

## DEFINIÇÃO DE *SHELF LIFE* PARA PRODUTOS QUÍMICOS – A IMPORTÂNCIA DE UM GUIA DE ESTABILIDADE ESPECÍFICO PARA O SEGMENTO

Luciana R. Oriqui e Milton Mori\*

Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 13083-852 Campinas - SP, Brasil

Pedro Wongtschowski

Grupo Ultra, Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 1343, 7º andar, 01317-910 São Paulo - SP, Brasil

Saulo R. Freitas e José Guilherme M. Santos

Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos, Rod. Pres. Dutra, km 39, 12630-000 Cachoeira Paulista - SP, Brasil

Recebido em 23/3/11; aceito em 6/8/11; publicado na web em 20/9/11

DEFINITION OF SHELF LIFE FOR CHEMICAL PRODUCT – THE IMPORTANCE OF A ESPECIFIC STABILITY GUIDE FOR THE SEGMENT. The chemical industries worldwide are passing through a very particular moment of re-adaptation due to the implementation of an European regulation called, Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH). In Brazil, the Brazilian Chemical Industry needs urgently a specific guide of chemical products stability. The main purpose of this work is to present a proposal of a guide of stability for chemical products based on the reference guides of the International Conference on Harmonization (ICH). Thus, this work proposes an innovation in terms of methodology which will be useful for shelf life definition purpose for chemical industry products.

Keywords: shelf life; stability studies; REACH.

### INTRODUÇÃO

Analisando a possibilidade de elaborar um guia para estudos de estabilidade e definição de vida útil, *shelf life*, nas indústrias químicas, e através de visitas a empresas dos segmentos químico, alimentício, de cosmético e farmacêutico, pôde-se averiguar que as indústrias farmacêuticas têm, em geral, controles e diretrizes mais adequados para o estudo de estabilidade de seus produtos que os demais segmentos. Como a definição de *shelf life* é derivada de estudos de estabilidade, maior ênfase será dada às indústrias farmacêuticas, já que elas podem servir como parâmetro para construção do guia proposto.

Estudos de estabilidade fornecem evidências de como a qualidade de um produto varia com o tempo sob influência de diversos fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz.

Segundo visitas de campo, atualmente há uma tendência das indústrias químicas adotarem, para estudo de estabilidade de seus produtos, os Guias de Boas Práticas do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH, que foram montados especificamente para produtos farmacêuticos.

Essa tendência crescente atualmente observada nas indústrias químicas, em utilizar o Guia 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 garantir informações úteis de segurança sobre os mesmos, e que entrou efetivamente em vigor em 2007. Entre suas diversas exigências estão a apresentação de classificação e rotulagem, orientação de uso seguro, relatório de segurança química, sendo que

várias destas informações são também provenientes de estudos de estabilidade.

Além disso, o monitoramento das condições de produção, instalações de armazenamento e processos de distribuição tem se tornado relevante no Brasil nas instruções de Boas Práticas de Produção.<sup>1</sup> No caso das indústrias farmacêuticas, o FDA e outros órgãos regulatórios têm mostrado particular interesse nesta área e vêm requerendo maior precisão nas medidas e documentações.<sup>2</sup>

Comparando-se as diversas legislações em segmentos como os das indústrias químicas, de cosméticos e alimentício, por exemplo, em países de todos os continentes, é comum encontrar similaridades ou referências implícitas e, até mesmo, explícitas aos processos indicados pelos guias ICH. A ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no Brasil, é um exemplo clássico desse comportamento.

O ICH, americano, e o EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*), seu correspondente europeu, vêm sendo citados em vários artigos como, por exemplo, os de Bilia *et al.*<sup>3</sup> e de Grimm,<sup>4</sup> como referências em estudo de estabilidade em diversas áreas, obviamente com maior ênfase na farmacêutica, por ser esse seu foco de estudo.

### REGULAMENTO REACH

REACH é a sigla do Regulamento para Registro, Avaliação e Autorização de Substâncias Químicas - R (*Registration*): registro; E (*Evaluation*): avaliação; A (*Authorization*): autorização; (R) (*Restriction*): restrição; CH (*of Chemicals*): de substâncias químicas.

