

Estabilidade de Produtos Farmacêuticos

Elizabeth B Vadas, PhD

Senior Director
Pharmaceutical Research and Development
Merck Frost Canada, Inc
Point Claire, Dorval
Quebec H9R 4P8 Canada

SUBPARTE G CONTROLE DE EMBALAGEM E ROTULAÇÃO

O uso de estudos cinéticos e preditivos para o estabelecimento de datas de validade dignas de crédito é, agora, mundialmente aceito. Todavia, antes de 1950, apenas métodos e procedimentos qualitativos ou semiquantitativos foram usados em estudos farmacêuticos. Como esses métodos, em geral, são deficientes, foram substituídos por estudos rigorosos, cientificamente projetados, que utilizam pesquisas seguras, significativas e indicadoras de estabilidade específica, além de conceitos estatísticos apropriados e um computador para analisar os dados resultantes. Dessa forma, uma quantidade máxima de informação válida é obtida a fim de estabelecer-se uma data de validade confiável para cada formulação.

As informações de estabilidade são onipresentes. Podem estar presentes em um estudo cinético bem-planejado e rigoroso, numa nota de rodapé de um jornal desconhecido, num suplemento da caixa ou numa cópia de rótulo, ou em uma monografia num livro como o *The Merck Index* ou *Physicians' Desk Reference*. Várias revistas publicam periodicamente resumos de estudos de compatibilidade. Um trabalho abrangente de todos os aspectos da estabilidade de produtos farmacêuticos foi publicado por Lintner¹ e mais recentemente por Connors *et al.*²

O principal propósito do programa de controle da qualidade (CQ) é criar e implementar sistemas e procedimentos que promovam uma alta probabilidade de que cada dose ou caixa de um produto farmacêutico tenha características e propriedades homogêneas (dentro de limites razoavelmente aceitáveis) para assegurar tanto a segurança quanto a eficácia clínica da formulação. Um amplo e bem-projetado plano de teste de estabilidade é uma expansão essencial e pertinente do programa de CQ. A data de validade assinalada representa uma aplicação direta e uma interpretação do conhecimento obtido a partir do estudo da estabilidade.

A estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser definida como a capacidade de determinada formulação, num recipiente específico/sistema fechado, manter suas especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas. Garantias de que o produto empacotado estará estável pela sua vida de prateleira prevista precisa vir de um acúmulo de dados válidos sobre o fármaco em sua bula. Esses dados sobre a estabilidade envolvem parâmetros seletivos que, tomados em conjunto, formam o perfil de estabilidade.

A estabilidade da droga também pode ser definida como o período a partir da data de fabricação e empacotamento da formulação até que a sua atividade química e biológica não seja menor que um nível predeterminado de potência rotulada e suas propriedades físicas não tenham mudado apreciavelmente e de forma deletéria. Embora existam exceções, 90% das potências descritas em rótulos geralmente são reconhecidas como o nível mínimo de potência aceitável. A data de validade é então definida como o período de tempo no qual a preparação permanecerá estável quando armazenada sob as condições recomendadas.

Uma data de validade, que é expressa tradicionalmente em termos de mês e ano, denota o último dia do mês. A data de validade deve aparecer no recipiente e do lado de fora da caixa. Contudo, quando recipientes de dose única são vendidos em cartelas individuais, a data de validade deve ser colocada em cada cartela em vez de no recipiente do produto. Se um produto seco deve ser reconstituído no momento da administração, a data de validade é atribuída tanto à mistura seca quanto ao produto reconstituído. O empacotamento com lacre de segurança deve ser usado quando aplicável.

Uma segunda meta do CQ é a segurança da droga ou clínica, e isso também é intimamente relacionado à estabilidade farmacêutica. A segurança farmacêutica ou clínica (*i.e.*, a não-ocorrência de dano), contudo, não pode ser estudada por si mesma. Trata-se de um conceito negativo que não pode ser provado e precisa ser expresso somente em termos da não-ocorrência de nenhum evento danoso. A última probabilidade, por sua vez, pode ser estimada somente quando a probabilidade da ocorrência de evento danoso é conhecida.

Um tipo de evento danoso relacionado ao tempo é um decréscimo na atividade terapêutica da preparação para abaixo de algum conteúdo rotulado arbitrário. Um segundo tipo de evento danoso é o aparecimento de uma substância tóxica, formada como produto de degradação durante o armazenamento da formulação. O número de casos publicados refletindo esse segundo tipo, felizmente, é pequeno. Contudo, é possível, embora improvável, que os dois tipos de eventos danosos ocorram simultaneamente no mesmo produto farmacêutico. Assim, o uso de estudos de estabilidade com aplicação dos resultados na constituição da data de validade dos fármacos é uma tentativa de prever o tempo no qual a probabilidade de ocorrência desses efeitos danosos possa atingir um nível intolerável. Essa estimativa é matéria do usual Tipo 1 ou erro alfa (colocar a data de validade tão precoce que o produto é destruído ou retirado do mercado muito antes do que realmente é necessário) e o Tipo 2 ou erro beta (colocação de uma data tão tardia de forma que os eventos danosos ocorram em uma proporção inaceitavelmente alta de casos). Dessa forma, é obrigatório que o fabricante defina clara e sucintamente o método para determinação do grau de modificação da formulação e a abordagem estatística a ser usada na feitura da previsão da vida de prateleira. Uma parte intrínseca da metodologia estatística devem ser as declarações de valor para os dois tipos de erro. Para a segurança do paciente, um erro de Tipo 1 pode ser aceito, mas não um erro de Tipo 2.

REQUISITOS

Os requisitos para o estudo de estabilidade e constituição da data de validade são apresentados nas Current Good Manu-

facturing Practices (cGMP),³ na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) e nas diretrizes da FDA.⁴

Práticas de Boa Fabricação (Good Manufacturing Practices) — As GMP³ estabelecem que deve existir um programa de teste escrito elaborado para avaliar as características dos produtos farmacêuticos. Os resultados desse teste de estabilidade devem ser usados para determinar condições de armazenamento apropriadas e data de validade. A última é para assegurar que o produto farmacêutico encontre padrões aplicáveis de identidade, dose, qualidade e pureza no momento do uso. Esses controles, que se aplicam tanto a drogas humanas como veterinárias, são periodicamente atualizados sob a luz do conhecimento e tecnologia atuais.

Compêndios — Os compêndios também contêm extensas informações sobre estabilidade e data de validade. Estão incluídas uma discussão sobre considerações de estabilidade em prática de distribuição e as responsabilidades tanto do fabricante quanto do distribuidor farmacêutico. É exigido agora que os rótulos de produtos de artigos oficiais forneçam as recomendações das condições de armazenamento e uma data de validade atribuída à formulação específica e ao pacote. As condições de armazenamento oficiais são definidas como se segue: *frio* é qualquer temperatura que não exceda 8°C, e *refrigerador* é qualquer local frio onde a temperatura seja mantida termostaticamente entre 2 e 8°C. Um *congelador* é um local frio mantido entre -20 e -10°C. *Fresca* é qualquer temperatura entre 8 e 15°C, e *temperatura ambiente* é aquela temperatura prevalente na área de trabalho. *Temperatura ambiente controlada* é a temperatura mantida termostaticamente entre 15 e 30°C. *Morna* é a temperatura entre 30 e 40°C, enquanto *calor excessivo* é o calor acima de 40°C. Se o frio submeter o produto a redução de sua potência ou a alteração destrutiva da dosagem, o rótulo do recipiente deve apresentar instruções apropriadas para proteger o produto do congelamento. Embalagens grandes estão isentas de exigências de armazenamento se os produtos são destinados à manufatura ou ao reempacotamento para distribuição. Quando nenhuma instrução específica de armazenamento é fornecida por uma monografia, é entendido que as condições de armazenamento do produto devem incluir proteção contra umidade, congelamento e calor excessivo.

Como se percebe na USP 24, a definição de temperatura ambiente controlada é "uma temperatura mantida termostaticamente entre 15 e 30°C (59 e 86°F)". Essa definição levantou muitas interpretações, incluindo armazenamento em qualquer temperatura entre 15 e 30°C, necessitando do conhecimento da estabilidade em qualquer temperatura escolhida. Numa tentativa de ser mais específico e cientificamente definitivo e para obter harmonia com os esforços internacionais de padronização de fármacos, o conceito de temperatura ambiente controlada recebeu uma definição mais exata no Nono Suplemento da USP 23. A faixa de temperatura habitual foi identificada entre 20 e 25°C, com a possibilidade de encontrar excursões na faixa de 15 a 30°C e com a introdução de um novo conceito, a temperatura cinética média (TCM).

