitoramento de várias características de qualidade se faz necessário, deverá ser considerado o método multivariado acelerado, que une quimiometria e cinética química.

CAPÍTULO 5

5. ANEXOS

ANEXO I

Padrão explicativo do formato SDS (por Danerhurst Chemical Safety)

A Danerhurst Chemical Safety, consultoria especializada em legislação sobre produtos químicos, localizada na Inglaterra, baseando-se nas informações do GHS, mantém, em seu *site*, um padrão explicativo do formato do SDS e os tópicos que nele devem constar.

1. Identificação da substância/mistura e da sociedade/empresa
 - 1.1 Identificador de produto
 - 1.2 Identificação de utilizações relevantes e utilizações desaconselhadas
 - 1.3 Detalhes do fornecedor da substância ou mistura
 - 1.4 Telefone de emergência

2. Identificação dos perigos
 - 2.1 Classificação da substância ou mistura de acordo com a CLP
 - 2.2 Elementos do rótulo
 - 2.3 Informações sobre outros perigos

3. Composição/informação sobre os ingredientes
 - 3.1 Substâncias: indicar a pureza e qualquer outra substância presente, como aditivos, por exemplo. Necessário ser consistente com o registro REACH
 - 3.2 Misturas: componentes considerados perigosos precisam ser listados, se seus limiares forem relevantes. As concentrações desses componentes devem ser fornecidas.

4. Primeiros socorros
 - 4.1: Descrições de medidas de primeiros socorros
 - 4.2: Sintomas mais importantes e efeitos agudos e tardios
 - 4.3: Identificação de atenção médica imediata e tratamentos especiais necessários

5. Medidas de combate a incêndios
 - 5.1: Meios de extinção
 - 5.2: Perigos especiais resultantes da substância ou mistura
 - 5.3: Ações de proteção especial para bombeiros

6. Medidas para derramamentos acidentais
 - 6.1: Precauções pessoais, equipamentos de proteção e procedimentos de emergência
 - 6.2: Precauções ambientais
 - 6.3: Métodos e materiais para contenção e limpeza

7. Manuseio e armazenagem
 - 7.1: Precauções para um manuseamento seguro
 - 7.2: Condições para o armazenamento seguro, incluindo eventuais incompatibilidades
 - 7.3: Usos finais específicos

8. Controle de exposição/proteção especial
 - 8.1: Parâmetros de controle
 - 8.2: Controles de exposição
 - 8.3: Controle de exposição ambiental

9. Propriedades físico-químicas
 - 9.1: Informações básicas sobre propriedades físicas e químicas
 - 9.2: Outras informações (exemplo: miscibilidade, condutividade elétrica etc.)

10. Estabilidade e reatividade

10.1: Reatividade

10.2: Estabilidade química

10.3: Possibilidades de ocorrência de reações perigosas

10.4: Condições a evitar

10.5: Materiais incompatíveis

10.6: Produtos perigosos da decomposição

11. Informação toxicológica

11.1 Informações sobre os efeitos toxicológicos

12. Informação ecológica

12.1: Toxicidade

12.2: Persistência e degradabilidade

12.3: Potencial de bioacumulação

12.4: Mobilidade no solo

12.5: Resultados da avaliação PBT e mPmB

13. Considerações relativas à eliminação

13.1: Métodos de tratamento de resíduos

14. Informações sobre transporte

14.1: Número

14.2: Nome apropriado do transporte

14.3: Classe(s) de transportes perigosos

14.4: Grupo de embalagem

14.5: Riscos ambientais

14.6: Precauções especiais para o usuário

14.7: Transporte a granel de acordo com o Anexo II da MARPOL 73/78 e Código IBC

15. Informação sobre regulamentação

15.1: Regulamentações de segurança, saúde e ambiente / legislação específica para a substância ou mistura

15.2: Avaliações de segurança química

16. Outras informações

ANEXO II

Especificações de testes de estabilidade em indústrias farmacêuticas

Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 (ANVISA)

1.1 Disposições gerais

Resultados a serem apresentados para concessão de prazo de validade provisório:

<i>Estudo</i>	<i>Condições de Armazenamento (OS: UR = Umidade Relativa)</i>	<i>Período Mínimo de Tempo Abrangido</i>
<u>Acelerado</u> acompanhado de <u>Longa Duração</u>	40°C ± 2°C / 75%UR ± 5%UR	6 meses 6 meses
<u>Acelerado</u> acompanhado de <u>Longa Duração</u>	50°C ± 2°C / 90%UR ± 5%UR	3 meses Mínimo de 12 meses

O prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração. Para estabelecimento de um prazo provisório de 24 meses:

- 1) a substância ativa deve ser considerada estável: o estudo acelerado deve ter sido realizado segundo esse guia e nenhuma mudança significativa deve ter sido observada;
- 2) formulações similares devem apresentar um prazo de validade de 24 meses ou mais;
- 3) o fabricante deverá dar continuidade ao estudo de longa duração até atingir o prazo de validade proposto e os resultados deverão ser apresentados imediatamente após a conclusão do estudo.

