

Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância

■ Janaína de Pina Carvalho, Alzeir Santana Santos, Argentina Santos de Sa, Christiane dos Santos Teixeira e Marcia Santos Nogueira



O começo do século XX foi marcado pela descoberta de novos medicamentos, como as sulfamidas e a penicilina, e já se tinha ciência da possibilidade de os medicamentos produzirem reações adversas. No entanto, após alguns acidentes graves, surgiram medidas regulatórias para registro e acompanhamento dos medicamentos comercializados (6). Dentre esses acidentes, podem-se mencionar: mais de 100 óbitos devido à presença de dietilenoglicol em xarope de sulfanilamida nos EUA; anemia aplásica, descoberta nos anos 50, em decorrência do uso de cloranfenicol; focomelia, causada pela talidomida, em 1961.

Em 1963, a 16ª Assembléia Mundial em Saúde reafirmou a necessidade de ação imediata ante as reações adversas a medicamentos, com o objetivo de promover rápida disseminação da informação, o que levou à criação do projeto piloto de pesquisa da OMS (Organização Mundial da Saúde) para monitorização internacional de medicamentos em 1968. Iniciou-se assim a prática e ciência da farmacovigilância (11).

A OMS define a Farmacovigilância como “ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (11). Esse conceito ampliou o escopo da Farmacovigilância, por incluir os problemas relacionados a medicamentos.

Em 2001, a Portaria nº 696 instituiu o CNMM (Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos), sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (2).

Na década de 50, concomitante com os acidentes que incentivaram a farmacovigilância, estabeleceram-se as primeiras alternativas para previsão do prazo de validade de medicamentos. Até a década de 80 as metodologias de avaliação da estabilidade seguiam princípios técnicos e científicos sem interferências de atos regulatórios de autoridades sanitárias. Com o comércio internacional, iniciou-se a especialização das unidades produtivas, racionalização da produção e reconhecimento das zonas climáticas dos países importadores. Foram adotados então por diferentes países regulamentos para previsão do prazo de validade de fármacos e medicamentos. No entanto, a multiplicidade de documentos gerava divergências entre os profissionais da área.

Na década de 90, Japão, EUA e União Européia reuniram esforços para harmonização da legislação, realizando a ICH (Conferência Internacional de Harmonização). (Veja tabelas na página ao lado)

No Brasil, os princípios da Farmacovigilância e de estabilidade foram mencionados na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (1). No entanto,

não há regulação específica para farmacovigilância e, apenas em abril de 2002, foi publicado o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Em 2004, a resolução RE n.º 398 (4) instituiu novo guia, em vigor, com a mesma finalidade, que tem como referência os guias de qualidade editados pelo ICH relativo a requerimentos técnicos para registro de medicamentos para uso humano.

Esse guia (4) define três tipos de estudos de estabilidade: a) estabilidade acelerada: estudo em que se acelera a degradação química ou mudanças físicas de um produto em condições forçadas de armazenamento; b) estabilidade de longa duração: estudo projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto durante o prazo de validade esperado e, opcionalmente, após seu vencimento; c) estabilidade de acompanhamento: estudo realizado após o início da comercialização do produto, para verificar a manutenção das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas, previstas nos estudos de estabilidade de longa duração.

Dentre as novidades, destaca-se a inclusão do estudo de estabilidade de acompanhamento, do “plano de estudo de estabilidade reduzido de medicamentos” e especificações para “estudo de fotoestabilidade”.

Entende-se por estabilidade a capacidade de uma formulação de manter as especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas. Um bom estudo de estabilidade é meta fundamental de um programa de garantia da qualidade. Outra meta seria a segurança clínica, intimamente relacionada à estabilidade farmacêutica (10).

A monitorização da estabilidade de medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante seu

Guias de estabilidade internacionais

País	Guideline	Ano de Introdução
Japão	<i>Standards for Stability Testing of New Drugs</i>	1980 (1984)
Reino Unido	<i>Guidance Notes on Applications for Products Licenses</i>	1984
EUA	<i>Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologicals</i>	1987
UE	<i>Stability Testing on Active Ingredients and Finished Products</i>	1988

Guias da qualidade do ICH (5).

	Stability
Q1A(R2)	<i>Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision)</i>
Q1B	<i>Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i>
Q1C	<i>Stability Testing for New Dosage Forms</i>
Q1D	<i>Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Products</i>
Q1E	<i>Evaluation of Stability Data</i>
Q1F	<i>Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV</i>

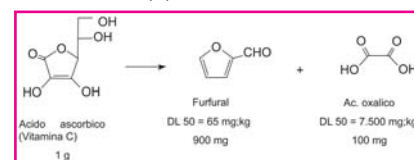
tempo de validade. Também a segurança e a eficácia podem ser avaliadas por estudos de estabilidade, pelo monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade.