É um regulamento europeu aprovado em 18/2/2006 pelo Conselho da União Europeia e que entrou em vigor a partir de 1/6/2007. O REACH foi concebido para ser uma abordagem integrada para o controle de fabricação, importação e uso de substâncias químicas na Europa. Tem a intenção de criar um sistema que se baseie em

\*e-mail: mori@feq.unicamp.br

informações sobre as substâncias químicas e que garanta que informações úteis sobre segurança (ou seja, medidas adequadas de gestão de riscos para usos identificados) sejam de conhecimento daqueles que utilizem estas substâncias.

Um aspecto importante deste regulamento é que inverte o ônus da prova e a responsabilidade pela segurança das substâncias químicas colocadas no mercado passa a ser da indústria e não mais do governo.<sup>5</sup> Também é relevante observar que, embora o sistema REACH seja complexo, é preciso considerar que ele codifica as normas relacionadas com substâncias químicas.

Existem três faixas de volume de volume de substâncias colocadas no mercado, com diferentes obrigações para registro:<sup>5</sup>  $\geq 1.000$  t/ano e substâncias carcinogênicas, mutagênicas ou tóxicas à reprodução e PBT (persistentes, bioacumulativas e tóxicas) ou mPmB (muito persistente e muito bioacumulativa); substâncias entre 100 e 1.000 t/ano e, substâncias de 1 a 100 t/ano.

Se uma substância for fabricada ou importada em volume inferior a 1 t por ano por registrante, ainda assim poderá não ser isenta de registro, por exemplo, caso seja classificada como perigosa. A classificação de substância perigosa é feita com base no tipo de risco que apresenta e conforme as Recomendações para o Transporte de Produtos Perigosos das Nações Unidas, 7ª ed. revista, em 1991.

Com base no seu 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. Isto se aplica às substâncias produzidas ou importadas para a União Europeia em quantidades de uma ou mais toneladas por ano. Avaliação: a ECHA, com apoio, em alguns casos, de peritos dos Estados Membros, irá avaliar os dossiês de processos de registros e substâncias individuais.

Segundo Fernandes,<sup>6</sup> as indústrias químicas manifestaram descontentamento com a extensa quantidade de informações solicitadas e, conseqüentemente, com o alto custo de registro dos produtos químicos para comercialização da União Europeia.

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

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

Volume importado (t)	Número de estudos		
	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

Além do alto custo, preocupações com o fechamento do mercado europeu – barreiras não tarifárias, desconhecimento da dinâmica do processo, dificuldade de interação devido à distância, falta de conhecimento detalhado das propriedades e riscos das substâncias e legislação muito complexa – são outros pontos relevantes que impactam fortemente a indústria química.<sup>5</sup>

O conceito REACH tem como base as substâncias. A maioria das obrigações refere-se a substâncias, sejam elas 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”.

A ABIQUIM, Associação Brasileira da Indústria Química, define também:

preparações: uma mistura ou solução composta de duas ou mais substâncias;

artigos: objeto que durante a produção recebe uma forma especial, superfície ou desenho que determinam sua função, em maior grau do que a substância química nele presente.

Segundo o Guia de Orientação sobre Requisitos de Informação e Avaliação de Segurança Química, cap. 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 abrangem todo o ciclo de vida da substância. Para esse efeito, o fabricante/importador precisa fazer um levantamento de todas as utilizações da sua substância”.

Este mesmo Guia estabelece alguns cenários, identificando as utilizações independentes ou combinadas entre si:

- categoria setor de utilização (SU): define em que setor da economia a substância é utilizada. Esta utilização inclui a mistura ou a re-embalagem de substâncias ao nível da formulação, bem como as utilizações finais industriais, profissionais e dos consumidores. A utilização final de uma substância 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 tornar a substância em um componente de uma preparação (mistura) não são utilizações finais;
- categoria de produto químico (PU): especifica em que tipos de produtos químicos se encontra 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 em uma preparação (mistura);
- categoria de processo (PROC): descreve as técnicas de aplicação ou os tipos de processos definidos do ponto de vista profissional;
- categoria de libertação para o meio ambiente (ERC): descreve as condições genéricas de utilização do ponto de vista ambiental;
- categoria de artigo (AC): descreve o tipo de artigo no qual a substância tenha sido eventualmente incorporada. Esta 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 usados principalmente para orientação de manuseio 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.