Durante o armazenamento de um artigo farmacêutico, a degradação aparece numa faixa determinada pela concentração do material e a constante de taxa específica para o processo de degradação. Como as constantes de taxa são termodependentes, a degradação varia à medida que a temperatura se modifica durante o período de armazenamento. Para determinar-se a quantidade total de degradação térmica, é necessário calcular perdas individuais em cada temperatura e a soma delas. Numa tentativa de simplificar essa determinação, a TCM tem sido usada. A TCM é a temperatura única calculada na qual a quantidade total de degradação em um período específico é igual à soma das degradações individuais que ocorreriam em várias temperaturas. Dessa forma, a TCM pode ser considerada uma temperatura de armazenamento isotérmico que simula os efeitos não-isotérmicos das variações da temperatura de armazenamento.

As Diretrizes da FDA provêm recomendações para

1. O projeto dos estudos de estabilidade para estabelecer períodos de data de validade apropriados e requisitos de armazenamento de produtos.
2. A apresentação das informações sobre estabilidade de substâncias novas em processo de investigação, agentes biológicos, novos usos de fármacos conhecidos e solicitação de liberação de produtos biológicos.

Assim, as diretrizes representam uma estrutura para os projetos experimentais e análise de dados, bem como o tipo de documentação necessária para atender às exigências de regulamentação no processo de desenvolvimento de drogas.

Essa estrutura, contudo, foi significativamente reavaliada e revisada nos últimos anos, com a intenção de harmonizar as exigências técnicas para registro de produtos farmacêuticos em todo o mundo. A International Conference on Harmonization

of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) é um projeto singular que reuniu autoridades em normas reguladoras e especialistas da indústria farmacêutica de três regiões do mundo: Europa, Japão e EUA. A primeira conferência (ICH 1) ocorreu em novembro de 1991 em Bruxelas, e a segunda conferência (ICH 2) em Orlando, Flórida, em outubro de 1993. Essas conferências promoveram um fórum aberto de discussão e resultaram na criação de um extenso conjunto de parâmetros com os muitos aspectos de segurança, qualidade e eficácia de produtos medicinais. A ICH Harmonized Tripartite Guideline fornece uma indicação geral das exigências do *Teste de Estabilidade de Novas Drogas e Produtos*. O principal impulso das diretrizes de estabilidade centraliza-se em torno de critérios para a organização dos protocolos de estabilidade, mostrados no Quadro 52.1.

As diretrizes foram publicadas em forma de projeto no Registro Federal, 16 de abril de 1993. Os parâmetros definitivos foram publicados em 1994, com implementação das diretrizes que ocorrem com os Requerimentos de Registro após 1.º de janeiro de 1998.

ESTABILIDADE DO PRODUTO

Muitos fatores afetam a estabilidade do produto farmacêutico, incluindo a estabilidade do(s) ingrediente(s) ativo(s); a interação potencial entre ingredientes ativos e inativos; o processo de fabricação; a forma farmacêutica; o recipiente de sistema fechado; e as condições do ambiente encontradas durante embarque, armazenamento e manipulação; e o período de tempo entre a fabricação e o uso.

Classicamente, a avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos foi dividida em estudos químicos de estabilidade (incluindo bioquímicos) e físicos das formulações. Na realidade, não existe divisão absoluta entre essas duas divisões arbitrárias. Fatores físicos — tais como calor, luz e umidade — podem iniciar ou acelerar as reações químicas, e, toda vez que se faz a medida de um componente químico, as dimensões físicas são incluídas no estudo.

Nesse tratamento, a estabilidade física e química é discutida juntamente com essas propriedades da forma farmacêutica que podem ser medidas e que são úteis na previsão da vida de prateleira. O efeito dos vários fenômenos físicos e químicos de produtos farmacêuticos também é tratado.

O conhecimento da estabilidade física da formulação é muito importante por três razões principais. Primeiro, o produto farmacêutico precisa parecer fresco, elegante e profissional durante o tempo em que permanecer no mercado. Qualquer mudança na aparência física tal como desvanecimento da cor e nebulosidade pode fazer o paciente/consumidor perder a confiança no produto. Segundo, como alguns produtos são distribuídos em recipientes de múltiplas doses, a uniformidade da dose contida no ingrediente ativo ao longo do tempo precisa ser assegurada. Uma solução turva ou uma emulsão diluída pode produzir um padrão de dosagem não-uniforme. Terceiro, o ingrediente ativo precisa estar disponível para o paciente no período esperado da vida de prateleira da preparação. Uma quebra do sistema físico pode conduzir a uma não-disponibilidade do medicamento para o paciente. No caso dos aerossóis

Quadro 52.1 Protocolos de Estabilidade

CONDIÇÕES	PERÍODO MÍNIMO DE TEMPO NA APRESENTAÇÃO
Teste a longo prazo	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% 12 meses
Teste acelerado	40°C ± 2°C/75% RH ± 6% 6 meses
Teste alternativo*	30°C ± 2°C/60% RH ± 5%

*Necessário caso ocorra mudança significativa durante o período de armazenamento de 6 meses sob condições de teste acelerado.

de inalação pulmonar com dosímetro, a agregação das partículas pode resultar em deposição pulmonar inadequada da medicação.

As causas químicas de deterioração do fármaco foram classificadas em incompatibilidade, oxidação, redução, hidrólise, racemização, entre outras. Na última categoria, descarboxilação, deterioração do peróxido de hidrogênio e hipocloritos, e a formação de precipitados foram incluídas.

Formas Farmacêuticas Galênicas

Como as várias formas farmacêuticas galênicas apresentam formas únicas de estabilidade, elas são discutidas separadamente na próxima seção.

SUSPENSÕES — Uma suspensão estável pode ser dispersa novamente de forma homogênea com uma agitação moderada e pode ser facilmente vertida ao longo de sua vida de prateleira, não apresentando nem distribuição por tamanho de partícula, nem forma cristalizada, nem modificação apreciável da disponibilidade do ingrediente ativo suspenso.

A maioria das suspensões farmacológicas é floculada, isto é, as partículas suspensas são unidas fisicamente para formar uma estrutura frouxa, semi-rígida. Considera-se que as partículas se apoiem umas nas outras sem exercer uma importante força no líquido. Partículas sedimentadas de uma solução floculada podem ser dispersas facilmente em qualquer momento apenas com uma agitação moderada.

Em suspensões não-floculadas, as partículas permanecem como unidades não-afetadas pelas partículas vizinhas e são afetadas somente por um veículo de suspensão. Essas partículas, que são menores e mais leves, precipitam-se lentamente, porém, uma vez assentadas, formam com frequência um sedimento sólido e de difícil dispersão. Suspensões não-floculadas podem ser aceitas pela redução das dimensões da partícula do material em suspensão ou pelo aumento da densidade ou viscosidade do veículo, reduzindo, dessa forma, a possibilidade de precipitação.

Quando se estuda a estabilidade de uma suspensão, primeiro determina-se com um manômetro diferencial se a suspensão é floculada. Em caso positivo, a suspensão irá trafegar a mesma distância nos dois braços laterais. Com suspensões não-floculadas, as pressões hidrostáticas nos dois braços são diferentes; por essa razão, o líquido se apresentará em níveis diferentes.

A história de precipitação de partículas de uma suspensão pode ser seguida por um viscosímetro de Brookfield adaptado com um aparato de Helipath. Esse instrumento consiste em um fuso rotatório com uma barra em T que se aprofunda lentamente para dentro da suspensão à medida que gira. O mostrador do viscosímetro é uma medida da resistência que o fuso encontra em vários níveis da suspensão sedimentada. Esse teste precisa ser realizado em amostras frescas e não-agitadas (veja Cap. 23).

Um contador eletrônico e medidor de tamanho de partículas, tal como o contador Coulter, ou um microscópio podem ser usados para determinar mudanças na distribuição das partículas por tamanho. As alterações da forma cristalizada podem ser determinadas por exame microscópico e, quando em suspensão, precisam ser confirmadas por difração do pó pelos raios X.

Todas as suspensões devem ser submetidas a condições cíclicas de temperatura para determinar-se a tendência da cristalização ocorrer dentro da suspensão. Testes de transporte, *i.e.*, transportar garrafas através de países por trilhos ou caminhão, também são vantajosamente utilizados para o estudo da estabilidade de suspensões.

EMULSÕES — Uma emulsão estável pode ser dispersa homogeneamente de volta a seu estado original com uma agitação moderada e pode ser esvaziada em qualquer estágio de sua vida de prateleira. Embora a maioria das emulsões farmacêuticas importantes seja do tipo óleo em água, muitos métodos de teste de estabilidade podem ser aplicados tanto para uma emulsão óleo em água quanto para uma emulsão água em óleo.