Produtos semissólidos, vitaminas, polivitamínicos, oligoelementos, aminoácidos e cápsulas gelatinosas:

<i>Estudo</i>	<i>Condições de Armazenamento (OS: UR = Umidade Relativa)</i>	<i>Situação Necessária</i>	<i>Prazo de validade provisório</i>
<u>Longa Duração</u>	25°C ± 2°C / 60%UR ± 5%UR	Resultados satisfatórios	Até 24 meses
<u>E</u> <u>Longa Duração</u>	30°C ± 2°C / 65%UR ± 5%UR	Concluído ou em andamento, com resultados satisfatórios ou não	

Mais especificamente:

<i>Estudo</i>	<i>Condições de Armazenamento (OS: UR = Umidade Relativa)</i>	<i>Período Mínimo de Tempo Abrangido</i>	<i>Prazo de validade provisório</i>
<u>Longa Duração</u>	25°C ± 2°C / 60%UR ± 5%UR	6 meses	12 meses
<u>Longa Duração</u>	25°C ± 2°C / 60%UR ± 5%UR	12 meses	24 meses
<u>Longa Duração</u>	30°C ± 2°C / 65%UR ± 5%UR	6 meses	Superior a 24 meses

O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico em sua embalagem final. Tratando-se de produtos a granel, devem ser apresentados estudos que garantam a manutenção das especificações propostas para o produto nessa condição. O prazo e as condições de armazenagem desses produtos até a etapa de embalagem primária, entre outros parâmetros que se fizerem necessários, devem ser estabelecidos.

Estudos adicionais, tais como fotoestabilidade e outros que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessários para a comprovação de estabilidade de produtos farmacêuticos.

Quando o produto farmacêutico for acondicionado em recipientes que representem uma barreira para o vapor de água, tais como: recipientes de vidro como ampola, seringas de vidro preenchidas, tubos de alumínio fechados mecanicamente e outros recipientes mediante comprovação técnica, não há necessidade de controle de umidade relativa.

Quando for o caso, o plano de estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e microbiológicas. Deve-se avaliar também a presença ou a formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, por meio de metodologia adequada e validada.

Para alterações pós-registro que não promovam um impacto detectável na qualidade e no desempenho do medicamento, o prazo de validade declarado no registro poderá ser mantido mediante apresentação de justificativa técnica acompanhada de resultados satisfatórios de estudo de estabilidade acelerado nas condições acima preconizadas.

1.2 Seleção de lotes

Para fins de registro e alterações pós-registro, nos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração: um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.

Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto em escala industrial.

Os lotes devem ser fabricados a partir de diferentes lotes de substância ativa. Quando da utilização do mesmo lote, deverá ser justificado tecnicamente.

Para os produtos cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0,99 miligramas por unidade posológica, não serão permitidos lotes pilotos com quantidades diferentes dos lotes industriais.

Os estudos de acompanhamento deverão se realizados nas condições climáticas preconizadas na Resolução RE nº 398 (2004). A amostragem deve seguir os parâmetros abaixo descritos:

<i>Periodicidade dos lotes</i>	<i>Produção correspondente</i>
Um lote anual	Acima de 15 lotes/ano
Um lote a cada 2 anos	Abaixo de 15 lotes/ano

Observação: para produtos com diferentes concentrações e fórmulas proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.

O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto, deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado anteriormente.

1.3 Condições de armazenamento

Estudo de estabilidade acelerado deve ser conduzido a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% UR \pm 5% UR. Como alternativa podem ser conduzidos a $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 90% UR \pm 5% UR.

<i>Produtos</i>	<i>Estudo estabilidade acelerado</i>
Produtos que devem ser armazenados no refrigerador	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% UR \pm 5% UR
Produtos com base aquosa, embalados em recipientes semipermeáveis*	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e não mais que 25% UR + 5% UR

*soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados

Quando mudanças significativas ocorrerem durante o estudo de estabilidade acelerado, este será desconsiderado, e prevalecerão os dados do estudo de longa duração.

Uma mudança significativa numa condição acelerada é definida como:

- perda de 5% do princípio ativo em relação ao valor do teor inicial do lote;
- qualquer produto de degradação fora do limite especificado;
- pH do produto fora do limite especificado;
- dissolução do produto fora do limite especificado para 12 cápsulas ou comprimidos;
- não atendimento às especificações para aparência e propriedades físicas como cor, separação de fase, dureza etc.

Estudo de estabilidade de longa duração: deve ser conduzido a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e não menos que $65\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$.

<i>Produtos</i>	<i>Estudos estabilidade longa duração</i>
Produtos que devem ser armazenados no refrigerador	$5^{\circ}\text{C} + 3^{\circ}\text{C}$
Produtos que devem ser armazenados em freezer	$-20^{\circ}\text{C} + 5^{\circ}\text{C}$
Produtos com base aquosa, embalados em recipientes semipermeáveis	$30^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C} / 35\% \text{ UR} + 5\% \text{ UR}$

1.4 Frequência dos testes

Estudo de estabilidade	Frequência dos testes
Acelerado conduzido por 6 meses	0,1, 2, 3 e 6 meses
Acelerado conduzido por 3 meses	0, 1, 2 e 3 meses
Longa duração	0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses E anualmente após o segundo ano até o prazo de validade declarado no registro
De acompanhamento	No mínimo, a cada ano durante o prazo de validade do produto

Estudo acelerado e de longa duração: deverão ser realizados, no mínimo, todos os testes descritos em monografia específica de cada produto. Qualquer alteração na frequência de testes durante o estudo deve ser justificada tecnicamente.