Para alinhar a legislação europeia com o GHS, entrou em vigor em 20/1/2009 o regulamento CLP, ou CE nº 1272/2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagens de substâncias puras ou misturas.

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

O Anexo II do REACH descreve os requisitos para preparação do SDS e indica quando este é necessário, e o regulamento CLP

relata a forma de classificar uma substância pura ou mistura, além dos requisitos de rotulagem.

## GHS

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

Com o extensivo comércio global de um grande número de produtos químicos, houve a 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 forma a garantir procedimentos adequados de transporte, uso seguro e eliminação no meio ambiente.

O GHS (*Globally Harmonised System of Classification and Labelling*) foi desenvolvido pela ONU, Organização das Nações Unidas, com o objetivo de harmonizar os diferentes sistemas de classificação e rotulagem de produtos químicos em todo o mundo. Por ser de 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 maior 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,<sup>7</sup> 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, cap. 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”.

O GHS representa uma abordagem lógica e abrangente para: definição dos perigos dos produtos químicos; criação de processos de classificação que usem os dados disponíveis sobre os produtos químicos e, a comunicação de informação de perigo em rótulos e FISQP (Fichas de Informação de Segurança para Produtos Químicos).

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

A FISQP, que também pode ser conhecida como Ficha de Dados de Segurança (FDS) 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 produtos químicos, localizada na Inglaterra, baseando-se nas informações do GHS mantém em seu site um padrão explicativo do formato do SDS e, nos tópicos que nele devem constar, destacam-se para os fins deste trabalho:

em manuseio e armazenagem, a necessidade de estabelecimento de condições para o armazenamento seguro, incluindo eventuais incompatibilidades;

em estabilidade e reatividade, todos os estudos necessários: reatividade, estabilidade química, possibilidade de ocorrência de reações perigosas, condições a evitar, materiais incompatíveis e produtos perigosos da decomposição.

## Estudos de estabilidade

Segundo a Portaria nº 500/MS/SNVS,<sup>8</sup> de 1997, estabilidade é a capacidade de um produto em manter suas características originais conforme as suas especificações de pureza, qualidade e potência. 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 período de reteste, no caso de substâncias, ou *shelf life*, no caso de produtos finais, para os produtos estudados, além de recomendar condições de armazenamento adequadas.<sup>9</sup>

No segmento farmacêutico, são consideradas substâncias medicamentosas, ou ingredientes ativos farmacêuticos, as matérias-primas utilizadas na formulação de medicamentos. Excipientes ou ingredientes não ativos podem ser adicionados a 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 as substâncias medicamentosas e prazo de validade, ou *shelf life*, no caso de produtos farmacêuticos.<sup>10</sup>

Houri *et al.*<sup>11</sup> 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. Também alerta para o fato da estabilidade dos medicamentos depender de vários fatores químicos e físicos, bem com da natureza dos excipientes presentes na formulação do medicamento, que podem influenciar a estabilidade do ingrediente ativo devido às interações químicas.

Zahn (*apud* Huynh-Ba<sup>10</sup>) alerta particularmente para os seguintes fatores de risco que afetam a estabilidade de uma substância ou produto:

fatores internos - como reatividade dos ingredientes ativos, excipientes e material de embalagem, assim com a interação entre os componentes;

fatores relacionados à produção - como tamanho do lote, equipamentos utilizados 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 analíticas; fatores externos - como calor, umidade, luz, pH e oxigênio. Os riscos são reduzidos através de testes de *stress*, 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.

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 *stress* 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 com a 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 *stress*, ou testes de esforço, os ensaios fazem parte das estratégias de desenvolvimento de produtos e são normalmente realizadas sob condições mais severas que as dos testes acelerados.

A Figura 1 representa o desenvolvimento de um novo medicamento.