Dois testes simples são usados para separar as fórmulas de emulsões. Primeiro, a estabilidade de uma emulsão pode ser determinada pelo seu aquecimento de 50 a 70°C e observação do aspecto viscoso de sua estabilidade física ou conferindo suas medidas turbidimétricas. Habitualmente, a emulsão que é mais estável ao calor é aquela mais estável à temperatura ambiente. Contudo, isso pode não ser sempre verdadeiro, porque uma emulsão a 60°C pode não ser a mesma à temperatura ambiente. Segundo, a estabilidade da emulsão pode ser estimada pelo teste do tempo de coalescência. Embora esse seja somente um teste quantitativo grosseiro, é útil para determinar diferenças na viscosidade na estabilidade da emulsão à temperatura ambiente.

Emulsões também podem ser submetidas a temperaturas de refrigeração. Uma emulsão estável em temperatura ambiente demonstrou ser instável a 4°C. Já se argumentou que um emulsificador solúvel em óleo precipitou em temperaturas mais baixas e destruiu o sistema. Uma emulsão resfriada no ponto em que ocorre a cristalização da base aquosa é danificada irreversivelmente.

A ultracentrífuga é igualmente utilizada para determinar a estabilidade da emulsão. Quando a quantidade de óleo separado é traçada graficamente em relação ao tempo de centrifugação, uma curva platô é obtida. Um gráfico linear é formado quando a taxa de flutuação do óleo é demarcada *versus* o quadrado do número de revoluções por minuto na centrífuga. A taxa de flutuação é representada pelo declive da linha que se forma quando a distância log do limite da água da emulsão a partir do centro do rotor é traçada graficamente em relação ao tempo para cada revolução por minuto.

Para estudos de estabilidade, dois lotes de uma emulsão devem ser feitos em dois lados diferentes do equipamento. Um deve ser um lote pequeno e o outro lote, maior, de preferência com tamanho de produção. Diferentes tipos de homogeneizadores produzem resultados diferentes, e diferentes tamanhos do mesmo tipo de homogeneizador podem gerar emulsões com diferentes características.

SOLUÇÕES — Uma solução estável retém sua claridade original, cor e odor durante sua vida de prateleira. A retenção da claridade de uma solução é uma das principais preocupações do programa da estabilidade física. Como apenas a observação visual sob luz normal é um teste inadequado de claridade, uma luz microscópica deve ser projetada para dentro da solução através de um diafragma. Partículas não-dissolvidas irão dispersar a luz, e a solução irá parecer turva. Embora o contador Coulter também possa ser usado, os instrumentos de dispersão da luz são os meios mais sensíveis de avaliar a claridade da solução.

As soluções devem permanecer claras em uma faixa de temperatura relativamente ampla (p. ex., 4 a 47°C). Numa faixa menor, o ingrediente pode precipitar-se devido à sua menor solubilidade naquela temperatura, enquanto a uma homogeneidade térmica maior ele pode ser destruído pela floculação das partículas oriundas dos recipientes de vidro ou isolamentos de borracha. Dessa forma, as soluções devem ser submetidas a condições cíclicas de temperatura.

O programa de estabilidade para soluções também deve incluir um estudo para mudanças de pH, especialmente quando os ingredientes ativos são sais solúveis de ácidos ou bases insolúveis. Entre outros testes, existem as observações para mudanças no odor, aparência, cor, sabor, estabilidade à luz, redispersibilidade, suspensibilidade, propriedade de escoamento, viscosidade, isotonicidade, desprendimento gasoso, estabilidade microbiana, densidade específica, tensão superficial e conteúdo pirogênico, no caso de produtos parenterais.

Quando as soluções são filtradas, o meio de filtração pode absorver alguns dos ingredientes da solução. Assim, o mesmo tipo de filtro deve ser usado para preparação de amostras de estabilidade como serão usadas para preparar os lotes para produção por tamanho.

Para formulações de empacotamento a seco para posterior reconstituição, o aspecto tanto do material original seco quanto da preparação reconstituída deve ser observado. A cor e o odor

do comprimido, a cor e o odor da solução, o conteúdo de umidade do comprimido e a taxa de reconstituição são passos que devem ser seguidos como parte desse perfil de estabilidade.

COMPRIMIDOS — Comprimidos originais retêm seu tamanho original, forma, peso e cor sob condições normais de manipulação e armazenagem ao longo de sua vida de prateleira. Ademais, a disponibilidade *in vitro* dos ingredientes ativos não deve mudar com o tempo.

Pó excessivo ou partículas sólidas no fundo do recipiente, rachaduras ou lascas na face de um comprimido ou aparência de cristais na superfície de um comprimido ou em paredes do recipiente são indicativos de instabilidade física de comprimidos descobertos. Por isso, o efeito da agitação moderada, uniforme e reproduzível e a queda dos comprimidos devem ser estudados. Após observação visual dos comprimidos para lascas, rachaduras e fendas, os comprimidos intactos são classificados e pesados para verificar-se a quantidade de material perdido pela abrasão. Os resultados desses testes são comparativos em vez de absolutos e devem ser correlacionados com a experiência de danificação real. Comprimidos empacotados também devem ser submetidos a testes de transporte através de países bem como a vários testes de queda.

A consistência do comprimido (resistência ao esmagamento ou fratura) pode ser acompanhada pelos avaliadores de consistência comercialmente disponíveis. Como os resultados variam de acordo com as características específicas do dispositivo de teste utilizado, não podem ser feitas comparações diretas dos resultados obtidos em dispositivos diferentes. Por conseguinte, o mesmo dispositivo deve ser usado sempre durante um determinado estudo.

A estabilidade colorimétrica dos comprimidos pode ser verificada por um colorímetro apropriado ou reflectômetro com calor, luz do sol e emprego de luz artificial intensa para acelerar a deterioração da cor. É preciso tomar cuidado na interpretação de dados com temperatura elevada, desde que o sistema submetido a essa temperatura pode ser diferente quando submetido a temperaturas menores. Não é sempre apropriado considerar que as mesmas mudanças irão ocorrer em temperaturas elevadas, como será evidenciado posteriormente à temperatura ambiente. Evidências de instabilidade de comprimidos cobertos também são indicadas por rachaduras, manchas ou gomosidades das coberturas.

Para os ingredientes ativos mais insolúveis e acondicionados em comprimidos, os resultados dos testes de dissolução são mais significativos do que os resultados de desintegração para prever a biodisponibilidade. Os testes de taxa de dissolução devem ser realizados em meios apropriados tais como os líquidos gástricos e/ou intestinais à temperatura de 37°C (veja Cap. 34). Caso nenhuma modificação importante (tal como a mudança na forma polimórfica do material) tenha ocorrido, um perfil da taxa de dissolução inalterado de uma formulação em comprimido habitualmente indica disponibilidade *in vivo*.

Os testes de desintegração podem ser usados para detectar mudanças periódicas grosseiras nas características físicas do comprimido, mas esses testes precisam ser correlacionados com o estudo da taxa de dissolução de um produto específico acondicionado em comprimido. Quando não existe qualquer correlação, os testes *in vivo* precisam ser realizados. O padrão de liberação de fórmulas de liberação prolongada deve ser determinado periodicamente durante o período do teste de estabilidade.

A uniformidade de peso, o odor, a textura e o conteúdo da droga, bem como o conteúdo e o efeito da umidade, são estudados durante os testes de estabilidade do comprimido.

CÁPSULAS GELATINOSAS — Quando armazenadas sob condições adversas, as cápsulas podem amolecer e aderir umas às outras ou endurecer e rachar sob leve pressão. Elas devem ser protegidas de contaminações microbianas. O envoltório das cápsulas gelatinosas moles deve conter um preservativo capaz de prevenir o crescimento de fungos. Produtos encapsulados, como todas as outras formas farmacêuticas, devem ser empacotados apropriadamente.

UNGUENTOS — Os unguentos foram definidos como suspensões de alta viscosidade de ingredientes ativos num veícu-

lo não-reativo. Unguento estável é todo aquele que retém sua homogeneidade ao longo de sua vida de prateleira. Os principais problemas de estabilidade observados nesses componentes são sangramento e mudança na consistência devido ao envelhecimento ou a mudanças de temperatura. Quando os componentes líquidos como o óleo mineral separam-se na superfície de um unguento, o fenômeno é conhecido como sangramento e pode ser percebido visualmente. Infelizmente, como não existe uma forma de acelerar esse evento, a tendência de sangramento não pode ser prevista.

Unguento muito mole é difícil de ser usado, enquanto aquele viscoso demais é de difícil extração e aplicação. Por essa razão, é importante a capacidade de definir quantitativamente a consistência desse componente, o que pode ser feito através de um penetrômetro, um aparato que permite que um peso pontiagudo penetre dentro de uma amostra sob uma força medida. A profundidade de penetração é a medida da consistência de um unguento. A consistência também pode ser medida pelo Helipath acoplado a um viscosímetro para alta viscosidade ou por um reômetro de Burrell Severson. Com esse último instrumento, o unguento preenche o espaço de um cilindro e é extraído com uma força mensurada. A quantidade extraída é a medida da consistência do unguento.