1.5 Tolerância nas condições de armazenamento

O local de armazenamento deve manter suas condições num limite de + 2º.C e + 5% UR. A temperatura e umidade reais de armazenamento devem ser monitoradas durante o estudo de estabilidade. Pequenas variações devido à abertura de portas são consideradas inevitáveis. O efeito de variações devido à falha no equipamento deve ser acompanhado pela pessoa responsável e registrado e avaliado.

1.6 Relatório de estabilidade

O relatório de estabilidade deve apresentar detalhes do plano de estudo, bem como resultados e conclusões. Os resultados devem ser apresentados em tabela e em gráfico.

No relatório devem constar, no mínimo:

- a) Nome do produto;
- b) Nome e número do lote do fabricante de substâncias ativas;
- c) Número do lote do produto;
- d) Tamanho do lote;
- e) Condições de armazenamento;
- f) Resultados dos testes;
- g) Data de fabricação do lote;
- h) Data de início do estudo de estabilidade (dia/mês/ano);
- i) Tipo de material de acondicionamento primário;
- j) Número de amostras testadas;
- k) Número de amostras analisadas por período.

1.7 Condições de armazenamento recomendadas

Depois de avaliada a estabilidade do produto nas condições preconizadas anteriormente, uma das seguintes recomendações deve ser indicada na embalagem primária e secundária do produto farmacêutico:

- Conservar a temperatura ambiente (15°C a 30°C);
- Conservar abaixo de 25°C;
- Conservar entre 2°C e 8°C, sob refrigeração;
- Conservar congelado (- 5°C à - 20°C);
- Conservar abaixo de - 18°C.

Informações adicionais, como proteger da luz, manter em lugar seco e outras, devem ser incluídas quando necessárias.

1.8 Considerações adicionais

Para produtos que requeiram reconstituição ou diluição:

- Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição, deve constar o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas.
- Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.

Se não puder ser demonstrado que o produto permanecerá dentro dos critérios de aceitação quando armazenados à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $65\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$ (exceção feita aos produtos semi-sólidos, vitaminas, polivitamínicos, oligoelementos, aminoácidos e cápsulas gelatinosas), para a duração do prazo de validade proposto, as seguintes opções podem ser consideradas:

- Alterações no desenvolvimento do produto com realização de novo estudo de estabilidade nas condições já preconizadas;
- Alteração do prazo de validade baseado nos resultados de longa duração;
- Alteração da condição de armazenamento conforme as opções preconizadas, com a realização de novo estudo de estabilidade.

Os anexos III e IV apresentam, respectivamente, o Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos e Estudo de Fotoestabilidade de Medicamentos.

ANEXO III

Plano de Estabilidade Reduzido de Medicamentos

Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 (ANVISA)

1. Introdução

Agrupamento e matrização são modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, baseados em princípios diferentes. Entretanto, considerações cuidadosas e justificativas científicas devem preceder o estudo que utiliza esses modelos.

2. Definição

2.1 Agrupamento

Modelo do plano de estabilidade no qual somente amostras dos extremos de certos fatores - como, por exemplo, dosagem e tamanho de embalagem - são testadas na mesma frequência existente no estudo completo. O modelo assume que a estabilidade de qualquer nível intermediário é representada pelos extremos testados.

Agrupamento pode ser aplicado para recipientes com diferentes tamanhos ou mesmo recipiente, mas com enchimento diferente.

2.2 Matrização

Modelo de plano de estabilidade no qual um subgrupo de amostragem, selecionado de um número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, é testado numa frequência especificada. A intervalos de tempo subsequentes, outro subgrupo da amostragem para todos os fatores de combinações é testado. O modelo assume que a estabilidade de cada subgrupo das amostras testadas representa a estabilidade de todas as amostras a determinado intervalo de tempo. As diferenças nas amostras para o mesmo produto devem ser identificadas, como, por exemplo: lotes com

revestimentos diferentes, dosagens diferentes, tamanhos diferentes de um mesmo recipiente de embalagem e, em alguns casos, tamanhos diferentes de recipientes.

Este modelo pode ser aplicado a toda alteração e inclusão pós-registro.

3. Procedimento

3.1 Agrupamento

3.1.1 Fatores do Modelo

São variáveis tais como dosagem, tamanho do recipiente e/ou enchimento a serem avaliadas no modelo do estudo por seu efeito na estabilidade do produto.

3.1.2 Dosagem

Pode ser aplicada para estudos com múltiplas dosagens de formulações idênticas ou próximas.

Exemplos:

- a) Cápsulas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente;
- b) Comprimidos de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes nas fórmulas, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes;
- c) Soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, por exemplo: corantes e aromatizantes;
- d) Géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação.

3.1.3 Tamanho do recipiente e/ou enchimento

Agrupamento pode ser aplicado a estudos nos quais tanto o tamanho do recipiente como o enchimento variam, enquanto as outras características permanecem constantes. Deve-se selecionar cuidadosamente os extremos, comparando-se as várias características do recipiente que podem afetar a estabilidade do produto. Essas características incluem a espessura da parede do recipiente, a geometria de fechamento, a área de superfície do volume, volume morto, taxa de permeabilidade do vapor d'água ou oxigênio por unidade de dosagem, peso ou volume, conforme apropriado.