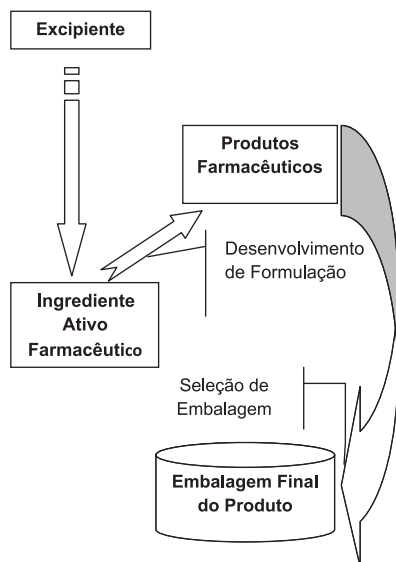


Figura 1. Desenvolvimento de um novo medicamento. Adaptada da ref. 10

Os excipientes podem ser adicionados aos medicamentos com finalidade, por exemplo, de conferir determinada cor ou para controle de pH e umidade, entre outros.

Podem ocorrer interações entre um excipiente e outro e até mesmo entre um excipiente e um ingrediente ativo. As condições 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 estes casos. A possibilidade de formação de novas espécies químicas com potencial toxicidade, decorrentes da degradação química que pode ocorrer devido à instabilidade de um produto, deve ser predita por testes de degradação forçados e acelerados.<sup>10</sup>

A embalagem final também deve ser estável pelo menos até a data de validade proposta para o produto.

Após o prazo de validade de um produto ser aprovado, é necessária uma continuidade nos estudos de estabilidade para validar a comercialização do mesmo. Para esses estudos, lotes representativos são postos em observação para monitoramento do produto.

A temperatura é um dos fatores que mais contribuem para a instabilidade de uma substância. Em decorrência, um mesmo produto pode apresentar diferentes tempos de vida útil (*shelf life*) dependendo das condições ambientais do lugar onde esteja armazenado. Foram então 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.<sup>12</sup>

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 neste mesmo período. Neste sentido, a TCM pode ser considerada uma temperatura isotérmica de armazenamento, que simula os efeitos não isotérmicos do armazenamento com variações de temperatura".<sup>13</sup>

John D. Haynes,<sup>14</sup> em 1971, foi o primeiro a propor um modelo para se 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<sup>15</sup> propuseram um modelo que calculava a diminuição da concentração do princípio ativo, também em função da energia de ativação e encontraram um valor aproximado de  $10.000 \text{ K}^{-1}$  ( $=DH/R$ ) para a relação entre energia de ativação ( $E_a$  ou  $DH$ ) e  $R$  (constante gasosa universal), resultado este proveniente da adoção de  $20 \text{ kcal/mol}$  como sendo o valor aproximado da energia de ativação proveniente de uma revisão de 132 referências publicadas entre 1950 e 1980.<sup>12</sup>

A Equação 1 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 ( $^{\circ}\text{K}$ );  $DH$  = energia de ativação ( $\text{kJ/mol}$ );  $R$  = constante gasosa universal ( $\approx 8.314 \text{ (J/}^{\circ}\text{K mol)}$ );  $DH/R$  = relação que equivale a uma constante de  $10.000 \text{ }^{\circ}\text{K}^{-1}$ ;  $T$  = temperatura em graus K (isto é,  $^{\circ}\text{C} + 273,15$ );  $n$  = número total de intervalos de tempo (iguais) em que os dados são coletados;  $e$  = base logarítmica natural.

Segundo Huynh-Ba,<sup>10</sup> como a taxa de degradação de um produto cresce exponencialmente com o aumento de temperatura, a TCM é mais precisa que a temperatura média aritmética, para definição de condições de armazenamento.

### Zonas climáticas

No intuito de reduzir o montante de testes de estabilidade, principalmente os de longa duração, Futscher e Schumacher, em 1972,<sup>16</sup> e Grimm, em 1986<sup>17</sup> e em 1998,<sup>4</sup> definiram quatro condições para testes de longa duração que simulam condições climáticas dos mercados alvo categorizados em apenas quatro zonas climáticas diferentes.<sup>18</sup>

Esta delimitação do mundo em quatro zonas climáticas, especificada na Tabela 2, 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.

Tabela 2. Categorização das quatro zonas climáticas especificados por WHO (World Health Organization)

Zona	Temperatura cinética 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

No 40<sup>o</sup> 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 ( $30 \text{ }^{\circ}\text{C}/65\% \text{ UR}$ ) e Zona climática IV-B, para a qual, quando justificado,



adotar-se-ia 30 °C/75% UR como condição para testes de longa duração. A Tabela 3 apresenta os parâmetros na nova divisão.