Ungüentos têm um grau considerável de estruturação que necessita de um mínimo de 48 horas para desenvolver-se após a preparação. Como os dados reológicos de um unguento recém-fabricado podem estar errados, esses testes devem ser realizados apenas após o componente atingir o equilíbrio.

Leves mudanças na temperatura (1 ou 2°C) podem afetar bastante a consistência do unguento; assim, os estudos reológicos desses componentes devem ser realizados somente a temperaturas constantes e controladas.

Entre os outros testes realizados durante o estudo da estabilidade de um unguento estão a verificação da aparência visual, cor, odor, viscosidade, grau de amolecimento, consistência, homogeneidade, distribuição por tamanho da partícula e esterilidade.

Componentes não-dissolvidos de um unguento podem modificar a sua forma cristalizada ou seu tamanho com o tempo. O exame microscópico ou uma medida da difração dos raios X podem ser usados para monitorar esses parâmetros.

Em alguns casos, é necessário usar uma base de unguento inferior à ideal para atingir a estabilidade exigida. Por exemplo, drogas que hidrolisam rapidamente são mais estáveis em base que contém hidrocarboneto do que em base que contém água, mesmo que possam ser mais eficazes nesse último caso.

Incompatibilidade

Origens óbvias de instabilidade farmacológica incluem a incompatibilidade de vários ingredientes dentro da fórmula. Diversos exemplos são descritos em outras seções deste livro, e a literatura é repleta de ilustrações. Assim, a matéria não precisa ser tratada em detalhes aqui.

Enquanto se diz que reações indesejáveis entre duas ou mais drogas resultam de incompatibilidade física, química ou terapêutica, a incompatibilidade física é até certo ponto uma expressão inadequada. Foi definida como uma interação física ou química entre dois ou mais ingredientes que conduz a uma visível modificação reconhecida, que pode aparecer na forma de um precipitado grosso, turvação ou mudança de cor.

Por outro lado, uma incompatibilidade química é classificada como uma reação na qual a mudança visível não ocorre. Como não existe evidência visível de deterioração, esse tipo de incompatibilidade necessita de pessoal treinado e instruído para reconhecê-la, se devesse acontecer.

Uma incompatibilidade terapêutica é definida como uma interação farmacológica indesejável entre dois ou mais ingredientes que conduz a

1. Potenciação dos efeitos terapêuticos dos ingredientes
2. Destruição da eficácia de um ou mais dos ingredientes
3. Ocorrência de uma manifestação tóxica no paciente.

Oxirredução

A oxidação é a principal causa de instabilidade do produto, e, em geral, mas nem sempre, a adição de oxigênio ou a remoção de hidrogênio está envolvida. Quando o oxigênio molecular está envolvido, a reação é conhecida como auto-oxidação, posto que ocorre espontaneamente, embora lentamente, à temperatura ambiente.

A oxidação, ou perda de elétrons de um átomo, frequentemente envolve radicais livres e subseqüentes reações em cadeia. É necessária apenas uma pequena quantidade de oxigênio para dar início à reação em cadeia. Na prática, é fácil remover a maior parte do oxigênio de um recipiente, porém muito difícil removê-lo por completo. Dessa forma, nitrogênio e dióxido de carbono são usados com frequência para se deslocar o ar dos recipientes de produtos farmacêuticos para ajudar a minimizar a deterioração pela oxidação.

Como uma reação de oxidação é complicada, é difícil realizar-se um estudo cinético em processos oxidativos dentro de um programa de estabilidade geral. O potencial redox, que é constante e relativamente fácil de determinar-se, pode, contudo, fornecer informações preditivas válidas. Em muitas reações oxidativas, a taxa é proporcional à concentração das espécies oxidantes mas pode ser independente da concentração do oxigênio presente. A taxa é influenciada pela temperatura, radiação e a presença de um catalisador. Uma elevação da temperatura conduz a uma aceleração da taxa de oxidação. Se a temperatura de armazenamento de uma preparação pode ser reduzida de 0 a 5°C, habitualmente pode ser considerado que a taxa de oxidação pode ser ao menos reduzida à metade.

Traços de metais pesados como os íons cúprico, crômico, ferroso e férrico podem catalisar reações de oxidação. Quantidades tão pequenas como 0,2 mg de íon cobre por litro reduzem consideravelmente a estabilidade da penicilina. Exemplos similares incluem a deterioração da epinefrina, fenilefrina, lincomicina, isoprenalina e cloridrato de procaína. Adicionar agentes queladores à água para seqüestrar metais pesados e a fabricação em equipamentos especiais (p. ex., vidro) são alguns meios usados para reduzir a influência dos metais pesados na fórmula. Formulações parenterais não devem entrar em contato com íons de metais pesados durante sua fabricação, empacotamento ou armazenagem.

Íons hidrônio e hidroxila catalisam reações oxidativas. A taxa de decomposição para epinefrina, por exemplo, é mais rápida em solução neutra ou alcalina com estabilidade máxima (decomposição oxidativa mínima) em pH de 3,4. Existe uma faixa de pH para estabilidade máxima para qualquer preparação antibiótica ou vitamínica, que habitualmente pode ser atingida pelo adição de ácido, base ou tampão.

A oxidação pode ser inibida por antioxidantes, chamados catalisadores negativos. Eles são muito eficazes na estabilização farmacêutica de produtos que sofrem uma reação em cadeia mediada por radicais livres. Essas substâncias, que são facilmente oxidáveis, apresentam um potencial de oxidação menor que o ingrediente ativo. Assim, podem sofrer degradação preferencial ou agir como inibidores de cadeias de radicais livres por liberarem um elétron e receberem a energia presente na molécula ativa.

O antioxidante ideal deve ser estável e eficaz sobre uma ampla faixa de pH, solúvel em sua forma oxidada, incolor, atóxico, não-volátil, que não causa irritação, eficaz em pequenas concentrações, termoestável e compatível com o sistema fechado dos recipientes e ingredientes da fórmula.

Os antioxidantes comumente usados para sistemas aquosos incluem sulfeto de sódio, metabissulfeto de sódio, bissulfeto de sódio, tiosulfato de sódio e ácido ascórbico. Para sistemas oleosos, empregam-se palmitato de ascorbil, hidroquinona, propil galato, ácido nordiidroguaraiético, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado e α -tocoferol.

Sinergistas, que aumentam a atividade dos antioxidantes, são geralmente compostos orgânicos que formam complexos com pequenas quantidades de metais pesados (veja Cap. 14). Esses incluem derivados do ácido etilenodiamina tetraacético

(EDTA), diidroetilglicina e os ácidos cítrico, tartárico, glucônico e sacárico. EDTA tem sido usado para estabilizar ácido ascórbico, oxitetraciclina, penicilina, epinefrina e prednisolona.

Reações de redução são muito menos comuns que as de oxidação na prática farmacêutica. Os exemplos incluem a redução dos sais de ouro, prata e mercúrio pela luz para formar os correspondentes metais livres.

Hidrólise

Drogas que contêm uma ligação éster ou amida são propensas a hidrólise. Alguns exemplos incluem cocaína, fisostigmina, procaína, tetracaína, tiamina e benzilpenicilina.

A taxa de hidrólise depende da temperatura e do pH da solução. Uma regra muito citada é aquela que diz que para cada 10°C de elevação na temperatura de armazenagem a taxa de reação dobra ou triplica. Como se trata de um empirismo, não é sempre aplicável.

Quando ocorre hidrólise, a concentração do ingrediente ativo diminui, enquanto a concentração dos produtos de degradação aumenta. O efeito dessa mudança na taxa de reação depende da ordem da reação. Com reações de ordem zero, a taxa de decomposição independe da concentração do ingrediente. Embora soluções fracas se decomponham numa mesma taxa absoluta que as soluções fortes, quanto mais fraca a solução, maior a proporção de ingrediente ativo destruído em dado tempo, i.e., a porcentagem de decomposição é maior em soluções mais fracas. O aumento na concentração de ingrediente ativo que é hidrolisado pela cinética de zero ordem reduz a porcentagem de decomposição.

Com reações de primeira ordem, que ocorrem frequentemente na hidrólise das drogas, a taxa de modificação é diretamente proporcional à concentração da substância reativa. Assim, mudanças na concentração do ingrediente ativo não exercem influência na taxa de decomposição.