3.1.4 Considerações de modelo e potenciais de risco

Se depois de iniciados os estudos, um dos extremos deixar de ser comercializado, o estudo pode ser mantido para apoiar as dosagens intermediárias.

Se houver diferença na estabilidade dos extremos, os intermediários não devem ser considerados mais estáveis que o extremo menos estável.

Exemplo de um modelo de agrupamento

Tipo de Embalagem	Dosagem/Lote do produto (L1, L2, L3)								
	50 mg			75 mg			100 mg		
	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3
Blister	X	X	X	--	--	--	X	X	X
HDPE/15	X	X	X	--	--	--	X	X	X
HDPE/100	X	X	X	--	--	--	X	X	X
HDPE/500	X	X	X	--	--	--	X	X	X

X = amostra testada

L = lote do produto

HDPE = frasco de polietileno de alta densidade

3.2 Matrização

3.2.1 Fatores de modelo

O modelo de matrização pode ser aplicado para dosagens com formulações idênticas ou próximas, tais como:

- a) Cápsulas de diferentes dosagens que utilizam proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente;
- b) Comprimidos de diferentes dosagens que utilizam proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes;
- c) Soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, como, por exemplo, corantes e aromatizantes.
- d) Géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens que utilizam proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação.

3.2.2 Considerações do modelo

Para este modelo, em condição acelerada ou de longa duração de armazenamento, devem ser tomados cuidados para garantir a realização dos testes no mínimo em três pontos de tempo, incluindo inicial e final, para cada combinação de fatores selecionados.

Exemplo: Redução 17/56, ou aproximadamente 1/3 das análises.

Tempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
D O S A G E M	Concentração 1	Lote 1	X	X	--	X	X	--	X	X
		Lote 2	X	X	X	--	X	X	--	X
		Lote 3	X	--	X	X	X	X	X	X
	Concentração 2	Lote 1	X	--	X	X	X	X	X	X
		Lote 2	X	X	--	X	X	--	X	X
		Lote 3	X	X	X	--	X	X	--	X

X = amostra testada.

4. Avaliação dos dados

Os dados de estudo de estabilidade num modelo reduzido devem ser tratados da mesma maneira que os dados de um modelo de estudo completo.

ANEXO IV

Estudo de Fotoestabilidade

Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004 (ANVISA)

1. Fotoestabilidade

O teste tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significantes no produto.

São recomendados testes em:

- a) Produto exposto
- b) Produto em sua embalagem primária
- c) Produto em sua embalagem final

1.1 As fontes de luz

São descritas duas opções para a realização dos testes. Para o teste deve-se manter um controle apropriado da temperatura a fim de minimizar os efeitos de alterações localizadas desse fator.

Opção 1:

Utilizar uma fonte de luz similar ao padrão de emissão D65/ID65, como uma lâmpada fluorescente artificial combinando emissão visível e UV. D65 é o padrão internacional reconhecido para luz do dia como definido na ISO 10977 (1993). ID 65 é o equivalente ao padrão de luz indireta de interiores. Para fonte de luz emitindo radiação significativa abaixo de 320nm, deve ser utilizado filtro para eliminar tais radiações.

Opção 2:

A amostra deve ser exposta à combinação descrita abaixo:

- a) Lâmpada branca fluorescente fria similar a ISSO 10977 (1993);
- b) Lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm a 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm.

1.2 Procedimento

Para estudos de confirmação, amostras devem ser expostas a não menos que 1,2 milhões de lux. hora, integrados a uma energia de ultravioleta próxima de não menos que 200 watt horas/m² para permitir comparação direta entre o ativo e o produto.

As amostras devem ser expostas lado a lado e utilizar o sistema químico validado actinométrico, assegurando que a exposição foi garantida; ou a uma duração apropriada quando as condições são monitoradas por radiômetros ou luxímetros calibrados.

Se amostras protegidas, por exemplo, em papel alumínio, forem utilizadas como controle para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, elas devem ser colocadas junto com as amostras em teste.

1.2.1 Sistema actinométrico

Trata-se de um sistema para monitoramento de exposições próximas à lâmpada fluorescente UV.

Opção 1:

- a) Prepare uma solução aquosa de quinino monoclорidrato dihidratado 2% peso/volume (se necessário, dissolva a quente).
- b) Amostra: 10ml solução de quinino em ampola de 20ml incolor, selada hermeticamente.
- c) Controle: 10ml de solução de quinino em ampola de 20ml incolor, selada hermeticamente, e embrulhada em papel alumínio.
- d) Promova uma exposição luminosa da amostra e do controle em fonte de luz por um tempo apropriado.
- e) Após a exposição, determine as absorvâncias da amostra e do controle a 400nm e cubeta de 1cm.
- f) A alteração observada deve ser $> 0,9AU$.

Opção 2:

- a) Preencha uma cubeta de quartzo de 1cm e use como amostra;
- b) Separadamente preencha outra cubeta de quartzo de 1cm, embrulhe em papel alumínio para proteger completamente da luz, e use como controle;
- c) Exponha a amostra e o controle à fonte de luz por um número apropriado de horas;
- d) Depois de a exposição determinar as absorvâncias da amostra (AT) e do controle (Ao) a 400nm;
- e) Calcule a mudança em absorvância, $A = AT - Ao$. O tempo de exposição deve ser suficiente para assegurar uma mudança na absorvância de pelo menos 0,5.