Classicamente, a avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos é separada em estudos de estabilidade física ou farmacêutica, química (incluindo-se a bioquímica) e físico-química.

Reconhecer a estabilidade física de uma formulação é importante para o profissional e o usuário. Em primeiro lugar, o produto farmacêutico deve manter boa aparência. Alterações como descoloração ou escurecimento devem ser motivos para desconfiança. Segundo, a uniformidade de dose do ingrediente ativo deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla. Terceiro, o fármaco ativo deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação. Uma separação no sistema físico pode levar à não-disponibilidade do medicamento ao paciente (10).

Para cada forma farmacêutica, há diferentes parâmetros a ser avaliados: propriedades organolépticas, velocidade e volume de sedimentação, consistência e viscosidade, polimorfismo, dureza, desintegração e outras.

Várias reações químicas podem resultar na degradação de princípios ativos e excipientes. Qualquer alteração na estrutura do princípio ativo pode reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos. Um exemplo é a formação do furfural, um produto com baixa DL₅₀, a partir da degradação do ácido ascórbico ou vitamina C (7).



A degradação química de excipientes pode acarretar problemas de estabilidade física ou microbiológica. Por exemplo, a hidrólise do éster de sorbitol pode resultar em perda suficiente na habilidade de produzir um filme interfacial, resultando na “que-



bra” da emulsão. Outro exemplo é a hidrólise do metil-hidroxibenzoato, um agente antimicrobiano, que pode reduzir a concentração, a ponto de não inibir mais o crescimento de microorganismos.

As reações mais comuns são as de oxidação e hidrólise, devido à presença de oxigênio e umidade na própria atmosfera. Outras formas de degradação ocorrem por reações fotoquímicas (isomerização, ciclização, fragmentação), racemização, incompatibilidade com outros componentes da fórmula ou embalagem, entre outras. Algumas vezes mais de uma reação ocorre ao mesmo tempo, outras vezes ocorrem consecutivamente (8, 10).

Em geral, as reações químicas ocorrem mais prontamente no estado líquido que no sólido. Portanto, sérios

problemas de estabilidade são mais comuns em medicamentos líquidos. Também podem interferir na estabilidade e fatores externos como temperatura, umidade e luz.

O armazenamento, distribuição e uso inadequados podem levar à degradação física e química, resultando em atividade reduzida ou formação de produtos de degradação tóxicos. A degradação tende a ocorrer em condições tropicais de altas temperaturas e umidades e, por causa da interação química entre princípio ativo e excipientes, as formas farmacêuticas são mais vulneráveis à degradação que as substâncias puras. Estudos de estabilidade realizados em climas temperados, no entanto, não fornecem indicação confiável de sua validade em países com condições climáticas extremas. Assim, provas adicionais de estabilidade devem ser solicitadas ao fabricante, que deve assumir a responsabilidade por formular um produto que seja estável nas condições climáticas do local de destino (9).

As possibilidades de degradação ficam evidentes ao se constatar a variedade climática no mundo e a já inevitável globalização, pois a importação e exportação de medicamentos entre regiões com diferentes climas se tornam comuns. Com a finalidade de prevenir o prazo de validade do medicamento nos diferentes climas, o mundo foi subdividido em zonas climáticas, com diferentes especificações de temperatura e umidade. Essas especificações devem ser utilizadas pelas empresas para proceder aos estudos de estabilidade quando houver interesse em exportar para determinada zona.

O problema estaria solucionado, não fossem as diferenças no interior de uma mesma zona climática. Pode-se tomar como exemplo o Brasil, situado na zona climática IV, que se caracteriza por alta temperatura e umidade. (Veja tabela ao lado)

Outros problemas são desrespeito às normas de transporte, armazena-

Média anual da umidade relativa das capitais brasileiras.

Capitais/Anos	1999	2000	2001	2002	2003	2004*	MÉDIA
Porto Alegre	74	74	77	78	76	77	76
Florianópolis	79	80	82	80	77	80	80
Curitiba	86	83	82	81	79	85	83
São Paulo	71	71	70	70	73	79	72
Rio de Janeiro	78	77	78	76	77	80	78
Belo Horizonte	63	64	61	65	62	80	66
Vitória	74	74	72	76	75	79	75
Campo Grande	63	69	68	64	70	72	68
Goiânia	59	63	61	59	61	71	62
Brasília	61	63	62	61	64	76	65
Palmas	71	66	67	65	68	74	69
Cuiabá	78	77	72	72	75	81	76
Porto Velho	81	81	81	82	81	84	82
Rio Branco	87	88	87	85	86	89	87
Manaus	85	84	80	80	83	88	83
Macapá	81	82	79	82	80	86	82
Boa Vista	78	77	72	70	72	73	74
Belém	85	86	82	83	83	86	84
Salvador	80	81	79	79	79	82	80
Aracajú	78	78	77	76	76	77	77
Maceió	74	78	79	80	78	81	78
Recife	73	78	78	79	78	81	78
João Pessoa	75	80	78	79	78	81	79
Natal	81	90	81	82	81	83	83
Fortaleza	74	78	78	78	79	83	78
Teresina	72	75	74	68	74	88	75
São Luís	80	82	83	83	84	87	83
MÉDIA	76	77	76	75	76	81	77