Como muitas reações hidrolíticas são catalisadas tanto pelo íon hidrônio quanto pela hidroxila, o pH é um fator importante na determinação da taxa de reação. A faixa de pH de decomposição mínima (ou estabilidade máxima) depende do íon que tem maior efeito na reação. Se o mínimo ocorre a um pH de 7, os dois íons têm igual efeito. A mudança do mínimo em direção ao lado ácido indica que a hidroxila tem um efeito catalítico mais forte e vice-versa no caso de uma mudança em direção ao lado alcalino. Em geral, as hidroxilas têm um efeito mais forte. Dessa forma, o mínimo é frequentemente encontrado no pH entre 3 e 4.

Algumas vezes, é necessário ajustar entre o pH ótimo para estabilidade e aquele para atividade farmacológica. Por exemplo, alguns anestésicos locais são mais estáveis em um certo pH ácido, enquanto para máxima atividade o valor deve ser neutro ou levemente alcalino.

Pequenas quantidades de ácidos, álcalis ou tampões são usadas para ajustar o pH de uma fórmula. Tampões são usados quando pequenas modificações no pH são mais propensas a causar maior degradação do ingrediente ativo.

Obviamente, o volume de água presente pode exercer um efeito profundo na taxa de uma reação de hidrólise. Quando uma reação ocorre bastante rapidamente na água, outros solventes algumas vezes podem ser usados. Por exemplo, barbituratos são muito mais estáveis à temperatura ambiente em água-propileno glicol do que em água pura.

A modificação da estrutura química pode ser usada para se retardar a hidrólise. Em geral, como é somente a fração da droga em solução que hidrolisa, um composto pode ser estabilizado pela redução de sua solubilidade. Isso pode ser feito pela adição de vários substituintes à cadeia alquil ou acil de ésteres alifáticos ou aromáticos ou um anel de um éster aromático. Em alguns casos, sais menos solúveis ou ésteres do composto original foram considerados auxiliares na estabilidade do produto. Os complexos estéricos ou polares também foram empregados para alterar a taxa de hidrólise. Complexos de cafeína com anestésicos locais tais como benzocaína, procaína ou tetracaína reduzem a taxa de hidrólise e assim promovem estabilidade.

Surfactantes também podem ser usados para a estabilização de drogas. Por exemplo, a meia-vida da benzocaína foi aumentada 18 vezes pela adição de lauril sulfato de sódio.

Descarboxilação

A degradação pirolítica do estado sólido pela descarboxilação habitualmente não é encontrada em farmácia, como as temperaturas de ativação relativamente altas (25 a 30° kcal) são necessárias para a reação. Contudo, o ácido *p*-aminossalicílico sólido sofre degradação pirolítica a *m*-aminofenol e dióxido de carbono. A reação, que segue a cinética de primeira ordem, é altamente dependente de pH e é catalisada pelo íon hidrônio. A descarboxilação do ácido *p*-aminobenzoico ocorre somente em valores de pH extremamente baixos e a temperaturas altas.

Racemização

A racemização, ou a ação ou processo de modificar um composto opticamente ativo para um composto racêmico ou mistura opticamente inativa das correspondentes formas dextro- (*d*-) e levo- (*l*-), é um importante fator na estabilidade farmacêutica. Frequentemente, a forma *l*- é mais estável farmacologicamente do que a forma *d*-. Por exemplo, a *l*-epinefrina é de 15 a 20 vezes mais ativa do que sua contrapartida *d*-, enquanto a atividade de sua mistura racêmica é mais do que metade de sua forma *l*-. A nomenclatura atual pratica o uso de (+) para *d*- e (-) para *l*-, por isso, a *l*-epinefrina seria chamada de (-)-epinefrina, etc. Veja o Cap. 25 para maiores detalhes.

Em geral, a racemização segue a cinética de primeira ordem e depende da temperatura, do solvente, do catalisador e da presença ou ausência de luz. A racemização parece depender da ligação do grupo funcional ao átomo de carbono assimétrico, com o grupo aromático tendendo a acelerar o processo.

Reações Fotoquímicas

A degradação fotolítica pode ser um importante fator limitante na estabilidade de produtos farmacêuticos. Uma droga pode ser afetada quimicamente pela radiação de um comprimento de onda específico somente se ela absorver radiação naquele comprimento de onda e a energia exceder um limiar. Radiação ultravioleta, que tem um alto nível energético, é a causa de muitas reações de degradação.

Se a molécula absorvente reage, diz-se que a reação é de natureza fotoquímica. Quando as moléculas absorventes não participam diretamente da reação, mas passam a sua energia para as outras moléculas reativas, a substância absorvente é classificada como um fotossensibilizador.

Como muitas variáveis podem estar envolvidas numa reação fotoquímica, a cinética pode ser muito complexa. A intensidade e o comprimento de onda da luz e o tamanho, a forma, a composição e a cor do recipiente podem afetar a velocidade da reação.

A fotodegradação da clorpromazina através de um intermediário radical livre da semiquinona segue a cinética de ordem zero. Por outro lado, soluções alcoólicas de hidrocortisona, prednisolona e metilprednisolona se degradam por reações que seguem a cinética de primeira ordem.

Recipientes de vidro colorido são mais comumente usados para proteger formulações sensíveis à luz. Vidros amarelo-verdeados oferecem a melhor proteção na faixa ultravioleta, enquanto o âmbar proporciona considerável proteção contra a região ultravioleta, porém menor proteção contra o infravermelho. A riboflavina é mais bem protegida por um estabilizador que tem o grupamento hidroxila ligado ao ou próximo ao anel aromático. A fotodegradação de soluções de sulfacetamida podem ser inibidas por um antioxidante tal como o tioussulfato de sódio ou o metabissulfeto.

Energia Ultra-sônica

A energia ultra-sônica, que consiste em vibrações e ondas com frequências maiores que 20.000 Hz, promove a formação de radicais livres e altera as moléculas da droga.

Mudanças na prednisolona, acetato de prednisona e suspensões de acetato de desoxicorticosterona no campo ultra-sônico têm sido observadas de forma espectrométrica na cadeia lateral no C-17 e no grupamento oxo do anel A. Com o alginato sódico, no campo ultra-sônico, foi divulgado que acima de uma potência de saída mínima a degradação aumenta linearmente com o aumento da potência.

Radiação Ionizante

A radiação ionizante, sobretudo os raios gama, tem sido usada para a esterilização de certos produtos farmacêuticos. Na dose habitual de esterilização, 2,5 mRad, ela raramente causa degradação química apreciável. Em geral, formulações que estão em estado sólido ou congelado são mais resistentes à degradação pela radiação ionizante do que as na forma líquida. Por exemplo, muitas das vitaminas são pouco afetadas pela radiação no estado sólido porém apreciavelmente decompostas em solução. Por outro lado, tanto as formas de estado sólido quanto líquido do sulfato de atropina são seriamente afetadas pela radiação.

PREVENDO A VIDA DE PRATELEIRA

A técnica de estimativa da vida de prateleira de uma formulação a partir dos dados de estabilidade acumulados evoluiram a partir do exame dos dados e da realização de uma suposição proveniente da feitura de um gráfico com os pontos tempo-temperatura num papel quadriculado adequado e com a extrapolação grosseira da linha de regressão para a aplicação de leis físico-químicas rigorosas, conceitos estatísticos e computadores a fim de obter estimativas importantes e confiáveis.

Um simples meio de estimar a vida de prateleira a partir de uma série de tabelas preparadas em computador foi descrito por Lintner *et al.*⁶ Esse sistema foi desenvolvido para selecionar a melhor formulação protótipo com base nos dados da estabilidade a curto prazo e prever tanto o valor estimado quanto o mínimo da vida de prateleira de uma formulação. Trata-se de uma abordagem contemporizadora entre os métodos empíricos e os modernos e rigorosos conceitos estatísticos. Todos os cálculos podem ser feitos prontamente a mão, e os valores estimados podem ser facilmente obtidos através de tabelas apropriadas. O sistema considera que

1. As previsões da vida de prateleira podem ser satisfatoriamente feitas para temperaturas baixas utilizando-se o clássico modelo de Arrhenius pelos dados obtidos em temperaturas mais altas.
2. A energia de ativação da reação de degradação está entre 10 e 20 kcal/mol (trata-se de uma suposição segura, desde que Kennon⁶ percebeu que raramente existem drogas com energias de ativação inferior a 10 kcal/mol usadas em farmácia, e para valores tão altos quanto 20 kcal/mol o erro na previsão da vida de prateleira estará no lado conservador).
3. A taxa de decomposição não aumentará além daquela já observada.
4. O desvio padrão dos ensaios reproduzidos é conhecido ou pode ser estimado a partir dos dados analíticos.