Os estudos são iniciados com o teste de exposição total do produto e, em seguida, se necessário, na embalagem primária e secundária. Os testes dão sequência à medida que os resultados demonstram que o produto é adequadamente protegido da exposição à luz.

Somente um lote da substância ativa é testado durante a fase de desenvolvimento; posteriormente, as características de fotoestabilidade devem ser confirmadas em um lote selecionado, classificando a substância ativa como fotoestável ou fotossensível. Se os resultados dos estudos de confirmação se apresentarem divergentes, outros dois lotes devem ser testados. As amostras devem ser selecionadas conforme descrito no Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade (RE nº 398, de 12 de novembro de 2004), item 3, Seleção de Lotes.

Em alguns produtos, cuja embalagem primária tem se mostrado completamente fotoprotetora - tais como tubos de alumínio ou enlatados -, os testes são direcionados apenas para o produto exposto.

Pode ser apropriado testar certos produtos, como infusões líquidas, cremes tópicos etc., para garantir sua fotoestabilidade em uso. A extensão desses testes depende do uso dos produtos.

Os processos analíticos usados devem ser adequadamente validados.

1.3 Apresentação das amostras

Cuidados devem ser tomados para garantir preservadas as características físicas das amostras sob teste, tais como resfriamento e/ou posicionamento das amostras em recipientes lacrados, propiciando minimizar alterações de estado físico como sublimação, evaporação ou fusão. Essas ações são tomadas a fim de estabelecer o mínimo de interferência com a irradiação das amostras sob teste.

Possíveis interações entre as amostras e materiais utilizados em sua proteção ou componentes dos recipientes devem sempre ser consideradas e, quando não relevantes ao processo, descartadas.

Quando as amostras estiverem sendo testadas fora da embalagem primária, devem ser posicionadas de maneira a promover o máximo de exposição à fonte de luz.

Se a exposição direta à luz não for adequada devido ao fato de oxidar o produto, a amostra deverá ser colocada em um recipiente inerte, transparente e protegido adequadamente.

Se houver necessidade de testar o produto nas embalagens primária e secundária, as amostras devem ser colocadas horizontalmente ou transversalmente em relação à fonte de luz, definidas pela maior uniformidade na exposição. Alguns ajustes devem ser necessários, tratando-se de recipientes maiores.

1.4 Análise das amostras

Ao final do período de exposição, as amostras devem ser examinadas para qualquer alteração das propriedades físicas, como aparência, limpidez ou cor da solução; ou dissolução/desintegração para formas como cápsulas, teor e produtos de degradação, por métodos validados adequadamente para produtos desejados resultantes de processos de degradação fotoquímica.

Tratando-se de pós, as amostras devem utilizar porções representativas nos testes individuais. Para comprimidos, os testes devem ser conduzidos com 20 comprimidos ou cápsulas. Caso tenham sido utilizadas amostras protegidas como controle, as análises devem ser realizadas concomitantemente.

1.5 Avaliação dos resultados

Dependendo das alterações obtidas durante os estudos de fotoestabilidade, rótulos ou embalagens especiais podem ser necessários para evitar a exposição à luz de maneira a assegurar a estabilidade do produto durante o prazo de validade proposto.

ANEXO V

LEI Nº 8.078, DE 11 DE SETEMBRO DE 1990

LEI DOS DIREITOS DO CONSUMIDOR

No Capítulo I, que trata das Disposições Gerais, os artigos 1º a 3º são relevantes por suas definições:

Art. 1º O presente código estabelece normas de proteção e defesa do consumidor, de ordem pública e interesse social, nos termos dos arts 5º, inciso XXXII, 170, inciso V, da Constituição Federal e art. 48 de suas Disposições Transitórias.

Art. 2º Consumidor é toda pessoa física ou jurídica que adquire ou utiliza produto ou serviço como destinatário final.

Parágrafo único. Equipara-se a consumidor a coletividade de pessoas, ainda que indetermináveis, que aja intervindo nas relações de consumo.

Art. 3º Fornecedor é toda pessoa física ou jurídica, pública ou privada, nacional ou estrangeira, bem como os entes despersonalizados que desenvolvem atividade de produção, montagem, criação, construção, transformação, importação, exportação, distribuição ou comercialização de produtos ou prestação de serviços.

§ 1º Produto é qualquer bem, móvel ou imóvel, material ou imaterial.

§ 2º Serviço é qualquer atividade fornecida no mercado de consumo, mediante remuneração, inclusive as de natureza bancária, financeira, de crédito e securitária, salvo as decorrentes das relações de caráter trabalhista.