**Tabela 3.** Parâmetros da nova divisão de zonas climáticas

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

A ANVISA, em 2005,<sup>19</sup> considerou as condições da região IV-B como sendo as do Brasil e adotou 30 ± 2 °C/75 ± 5% UR para testes de estudo de estabilidade de produtos farmacêuticos no país.

### Estudos de estabilidade no Brasil

Segundo o IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a área geográfica brasileira corresponde a 8.514.876,599 km<sup>2</sup> e possui uma diversidade climatológica bastante significativa entre as várias regiões do país. Justamente por estas características, em parceria com o INPE - CPTEC, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos, foram desenvolvidos alguns mapas que pudessem ser balizadores para a proposição de novos parâmetros para estudos de estabilidade no país.

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 usando vasta rede de pluviômetros de institutos como CPTEC (Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos) e INMET (Instituto Nacional de Meteorologia), entre outros.

Freitas e Santos, do INPE/CPTEC, colaboraram ativamente na construção dos mapas apresentados nas Figuras 1S e 2S, material suplementar, que foram construídos com os valores das temperaturas médias mensais no período considerado, ou seja, foi calculada a temperatura média de cada mês (exemplo: Tjaneiro = (Tjan1961 + Tjan1962 + ... + Tjan 1990)/30) por estados e regiões, durante todo o período e estes valores médios foram usados para o cálculo da temperatura cinética média anual, usando portanto n=12, correspondente aos 12 meses de um ano.

A diversidade climatológica entre as regiões do Brasil resulta em uma variação acentuada nos parâmetros de controle utilizados em estudos de estabilidade, conforme fica demonstrado nas Figuras 1S e 2S, material suplementar.

Segundo os dados considerados no período de 1961 a 1990, a temperatura cinética média variou de 19,1 °C, em Santa Catarina, a 27,3 °C, no Amapá, e essa amplitude, bastante ampla neste 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-B.

A Figura 1S, material suplementar, apresenta um cálculo de temperatura cinética média nacional, TCM, de 24,9 °C entre 1961 a 1990, e umidade relativa de 76% no mesmo período. A TCM é compatível com a legislação que estipula que estudos de estabilidade de longo prazo sejam feitos a 30 ± 2 °C e 75 ± 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 TCM de 30 °C e, como Huynh-Ba<sup>10</sup> demonstrou, mesmo na maior pressão de vapor de água encontrada, 30,24 h Pa (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.

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

Segundo o ICH,<sup>9</sup> *shelf life* ou prazo de validade “é o período de tempo durante o qual um medicamento deve se manter dentro da especificação, desde que seja armazenado nas condições definidas no rótulo do recipiente”.

A ANVISA, em 2004,<sup>20</sup> para medicamentos, define prazo de validade como “data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte”.

Ainda segundo a resolução RE nº 398<sup>20</sup> 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. Este tipo de estudo avalia o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo de um produto, que podem ocorrer durante o transporte;

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 4 apresenta os principais objetivos e usos dos estudos de estabilidade.

Nos estudos de longa duração, a vida média declarada refere-se ao período de vida útil provisório projetado pelos estudos de estabilidade acelerada e que deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração.

**Tabela 4.** 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 vida-média da estabilidade declarada	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

## CONCLUSÃO

Segundo o Guia Q1AR2,<sup>9</sup> “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 período de reteste ou *shelf life* para os produtos estudados, além de recomendar condições de armazenamento adequado”.

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

A ANVISA, na Consulta Pública nº 43,<sup>21</sup> 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), quando dados de apoio mostram que para formulações similares foi atribuído o mesmo prazo de 24 meses ou mais e, quando o fabricante der continuidade aos estudos de longa duração até cobrir a vida de prateleira proposta e os resultados forem apresentados após a conclusão dos estudos.

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 se alongar nas garantias.

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

No caso específico de produtos químicos, poderia ser sugerido um tratamento similar ao das substâncias medicamentosas, cabendo a eles período de reteste. Atualmente é atribuído aos produtos químicos tão somente prazo de validade, para atendimento da Lei dos Direitos do Consumidor.<sup>22</sup>

Na proposição de um guia deverá ser estabelecido um prazo mínimo antes do vencimento do prazo de validade para que possam ser feitos retestes e verificação da adequabilidade de atribuição de prazo de validade superior ao inicialmente previsto. O prolongamento do prazo de validade estará fortemente correlacionado às condições de transporte e armazenamento do produto durante todo o período em que esteve no mercado.