Esse conceito considera ainda que a reação de degradação obedece à cinética de ordem zero ou pseudo-ordem zero. Como demonstrado na Fig. 52.1, trata-se de uma excelente suposição. Para dados correspondentes a modelos de degradação de zero, primeira e segunda ordens, é impossível distinguir uma ordem da outra pelos procedimentos analíticos habituais quando o total de material degradado não é grande. Além disso, os cálculos da vida de prateleira que consideram a cinética de

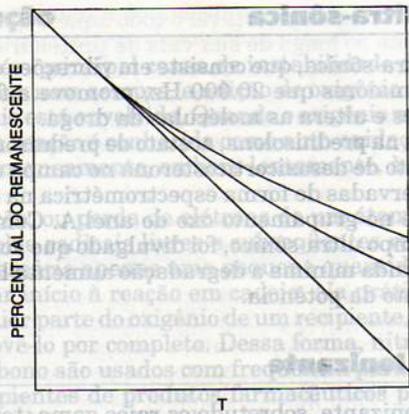


Fig. 52.1 Diagramas de ordem zero para reações que são de ordem zero, primeira e segunda ordens.

ordem zero são mais conservadores do que aqueles de ordens maiores.

Esse sistema é útil na criação do projeto experimental para o estudo da estabilidade. O formulador tem a oportunidade de estudar várias combinações de parâmetros para tentar otimizar os modelos físico estatísticos. Pode-se checar o efeito do aumento do modelo de desvio padrão, realizando-se reproduções adicionais, utilizando-se diferentes pontos temporais e considerando-se várias taxas de degradação e energias de ativação na estabilidade do teste de formulação.

McMinn e Lintner desenvolveram posteriormente e divulgaram um sistema de processamento de informações para manuseio dos dados de estabilidade do produto.⁷ Esse sistema economiza o tempo dos formuladores na análise e interpretação dos seus dados de estabilidade do produto, além de minimizar o auxílio necessário para se lidar com um aporte de dados cada vez maior. Para produtos como as vitaminas, por exemplo, para os quais é necessário um grande fornecimento, as porções estatísticas dessa técnica avançada auxiliam o fabricante a construir a fórmula e a obter a data de validade desejada e mais econômica.

O sistema armazena tanto dados físicos quanto químicos e possibilita a informação em três formatos diferentes (um dos quais foi designado especificamente para ser submetido às agências de regulação). O sistema analisa dados de uma única temperatura estatisticamente pela análise da covariância e regressão ou dados de múltiplas temperaturas por uma expressiva ou não-expressiva análise utilizando a relação de Arrhenius; prova estimativas da vida de prateleira da preparação com intervalos de segurança apropriados; imprime previamente os cartões requisitados de modelo que são usados para gravar os resultados dos respectivos procedimentos e registrar os dados no sistema; e produz uma planilha de estabilidade maior de 5 anos, bem como períodos de 14 dias de modelos a serem apresentados.

Como mencionado anteriormente, uma porção do sistema avançado analisa os dados de estabilidade obtidos em temperatura única pela avaliação da covariância e regressão. Essa análise é baseada no modelo linear (ordem zero)

$$Y_{ij} = \beta_i X_{ij} + \alpha_i + \epsilon_{ij} \quad (1)$$

onde Y_{ij} é a porcentagem do rótulo do j .º modelo de estabilidade do i .º lote, X_{ij} é o tempo em meses em que Y_{ij} foi observado, β_i e α_i são a inclinação e a interseção, respectivamente, da linha de regressão do i .º lote, e ϵ_{ij} é um erro randômico associado a Y_{ij} . Os erros randômicos são considerados como sendo distribuição de variáveis normais de forma idêntica e independente com um meio zero e uma variação comum, σ^2 .

Um resumo dessa análise de regressão para cada lote individualmente e para a combinação desses lotes, mais um resumo para análise da covariância e desvio a partir da regressão são preparados por computador.

Como o computador combina, ou agrupa, os dados de estabilidade de lotes individuais, independentemente da integridade estatística desse passo, os dados agrupados são examinados por validade pelo teste F. O quadrado do coeficiente de regressão (diagrama) é dividido pelo quadrado do desvio dentro dos lotes, e, de forma similar, o principal ajuste (eixo y) é dividido pelo quadrado comum para as respectivas faixas F. Os últimos valores então são comparados com os valores críticos F a 5%. Quando os valores F calculados são menores do que os valores críticos, os dados podem ser combinados, e os dados agrupados podem ser analisados.

Uma cópia impressa para os lotes combinados bem como para os lotes individuais fornece uma taxa estimada de degradação e seu erro padrão em porcentagem por mês para cada ingrediente. O valor t de Student é calculado a partir dessas estimativas e testado para significância a partir de zero. Quando o valor t é significativo, a cópia impressa contém uma estimativa da vida de prateleira com o intervalo de segurança confiável. Quando o valor t não é significativamente diferente de zero, as estimativas do valor mínimo e projetado da vida de prateleira são realizadas. Ademais, coordenadas da linha de regressão com limites de segurança apropriados para modelos principais ou individualmente preditos são impressas.

Diagramas da linha dos quadrados menores contendo os dados individuais também são impressas pelo computador. Para o cálculo de X_0 , \hat{Y} igual a $\bar{Y} + \beta (X_0 - \bar{X})$, onde $\hat{\beta}$ é a estimativa de quadrados menores do gráfico, e \bar{X} é o principal tempo do ensaio.

A variação da amostra para essa estimativa, $S^2(\hat{Y})$, é igual a

$$S^2_{\hat{Y}} \left[\frac{1}{N} + \frac{(X_0 - \bar{X})^2}{\sum (X_{ij} - \bar{X})^2} \right] \quad (2)$$

onde N é o número de ensaios. O intervalo de confiança de 95% é igual a $Y \pm t_{0,05S(\hat{Y})}$.

Para casos nos quais a inclinação da linha que melhor preenche é positiva e significativamente diferente de zero (resultando, p. ex., da evaporação do solvente), a frase "nenhuma degradação foi detectada e dessa forma não se faz nenhuma estimativa da vida de prateleira" é impressa. Quando a linha calculada tem uma inclinação positiva mas não é significativamente diferente de zero, calcula-se somente o valor da vida de prateleira mínima.

Tradicionalmente, os dados de estabilidade extensa são coletados a temperaturas de armazenamento recomendadas (habitualmente temperatura ambiente e/ou do refrigerador) para serem colocados no rótulo da embalagem. Contudo, dados de temperatura elevada são de muita valia na determinação da vida de prateleira do produto. Na prática, múltiplos níveis de tensão térmica são aplicados à formulação de modo que a estimativa da vida de prateleira possa ser estabelecida para condições de venda normalmente esperadas. Em casos nos quais dados de estudos acelerados são utilizados para projetar-se uma data de validade experimental que se encontra além da data aceita pelos reais estudos da vida de prateleira, os testes devem prosseguir até que se comprove a data de validade experimental.

Percebeu-se no Cap. 19 que o efeito da variação da temperatura na taxa de uma reação pode ser expresso por uma fórmula integrada da equação de Arrhenius

$$k = se^{-E_A/RT} \quad (3)$$

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_A}{2,303R} \left(\frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1} \right) \quad (4)$$

Uma drástica modificação desse modelo foi incorporada dentro do sistema computadorizado descrito previamente. Cada cópia impressa apresenta uma frase a respeito da aceitabilidade da suposição de Arrhenius com seu apropriado nível de probabilidade, a inclinação e a interseção da linha de Arrhe-

nus, a energia de ativação aparente estimada de ativação de seus 95% de confiança mais os valores de vida de prateleira estimados a temperaturas selecionadas.

A análise dos dados de estabilidade de primeira ordem é baseada no modelo linear

$$Y_{ij} = \alpha_i + \beta_j X_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (5)$$

onde Y_{ij} é o logaritmo natural do valor do ensaio para a j^{a} observação da i^{a} temperatura, X_{ij} é o tempo decorrido em meses para o ensaio da amostra para a i^{a} temperatura, β_j e α_i são a inclinação e a interseção, respectivamente, e ϵ_{ij} é um erro randômico associado a Y_{ij} . Os erros são considerados distribuídos idêntica e independentemente, normalmente com um meio zero e a variação σ^2 .

Para outras ordens que não a primeira, Y_{ij} representa o aumento da concentração à potência de 1 menos a ordem.