No Capítulo III, artigo 6º, são elencados os Direitos Básicos do Consumidor:

- I. a proteção à vida, saúde e segurança contra os riscos provocados por práticas no fornecimento de produtos e serviços considerados perigosos ou nocivos;
- II. a educação e divulgação sobre o consumo adequado dos produtos e serviços, asseguradas a liberdade de escolha e a igualdade nas contratações;
- III. a informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade e preço, bem como sobre os riscos que apresentem;
- IV. a proteção contra a publicidade enganosa e abusiva, métodos comerciais coercitivos ou desleais, bem como práticas e cláusulas abusivas ou impostas no fornecimento de produtos e serviços;
- V. a modificação das cláusulas contratuais que estabeleçam prestações desproporcionais ou sua revisão em razão de fatores subservientes que as tornem excessivamente onerosas;
- VI. a efetiva prevenção e reparação de danos patrimoniais e morais, individuais, coletivos e difusos;
- VII. o acesso aos órgãos judiciários e administrativos com vistas à prevenção ou reparação de danos patrimoniais e morais, individuais, coletivos ou difusos, assegurada a proteção jurídica, administrativa e técnica aos necessitados;
- VIII. a facilitação da defesa de seus direitos, inclusive com a inversão do ônus da prova, a seu favor, no processo civil, quando, a critério do juiz, for verossímil a alegação ou quando for ele hipossuficiente, segundo as regras ordinárias de experiências;
- IX. (vetado);
- X. a adequada e eficaz prestação de serviços públicos em geral.

O Capítulo IV trata da Qualidade de Produtos e Serviços, da Prevenção e da Reparação de Danos, e possui 5 Seções:

- Seção I: Proteção à Saúde e Segurança
- Seção II: Responsabilidade pelo Fato do Produto e do Serviço
- Seção III: Responsabilidade por Vício do Produto ou Serviço
- Seção IV: Decadência e Prescrição
- Seção V: Desconsideração da Personalidade Jurídica

Neste trabalho, a respeito do Capítulo IV, vale ressaltar os artigos 12 e 13 da Seção II, e o artigo 18 da Seção III:

Art. 12. O fabricante, o produtor, o construtor, nacional ou estrangeiro, e o importador respondem, independentemente da existência de culpa, pela reparação dos danos causados aos consumidores por defeitos decorrentes de projeto, fabricação, construção, montagem, fórmulas, manutenção, apresentação ou acondicionamento de seus produtos, bem como por informações insuficientes ou inadequadas sobre sua utilização e riscos.

§ 1º O produto é defeituoso quando não oferece a segurança que dele legitimamente se espera, levando-se em consideração as circunstâncias relevantes, entre as quais:

- I. sua apresentação;
- II. o uso e os riscos que razoavelmente dele se esperam;
- III. a época em que foi colocado em circulação.

§ 2º O produto não é considerado defeituoso pelo fato de outro de melhor qualidade ter sido colocado no mercado.

§ 3º O fabricante, o construtor, o produtor ou importador só não será responsabilizado quando provar:

- I. que não colocou o produto no mercado;
- II. que, embora haja colocado o produto no mercado, o defeito inexiste;
- III. a culpa exclusiva do consumidor ou de terceiro.

Art. 13. O comerciante é igualmente responsável, nos termos do artigo anterior, quando:

- I. o fabricante, o construtor, o produtor ou o importador não puderem ser identificados;
- II. o produto for fornecido sem identificação clara de seu fabricante, produtor, construtor ou importador;
- III. não conservar adequadamente os produtos perecíveis.

Parágrafo único: Aquele que efetivar o pagamento ao prejudicado poderá exercer o direito de regresso contra os demais responsáveis, segundo sua participação na causação do evento danoso.

Art. 18. Os fornecedores de produtos de consumo duráveis ou não duráveis respondem solidariamente pelos vícios de qualidade ou quantidade que os tornem impróprios ou inadequados ao consumo a que se destinam ou lhes diminuam o valor, assim como por aqueles decorrentes da disparidade, com as indicações constantes do recipiente, da embalagem, rotulagem ou mensagem publicitária, respeitadas as variações decorrentes de sua natureza, podendo o consumidor exigir a substituição das partes viciadas.

§ 1º Não sendo o vício sanado no prazo máximo de trinta dias, pode o consumidor exigir, alternativamente, e à sua escolha:

- I. a substituição do produto por outro da mesma espécie, em perfeitas condições de uso;
- II. a restituição imediata da quantia paga, monetariamente atualizada, sem prejuízo de eventuais perdas e danos;
- III. abatimento proporcional do preço.

§ 2º Poderão as partes convencionar a redução ou ampliação do prazo previsto no parágrafo anterior, não podendo ser inferior a sete nem superior a cento e oitenta dias. Nos contratos de adesão, a cláusula de prazo deverá ser convencionada em separado, por meio de manifestação expressa do consumidor.

§ 3º O consumidor poderá fazer uso imediato das alternativas do § 1º deste artigo sempre que, em razão da extensão do vício, a substituição das partes viciadas puder comprometer a qualidade ou características do produto, diminuir-lhe o valor ou se tratar de produto essencial.

§ 4º Tendo o consumidor optado pela alternativa do inciso I do § 1º deste artigo, e não sendo possível a substituição do bem, poderá haver substituição por outro de espécie, marca ou modelo diversos, mediante complementação ou restituição de eventual diferença de preço, sem prejuízo do disposto nos incisos II e III do § 1º deste artigo.

§ 5º No caso de fornecimento de produtos *in natura*, será responsável perante o consumidor o fornecedor imediato, exceto quando identificado claramente seu produtor.