Fonte: INMET/DF - * até 06/2004

Dados fornecidos em porcentagem:

UR < 70% (11%)

UR > 70% (89%)

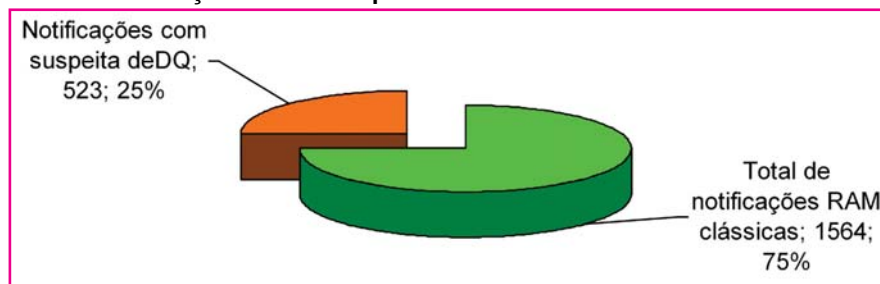
Obs.: UR > 80% (30%)

mento inadequado e uso incorreto de medicamentos.

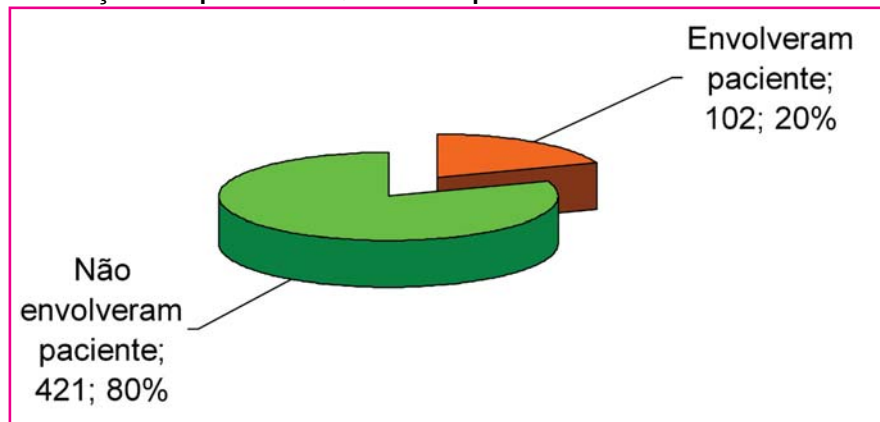
O guia vigente para realização de estudos de estabilidade brasileiro (4) estabelece a necessidade de informação do período de utilização pelo qual o produto mantém sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas, de preparações que requeiram reconstituição ou diluição. No entanto, outras preparações de múltipla dose, como xaropes, colírios, soros fisiológicos e tantas outras, não têm validade definida.

Para ilustrar a aplicação dos estudos de estabilidade na Farmacovigilância, tomou-se como exemplo a experiência da Unidade de Farmacovigilância no ano de 2004. De 2.087 notificações recebidas pela UFARM, 523 (25%) foram classificadas como suspeita de DQ (desvio da qualidade). Dessas, 421 (80%) não envolveram pacientes, e 102 (20%) envolveram pacientes. (Veja tabelas abaixo)

Total de notificações recebidas pela UFARM em 2004



Notificações suspeitas de DQ recebidas pela UFARM em 2004



Total de notificações RAM clássicas	1564	Envolveram paciente	102
Notificações com suspeita de DQ	523	Não envolveram paciente	421
TOTAL NOTIF. UFARM (RAM + DQ)	2087	SOMA	523

Após investigação da situação atual e histórico da empresa e do produto com suspeita de DQ, pode-se ou não solicitar análise fiscal para comprovar a conformidade de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos com a fórmula que deu origem ao registro.

A metodologia analítica utilizada pelos centros habilitados para fiscalização e monitoração dos medicamentos comercializados é a de doseamento do princípio ativo e outras indicadas pelo fabricante ou a constante em farmacopéias. No entanto, poucas monografias existentes em farmacopéias incluem metodologias para análise de produtos de degradação, e poucos fabricantes conhecem e desenvolvem metodologias validadas para detecção e quantificação desses produtos.