A constante de taxa estimada (i.e., a inclinação negativa) é

$$-b_i = - \sum_j (Y_{ij} - Y_j)(X_{ij} - X_j) / \sum_j (X_{ij} - X_j)^2 \quad (6)$$

O erro padrão da constante de taxa estimada é

$$S_{-b_i} = \frac{S(Y/X)}{[\sum (X_{ij} - X_j)^2]^{1/2}} \quad (7)$$

onde $S(Y/X)$, o erro residual padrão, é igual a

$$S(Y/X) = \left\{ \frac{1}{N-2} \left[\sum_{j=1}^{12} (Y_{ij} - Y_j)^2 - \frac{[\sum (X_{ij} - X_j)(Y_{ij} - Y_j)]^2}{\sum (X_{ij} - X_j)^2} \right] \right\}^{1/2} \quad (8)$$

De acordo com a relação de Arrhenius, a degradação ocorre mais rapidamente a temperaturas mais elevadas; assim, ensaios para os dados de altas temperaturas habitualmente são realizados mais frequentemente, porém por um período de tempo mais curto. O efeito da análise simples dos mínimos quadrados desse tipo de dados é forçar a equação de Arrhenius através de dados da baixa temperatura e essencialmente ignorar as informações da alta temperatura. Dessa forma, acredita-se muito mais nos pontos estimados da baixa temperatura do que se garante. Ademais, os limites de segurança habitual nas taxas de degradação extrapoladas à temperatura ambiente ou de refrigerador não podem se tornar válidos. Por essas razões, Bentley⁸ apresentou um método baseado na análise ponderada dos mínimos quadrados para substituir uma aproximação não-ponderada. Ele também desenvolveu um teste estatístico para a validade da suposição de Arrhenius, que é facilmente calculado a partir de resultados do método não-ponderado.

Para se estabelecer a estimativa da vida de prateleira a partir de dados de temperaturas elevadas, duas temperaturas de armazenamento são obviamente as mínimas. A medida que a exatidão da extrapolação é aumentada pelo uso de temperaturas adicionais, recomenda-se um mínimo de quatro diferentes temperaturas para a maior parte dos estudos de estabilidade. Com o uso atual de computadores para realizar o volume de cálculos de estabilidade, incluindo a análise do mínimo quadrado ponderado, as temperaturas e condições de armazenamento não precisam ser selecionadas por conveniência aritmética.

Não é necessário determinar o mecanismo da reação de degradação. Na maioria dos casos, é necessário somente seguir algumas propriedades de degradação e linearizar essa função. Tanto a quantidade de droga intacta quanto a quantidade de um produto de degradação formado podem ser acompanhadas. Não é habitualmente prático determinar-se a ordem exata da reação. Com erros de ensaio na faixa de 2 a 5%, pelo menos 50% de decomposição precisam ocorrer antes de determinar-se a ordem da reação. Como as perdas com produtos farmacêuticos geralmente são de pequena monta, deve-se considerar a cinética de ordem zero, a menos que a ordem da reação

seja conhecida de trabalhos prévios. Em qualquer caso, é recomendável a replicação dos ensaios de estabilidade.

Os lotes de drogas usadas para estudo de estabilidade devem ser representativos do material da rodada de produção ou, pelo menos, material de reconhecido grau de pureza. A qualidade dos excipientes deve igualmente ser conhecida, desde que suas impurezas ou quantidade de umidade podem afetar de forma deletéria a estabilidade do produto farmacêutico. Assim também, as amostras da formulação tomadas para estudo de estabilidade precisam ser representativas do lote.

Métodos de ensaio específicos e indicadores de estabilidade precisam ser usados, para se fazer uma estimativa significativa da vida de prateleira. A confiabilidade e a especificidade do método teste na molécula intacta e nos produtos de degradação precisam ser demonstradas.

ADIÇÃO DE SUPLEMENTO

O problema da potência em declínio em uma preparação instável pode ser minorado pela adição de um excesso ou suplemento do ingrediente ativo. Suplementos, dessa forma, são adicionados a formulações farmacêuticas para manter o conteúdo de ingrediente ativo dentro de limites compatíveis com as necessidades terapêuticas, por um período predeterminado de tempo.

A quantidade de suplemento depende do ingrediente específico e da forma farmacêutica galênica. A International Pharmaceutical Federation recomenda que os suplementos sejam limitados ao máximo de 30% sobre a potência de um ingrediente descrita no rótulo.

RECIPIENTES FARMACÊUTICOS

A menos que, ao contrário, haja indicação na monografia de um compêndio, os padrões oficiais para recipientes aplicam-se a artigos embalados tanto pelo fabricante do produto farmacêutico quanto pelo distribuidor farmacêutico. Em geral, o reempacotamento de produtos farmacêuticos não é recomendável. Contudo, se o reempacotamento for necessário, o fabricante do produto deve ser consultado para potenciais problemas de estabilidade.

O recipiente farmacêutico é definido como um dispositivo que contém o fármaco e está, ou pode estar, em contato direto com a preparação. O recipiente imediato é descrito como aquele que se encontra em contato direto com a droga em todo momento. O fechamento é tradicionalmente considerado parte do sistema de embalagem. O recipiente não pode interagir de forma física ou química com a formulação a ponto de alterar a potência, a qualidade ou a pureza de seus produtos além de limites permissíveis.

A escolha do recipiente e do sistema de fechamento pode ter um profundo efeito na estabilidade do produto farmacêutico. Agora que uma grande variedade de vidros, plásticos, tampas de borracha, tubos e revestimentos de tubos encontram-se disponíveis, as possibilidades de interação entre os componentes da embalagem e os ingredientes da formulação são imensas. Alguns dos elementos do recipiente estão, eles mesmos, sujeitos a mudanças de ordem física ou química que podem ser dependentes do tempo e da temperatura.

Freqüentemente, é necessário usar um recipiente bem-fechado ou forte para proteger o produto farmacêutico. Um recipiente bem-fechado é usado para proteger o conteúdo contra sólidos estranhos ou contra a perda da potência do ingrediente ativo sob condições comerciais normais. Um recipiente forte protege o conteúdo contra a contaminação por materiais estranhos, perda de conteúdo, eflorescência, liquefação ou evaporação, e é capaz de ser fechado novamente com força. Quando se especifica a embalagem ou armazenamento de um artigo oficial em um recipiente forte ou bem-fechado, testes de permeabilidade à água devem ser realizados no recipiente escolhido.

Num programa de estabilidade, a aparência do recipiente, com especial ênfase às paredes internas, a migração dos ingredientes sobre ou para dentro do plástico ou para dentro do sistema de fechamento de borracha, a migração de plastificadores ou componentes da borracha para dentro da formulação, a possibilidade de permeação de umidade em duas vias através das paredes do recipiente, a integridade do selo de segurança e o torque da tampa precisam ser estudados.

Vidros, plásticos e/ou metais são componentes comumente usados como recipientes de produtos farmacêuticos.

Tradicionalmente, o vidro é o recipiente mais amplamente usado para produtos farmacológicos para assegurar que permaneça inerte, visível, com potência, intacto, protegido contra a umidade, com facilidade de ser novamente fechado e econômico. Embora o vidro apresente algumas desvantagens, tais como a lixiviação de álcalis e flocos insolúveis para dentro da formulação, essas desvantagens podem ser eliminadas pela escolha de um vidro adequado. Como as composições das formulações do vidro podem ser variadas pela quantidade e tipos de areia e sílica adicionadas e as condições de tratamento por aquecimento utilizadas, o recipiente apropriado para qualquer formulação pode ser escolhido.

Os recipientes de vidro novos e nunca utilizados são testados em sua resistência contra ataque por água altamente purificada ou titulação de ácido sulfúrico para determinar a quantidade de álcali a ser liberado. Tanto os recipientes de vidro quanto os de plástico são utilizados para proteger as formulações sensíveis à luz contra a degradação. A quantidade de luz transmitida é medida utilizando-se um espectrômetro de sensibilidade e precisão satisfatórias.

Os vidros estão geralmente disponíveis em cor de pederneira, âmbar, azul, esmeralda, verde e certas cores opala e verde resistentes à luz. Os vidros com cor de pederneira, azul e verde, que transmitem raios violeta claro ou ultravioleta, não preenchem as especificações oficiais para recipientes resistentes à luz.

Os vidros coloridos usualmente não são utilizados para preparações injetáveis, desde que haja dificuldade de se detectar a presença de descoloração da preparação e matéria particulada. As drogas sensíveis à luz para uso parenteral são habitualmente lacradas em ampolas cor de pederneira e colocadas numa caixa. Os frascos de doses múltiplas devem ser armazenados em local escuro.

Os fabricantes de drogas para prescrição devem incluir, nos rótulos de seus produtos, informação suficiente para alertar o farmacêutico sobre o tipo de recipiente para distribuição necessário para manter a identidade, a potência, a qualidade e a pureza do produto. Essa breve descrição do recipiente adequado, p. ex. resistente à luz, bem-fechado e forte, pode ser omitida naqueles produtos distribuídos nos recipientes do fabricante original.

PLÁSTICOS — Os recipientes de plástico têm-se tornado muito populares para fins de armazenamento de produtos farmacêuticos. Polietileno, polistireno, cloreto de polivinil e polipropileno são usados para preparar recipientes de plástico de várias densidades para se ajustar às necessidades da formulação.