§ 6º São impróprios ao uso e consumo:

- I. os produtos cujos prazos de validade estejam vencidos;
- II. os produtos deteriorados, alterados, adulterados, avariados, falsificados, corrompidos, fraudados, nocivos à vida ou à saúde, perigosos ou, ainda, aqueles em desacordo com as normas regulamentares de fabricação, distribuição ou apresentação;
- III. os produtos que, por qualquer motivo, se revelem inadequados ao fim a que se destinam.

No capítulo V, das Práticas Comerciais, na Seção II, Da Oferta, o artigo 31 aborda novamente o tema prazo de validade e como substâncias químicas não estão isentas da definição de produtos (§ 1º, art. 3º, Capítulo I), cabe à indústria química atender a todas as exigências da Lei 8.078, de 11 de setembro de 1990, inclusive no que se refere à informação sobre prazo de validade.

Art. 31. A oferta e apresentação de produtos ou serviços devem assegurar informações corretas, claras, precisas, ostensivas e em língua portuguesa sobre suas características, qualidades, quantidade, composição, preço, garantia, prazos de validade e origem, entre outros dados, bem como sobre riscos que apresentam à saúde e segurança dos consumidores.

Parágrafo único. As informações de que trata este artigo, nos produtos refrigerados oferecidos ao consumidor, serão gravadas de forma indelével.

CAPÍTULO 6

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIQUIM/DETEC (2005), *O que é o GHS? Sistema harmonizado globalmente para classificação e rotulagem de produtos químicos*, São Paulo: ABIQUIM/DETEC 2005, 69p.

Anderson G; Scott M (1991), *Determination of Product Shelf Life and Activation Energy for Five Drugs of Abuse*, *Clinical Chemistry*, March 1991, Vol 37, no.3, pp. 398-402.

ANVISA, *Saneantes – Conceitos Técnicos*, consultada em 25 de janeiro de 2012, www.anvisa.gov.br/saneantes/conceito.htm

ANVISA (2009), *Consulta Pública no. 3, de 13 de janeiro de 2009, D.O.U. de 17/02/2009*

ANVISA (2004), *Consulta Pública no. 43, de 07 de julho de 2004.*

ANVISA (2010), *Resolução RDC no. 17, de 16 de abril de 2010.*

ANVISA (2003), *Resolução RDC no. 35, de 25 de fevereiro de 2003.*

ANVISA (2003), *Resolução RDC no. 210, de 04 de agosto de 2003.*

ANVISA (2005), *Resolução RDC no. 211, de 14 de julho de 2005 - Anexo IV.*

ANVISA (2004), *Resolução RE no. 398, de 12 de novembro de 2004.*

ANVISA (2005), *Resolução RE no. 1, de 29 de julho de 2005.*

ANVISA, Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, Volume 1, Maio 2004.

ANVISA, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Saneantes, Consulta Pública no. 16, de 15 de março de 2006.

Bedawi A.E.; Carstensen, J.T.; (1995), *Storage Conditions in the Sudan Using the Kinetic Mean Temperature Concept*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2 (6), pp. 731-738.

Bilia A.R.; Bergonzi M.C.; Morgenni F; Mazzi G.; Vincieri F.F. (2001), *Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations*, International Journal of Pharmaceutics, Feb 1, 213 (1-2): 199-208

Bonfleur E.J. (2010), *Comportamento da associação entre os herbicidas glifosato e atrazina em um Latassolo vermelho-escuro do bioma cerrado brasileiro*, Universidade de São Paulo – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Dissertação de Mestrado

Bott R.F.; Oliveira, W.P.; (2007), *Storage Conditions for Stability Testing of Pharmaceuticals in Hot and Humid Regions*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 33, pp. 393-401.

Decreto no. 79.094, de 05 de janeiro de 1977

Fernandes, L.O.; (2009), *Processo Decisório do REACH – A Nova Política Europeia dos Químicos*, Ambiente & Sociedade, Campinas v.XII, n.1, jan-jun 2009, pp.189-202.

Ferreira, M.M.C.; Antunes, A.M.; Melgo, M.S.; Volpe, P.L.O.; (1999), *Quimiometria I: calibração multivariada, um tutorial*, Química Nova, Vol. 22 (5), pp 724-731.

Flórez, O.A.A.; Rojas, J.J.; Gallardo, C.C.; (2005), *Análisis de la Temperatura Propuesta por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para Colombia en los Estudios de Estabilidad Natural de Medicamentos*, Vitae, Revista de La Facultad de Química Farmacêutica, V.12, n.1, pp. 55-62.

Formenti, L.; *Anvisa autua duas empresas por vender agrotóxico vencido*, Jornal O Estado de São Paulo, acessada em novembro de 2011 e disponível em <http://www.estadao.com.br/noticias/impreso,anvisa-autua-duas-empresas-por-vender-agrotoxico-vencido,759540,0.htm>.

Furtado, M., (2008), *Regulamentação europeia de controle de químicos, na véspera da fase pré-registros, ainda se mostra confusa e é criticada como cara barreira técnica*, Revista Química e Derivados, Edição no. 471, Março 2008.

Futscher, N.; Schumacher, P.; (1972), *Climatic Zones of the Earth*, Pharmazeutische Industrie, 29, pp. 479-483.