Diante do contexto apresentado, a criação de um Guia de Estabilidade específico para a Indústria Química seria um diferencial na orientação para o atendimento das especificações solicitadas pelo REACH e, também, no incremento do controle de perdas indevidas de produtos por declaração inapropriada de prazo de validade.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Está disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre e apresenta a Figura 1S. Mapa da

temperatura cinética média (°C) e umidade relativa média (%) no Brasil por estado, no período 1961 a 1990 e a Figura 2S. Mapa da temperatura cinética média (°C) e umidade relativa média (%) no Brasil, por regiões, no período 1961 a 1990.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Consulta Pública nº 3, de 13 de janeiro de 2009, *Diário Oficial da União*, de 17/02/2009.
2. O'Donnel, K.; *Contract Pharma* **2008**, July/August, 26.
3. Bilia, A. R.; Bergonzi, M. C.; Morgenni, F.; Mazzi, G.; Vincieri, F.F.; *Int. J. Pharm.* **2001**, *213*, 199.
4. Grimm, W.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998**, *24*, 313.
5. Henrique, N. M. M.; O Impacto do REACH para a Indústria Brasileira, disponível em: [http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/REACH/REACH\\_Nicia.pdf](http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/REACH/REACH_Nicia.pdf), acessada em Dezembro 2010.
6. Fernandes, L. O.; *Revista Ambiente & Sociedade* **2009**, *XII*, 189.
7. Associação Brasileira da Indústria Química – Departamento de Assuntos Técnicos; O que é o GHS? Sistema harmonizado globalmente para classificação e rotulagem de produtos químicos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/reblas/reblas\\_public\\_manual\\_ghs.pdf](http://www.anvisa.gov.br/reblas/reblas_public_manual_ghs.pdf), acessada em Janeiro 2011.
8. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Portaria nº 500/MS/SNVS, de 09 de outubro de 1997, disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/500\\_97.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/500_97.htm), acessada em Janeiro 2011.
9. International Conference on Harmonization – ICH; *Q1AR2, Guidance for Industry – Stability Testing of New Drug Substances and Products*, 2003, Revision 2, November.
10. Huynh-Ba, K. Em *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development – Regulations, Methodologies and Best Practices*; Huynh-Ba, K., ed.; Springer: New York, 2008, caps. 2 - 3.
11. Houri, J. J.; Hoang, M. D. L.; Berleur, M. P.; Calvez, S.; Grafard, H.; Courteille, F.; Guyon, F.; Do, B.; *Euro. J. Hospital Pharmacy Science* **2009**, *15*, 71.
12. Gallardo, C. C.; Rojas, J. J.; Flórez, O. A. A.; *Vitae, Revista de La Facultad de Química Farmacéutica* **2004**, *11*, 67.
13. Okeke, C. C.; Bailey, L.; Medwick, T.; Grady, L. T.; *Am. J. Health-System Pharmacy* **2000**, *57*, 1441.
14. Haynes, J. D.; *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 927.
15. Bedawi, A. E.; Carstensen, J. T.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1995**, *2*, 731.
16. Futscher, N.; Schumacher, P.; *Pharmazeutische Industrie* **1972**, *29*, 479.
17. Grimm, W.; *Drugs Made in Germany* **1985**, *28*, 196; **1986**, *29*, 39.
18. World Health Organization – WHO; *Draft Regional Guidelines on Stability Testing of Active Substances and Pharmaceutical Products*, 2006, EM/RC53/12.
19. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005, disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/suplemento/010805\\_suplemento\\_1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/suplemento/010805_suplemento_1.pdf), acessada em Janeiro 2011.
20. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RE no. 398, de 12 de novembro de 2004, *Diário Oficial da União*, 16/11/2004.
21. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Consulta Pública nº 43, de 07 de julho de 2004, disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7760-1-0%5D.PDF>, acessada em Janeiro 2011.
22. Brasil, Lei Nº 8.078; de 11 de Setembro de 1990 – Código de Defesa do Consumidor, disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei\\_8078\\_90.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_8078_90.pdf), acesada em Janeiro 2011.