Fatores tais como composição, processamento e procedimentos de limpeza, meios de contato, tintas, adesivos, absorção, adsorção e permeabilidade de preservativos também interferem na conveniência de um plástico para uso farmacêutico. Assim, procedimentos de teste biológicos são usados para determinar a conveniência do plástico para empacotar produtos indicados para uso parenteral e para polímeros destinados ao uso em implantes e dispositivos médicos. Injeção sistêmica e subcutânea e testes de implante são empregados. Ademais, testes para resíduos não-voláteis, resíduos na inflamação, metais pesados e capacidade de tamponamento foram projetados para determinar as propriedades físico-químicas dos plásticos e de seus derivados.

Os recipientes de polietileno de alta densidade, que são usados para empacotar cápsulas e comprimidos, possuem propriedades térmicas características, um espectro distinto de

absorção infravermelho e densidade entre 0,941 e 0,965 g/cm³. Além disso, esses recipientes são testados para transmissão de luz, permeabilidade ao vapor de água, substâncias de extração, resíduos não-voláteis e metais pesados. Quando um estudo de estabilidade é realizado para estabelecer a data de validade para as formas farmacêuticas em recipientes de polietileno de alta densidade, qualquer outro recipiente de polietileno de alta densidade pode ser usado, contanto que ele, também, satisfaça os padrões e que os programas de estabilidade incluam o recipiente alternativo.

Materiais do próprio plástico podem lixiviar para dentro da formulação, e materiais da formulação podem ser absorvidos sobre, para dentro ou através da parede do recipiente. Diversos preservativos farmacêuticos são ligados aos tubos de algumas seringas de plástico. Contudo, a mudança na composição da seringa de náilon a polietileno ou polistireno eliminou essa ligação em alguns casos.

Uma das maiores desvantagens dos recipientes de plástico é a permeação em duas vias ou *respiração* através das paredes do recipiente. Óleos voláteis e agentes de fragrância são permeáveis através dos plásticos em graus variados. Relatou-se que os componentes de emulsões e cremes migraram através das paredes de alguns plásticos, causando tanto uma modificação deletéria na formulação quanto o colapso do recipiente. A perda de umidade de um recipiente é comum. Sabe-se que gases, tais como o oxigênio e o dióxido de carbono do ar, são capazes de migrar através das paredes do recipiente e afetar a preparação.

Formas farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos de penicilina, são afetadas de forma deletéria pela penetração da umidade a partir da atmosfera para dentro do recipiente.

METAIS — A indústria farmacêutica foi, e até certo ponto ainda é, uma fortaleza de estanho. Contudo, como os preços do estanho variam constantemente, tubos de alumínio mais flexíveis estão sendo utilizados. Os tubos de chumbo tendem a apresentar furos minúsculos e são pouco usados na indústria.

Uma variedade de coberturas internas e lacres para fechamento encontra-se disponível tanto para os tubos de estanho quanto para os de alumínio. Os tubos de estanho podem ser revestidos com cera ou com vinil. Os tubos de alumínio estão disponíveis com resinas epóxi ou fenólica, cera, vinil, ou uma combinação de resina epóxi ou fenólica com cera. Como o alumínio é capaz de resistir às elevadas temperaturas necessárias para curarem as resinas epóxi ou fenólicas adequadamente, tubos feitos com esse metal oferecem a mais ampla faixa de possibilidades de revestimento.

Os lacres podem ser constituídos de resina de vinil não-modificada ou celulose plastificada e resina, com ou sem adição de cor.

Tubos flexíveis estão disponíveis em muitas combinações de diâmetros, comprimentos, aberturas e coberturas. Encontram-se dispositivos de uso corriqueiro oftalmológico, nasal, para mastite e de aplicações retais. Somente um número limitado de tubos internos e lacres para fechamento está disponível para tubos acoplados com esses dispositivos de uso especiais.

Tubos revestidos originários de diferentes fabricantes não são necessariamente intercambiáveis. Embora alguns revestimentos de resina convertida possam ser compostos da mesma resina de base, o revestimento real pode ter sido modificado para alcançar melhor adesão, propriedades de fluxo, qualidades secantes ou flexibilidade. Essas modificações podem ter sido necessárias pelo método de aplicação do revestimento, pelo procedimento de liberação, ou, finalmente, pela natureza do próprio revestimento.

TAMPAS

As tampas usadas nas formulações também precisam ser estudadas como partes do programa global de estabilidade. Embora a tampa precise constituir um lacre efetivo do recipi-

ente, ela não pode reagir física ou quimicamente com a preparação. Ela não pode absorver materiais a partir da formulação ou lixiviá-los para dentro do conteúdo.

A integridade do lacre entre a tampa e o recipiente depende da geometria de ambos, dos materiais usados em sua substituição, da composição do revestimento da tampa e da força com que a tampa foi aplicada. Torque é a medida da força circular, medida em polegadas-libra, que precisa ser aplicada para se fechar ou abrir o recipiente. Quando produtos farmacêuticos são escolhidos num estudo de estabilidade, a formulação precisa estar nas embalagens direcionadas para o mercado. Assim, elas devem ser tampadas essencialmente com o mesmo torque a ser usado na etapa da fabricação.

A borracha é um componente comum de rolas, revestimentos de tampas e partes de conta-gotas. A absorção do ingrediente ativo, preservativos ou outros ingredientes de formulação para dentro da borracha e a extração de um ou mais componentes da borracha para dentro da formulação são problemas comuns.

A aplicação de um revestimento epóxi às tampas de borracha reduz a quantidade de extratos lixiviados mas não tem essencialmente efeito na absorção do preservativo a partir da solução. Rolhas cobertas de Teflon podem evitar a maior parte da absorção e da lixiviação.

REFERÊNCIAS

1. Lintner CJ. *Quality Control in the Pharmaceutical Industry*, vol 2. New York: Academic, 1973, p 141.
2. Connors KA, Amidon GL, Stella JV. *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2nd ed. New York: Wiley, 1986.
3. *Current Good Manufacturing Practice, 21 CFR 211*.
4. *Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics*. FDA, Center for Drugs and Biologics. Office of Drug Research Review, Feb 1987.
5. Lintner CJ, et al. *Am Perfum Cosmet* 1970; 85(12): 31.
6. Kennon L. *J Pharm Sci* 1964; 53: 815.
7. McMinn CS, Lintner CJ. (Oral presentation), APhA Acad Pharm Sci Mtg Ind Pharm Tech Sec. Chicago, May 1973.
8. Bentley DL. *J Pharm Sci* 1970; 59: 464.

BIBLIOGRAFIA

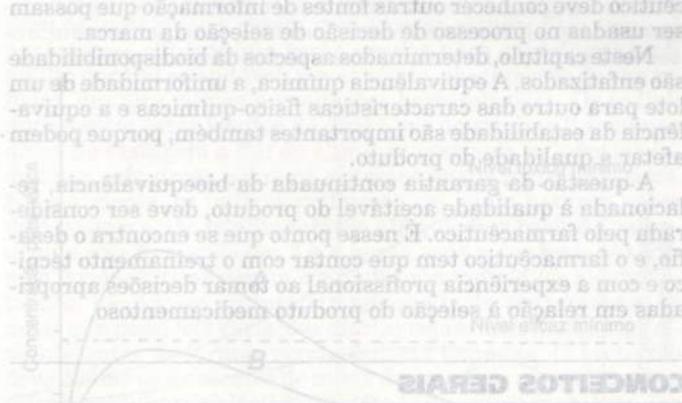
- Documentation Practices: A Complete Guide to Document Development and Management for GMP and ISO9000 Compliant Industries*. C DeSain, Advanstar Comm Inc, 1998.
- Florey K. *STP Pharma* 2: 236, 1986.
- Lachman L, et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
- USP 24, Section <1077>, 1999.
- Wagner JG, ed. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*. Hamilton, IL: Hamilton Press, 1971.
- Windheuser JJ, ed. *The Dating of Pharmaceuticals*. Madison, WI: Univ Extension, Univ Wisconsin, 1970.

que alicença a certificação global e a partir de uma única entidade centralizada. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica.

AVANÇOS DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA

O Biopharmaceutics Classification System (BCS) atualiza a classificação de medicamentos baseada no grau de absorção e solubilidade. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica.

de pelo menos 85% de absorção e solubilidade. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica.



Em qualquer discussão de biodisponibilidade e bioequivalência, é importante considerar os conceitos de biodisponibilidade e bioequivalência. A maioria dos países em desenvolvimento não tem uma autoridade reguladora única, mas sim várias agências que se ocupam de diferentes aspectos da regulamentação farmacêutica.