Gacula, M.C. Jr, (1975), *The Design of Experiment for Shelf Life Study*, The Journal of Food Science, Vol. 40, Issue 2, March 1975, pp. 399-403.

Gallardo, C.C.; Rojas, J.J.; Flórez, O.A.A.; (2004), *La Temperatura Cinética Media en los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo y Almacenamiento de los Medicamentos*, Vitae, Revista de La Facultad de Química Farmacêutica, V.11, n.1, pp. 67-72.

González C.A.S.; Mazorra, A.C.; (2007), *Modificación de Condiciones para Estudios de Estabilidad de Medicamentos a Largo Plazo en Zona Climática IV – Caso de Cuba*, Latin American Journal of Pharmacy, 26(1), pp 45-50.

Grimm, W; (1986), *Storage Conditions for Stability Testing*, Drugs Made in Germany, 34, pp. 39-47.

Grimm, W.; (1993), *Storage Conditions for Stability Testing in the EC, Japan and USA; The Most Important Market for Drug Products*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 19 (20), pp. 2795-2830.

Grimm, W.; (1998), *Storage Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 24 (4), pp. 313-325.

Haynes, J.D.; (1971), *Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60 (6), pp. 927-929.

Hengstler, J.G.; Foth, H.; Kahl, R.; Kramer, P.-J.; Lilienblum, W.; Schultz, T.; Schweinfurth, H.; (2006), *The REACH concept and its impact on toxicological sciences*, Toxicology, 220 (2006), pp. 232-239

Henrique, N.M.M.; (2008), *O Impacto do REACH para a Indústria Brasileira*, Workshop sobre REACH e GHS, promovido pelo Inmetro de 11 a 12 de setembro de 2008. <http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/palestrasREACH.asp>, acessado em 26 fevereiro de 2010.

Houri, J.J.; Hoang M.D.L.; Berleur M.P.; Calvez, S; Grafard, H.; Courteille, F.; Guyon, F.; Do, B.; (2009), *Influence of Primary Packaging on Stability Studies of Fludrocortisone Acetate Tablets*, EJHP Science, Volume 15, Issue 4, pp. 71-77.

Hsing-Chu H.; Huey-Lin J.; Chau-Yang C.; (1997), *The Mean Kinetic Temperature and Relative Humidity for Drugs and Products Stability Testing in Taiwan*, Journal of Food and Drug Analysis, 5 (3), pp. 179-184.

Huynh-Ba, K.; (2008), *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development – Regulations, Methodologies and Best Practices*, Springer, 389pp.

Lei Nº 8.078, de 11 de Setembro de 1990 – Lei dos Direitos do Consumidor.

O'Donnel, K.; (2008), *Mean Kinetic Temperature, Storage VS. Shipping and the Vagaries of Regulatory Requirements*, Vitae, Contract Pharma, July/August, pp. 26-30.

Okeke, C.C.; Bailey, L.; Medwick, T.; Grady, L.T.; (2000), *Revised USP Standards for Product Dating, Packaging, and Temperature Monitoring*, American Journal of Health-System Pharmacy, V 57 (15), pp. 1441-1445.

ONU (2009), *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Third Revised Edition*, United Nations, New York and Geneva 2009.

Oriqui, L.R.; Mori, M.; Wongtschowski, P.; Freitas, S.R.; Santos, J.G.M. (2011), *Definição de Shelf Life para Produtos Químicos – A Importância de um Guia de Estabilidade Específico para o Segmento*, Química Nova, Vol. 34 (10), pp 1869-1874

Pedro, A.M.K.; (2009), *Desenvolvimento do Método Multivariado Acelerado para Determinação do Prazo de Validade de Produtos Unindo Quimiometria e Cinética Química*, Tese de Doutorado do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Março de 2009.

Portaria SVS/MS no. 500, de 09 de outubro de 1997 – Secretaria Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Q1A(R2) (2003), *Guidance for Industry – Stability Testing of New Drug Substances and Products*, ICH International Conference on Harmonization, Revision 2, November 2003

Q1B (1996), *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*, ICH International Conference on Harmonization, Version 4, November 1996.

Q1D (2002), *Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*, ICH International Conference on Harmonization, Version 4, February 2002.

Q1E (2003), *Evaluation for Stability Data*, ICH International Conference on Harmonization, Current Step 4 Version, February 2003.

REACH, Guia de Orientação sobre Requisitos de Informação e Avaliação de Segurança Química, Cap. R12. Acessada em 29 de janeiro de 2012 e disponível em http://www.fuchs.pt/cms/userfiles/file/information_requirements_r12_pt.pdf.

Regulamento no. 1272/2008, do Parlamento Europeu. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:PT:PDF>.

Acessado em 29 de janeiro de 2012.

Silva, G.A.; Amato Neto, J. (2010), *Um modelo de produção sustentável*, Revista Eco-21, Novembro 2010, Edição 168.

Sorensen, C.; (2006), *Bases para Monitorar a Temperatura em Armazéns*, Revista Química e Derivados, n. 451.

World Health Organization, WHO; (2006), *Draft Regional Guidelines on Stability Testing of Active Substances and Pharmaceutical Products*, EM/RC53/12.

www.ich.org, acessada em 11 de janeiro de 2010.

www.wikipedia.org acessada em 04 de janeiro de 2010.