O método de doseamento mais utilizado é o cromatográfico, mais precisamente a cromatografia líquida de alta performance (*high performance liquid chromatography* – HPLC). Para identificação do produto de degradação por essa metodologia, utiliza-se amostra que contenha a substância ativa e o produto de interesse. Esse produto pode ser obtido, de acordo com a RE 899 (3), por armazenamento de amostra em condições de estresse (luz, calor, umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação).

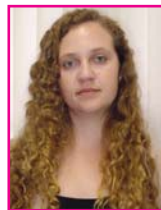
A leitura da análise por HPLC é realizada por meio de cromatograma que exhibe, de forma ideal, o pico da substância ativa e do produto de decomposição em diferentes tempos de retenção. No entanto, existem alguns fenômenos na cromatografia que mascaram o produto de degradação como a transparência, a estimativa equivocada e o tempo de retenção coincidente. Assim, a metodologia de análise de produtos de degradação deve considerar o estabelecimento de um padrão com caracterização do tempo de retenção e comprimento de onda adequados.

A espectrofotometria é muito utili-

zada para doseamento. Nessa metodologia, a absorção da luz para soluções da mesma amostra é tanto maior quanto mais concentrada for a solução por ela atravessada. No entanto, substâncias diferentes absorvem quantidades diferentes da luz com mesmo comprimento de onda. Assim, a leitura de absorbância apenas tem correlação com a concentração da amostra quando comparada a um padrão, seja da substância ativa, seja de um produto de degradação.

O estabelecimento de padrão para fim de análise dos possíveis produtos de degradação, a definição dos parâmetros específicos de análise e a justificativa de qualquer sinal no cromatograma são elementos essenciais à identificação e avaliação dos produtos de degradação em medicamentos.

Considerando que os produtos de degradação podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como possíveis desvios da qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionadas a problemas de estabilidade dos medicamentos, verifica-se a relevância dos estudos de estabilidade para a farmacovigilância. **F&M**



■ **Janaína de Pina Carvalho** é farmacêutica com habilitação em indústria, formada pela UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais), com especialização em tecnologia industrial farmacêutica pela UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro). É farmacêutica da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **Argentina Santos de Sa** é farmacêutica, com especialização em gerenciamento e atenção farmacêutica, pela UFC (Universidade Federal do Ceará). É especialista em regulação e vigilância sanitária da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **Alzeir Santana Santos** é farmacêutico, com especialização em administração hospitalar, pela UFBA (Universidade Federal da Bahia). É especialista em regulação e vigilância sanitária da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **Christiane dos Santos Teixeira** é farmacêutica, com especialização em farmácia hospitalar, pela Universidade Federal Fluminense e especialização em prevenção e controle de infecção hospitalar pela Universidade Gama Filho. É especialista em regulação e vigilância sanitária da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Referências Bibliográficas

- (1) BRASIL. Congresso Nacional. Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. DOU de 24 de setembro de 1976. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=178&word=>>. Acesso em 25/2/05.
- (2) BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 696, de 7 de maio de 2001. *Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA*. DOU de 8 de maio de 2001, seção 1, p. 14.
- (3) BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. Resolução RE n.º 899, de 29 de maio de 2003. *Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. DOU de 2 de junho de 2003. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=>>. Acesso em 26/3/05.
- (4) BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. Resolução RE n.º 398, de 12 de novembro de 2004. *Determina a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade*. DOU 16 de novembro de 2004. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13227&word=>>. Acesso em 22/2/05.
- (5) ICH. *Stability Testing Of New Drug Substances And Products* Q1A (R2), 2003. Disponível em http://www.ich.org/Media/Server.jsr?@_ID=419&@_MODE=GLB. Acesso em 6/3/05.
- (6) LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. *Princípios de epidemiologia del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas S. A. 1993.
- (7) LIMA, U. F. Estabilidade de Produtos Farmacêuticos: Tecnologia Farmacêutica. Apostila apresentada no curso de pós-graduação em Tecnologia Farmacêutica, em aula ministrada pelo autor, na qualidade de professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em janeiro de 2004.
- (8) LUND, W. *The Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics*. 12th ed. London: The Pharmaceutical Press. 1994.
- (9) QUALITY Assurance of Pharmaceuticals: *A Compendium of Guidelines and Related Materials*. V. 1. Geneva: World Health Organization, 1997. 238 p.
- (10) VADAS, E.B. *Stability of Pharmaceutical Products*. In: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 20ª ed. P. 986-994. 2000.
- (11) WHO (World Health Organization). *The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products*. World Health Organization. 2002



■ **Marcia Santos Nogueira** é consultora técnica da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Licenciada em Letras e especialista em saúde pública e vigilância sanitária pela Universidade de Brasília.