

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TEMPO DE ARMAZENAMENTO ENTRE ETAPAS DE PROCESSAMENTO NA ESTABILIDADE DO PRODUTO ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF STORAGE TIME BETWEEN PROCESSING STEPS ON THE STABILITY OF THE ACICLOVIR 400MG COMPRESSED PRODUCT

André de Oliveira Berdague¹
Douglas José Coutinho²
Renato Eising³

RESUMO: A estabilidade de um medicamento é definida como a conservação das propriedades e características de um produto dentro de suas especificações. O período de avaliação considera o momento desde sua produção até o fim do prazo de validade estipulado, ao longo de seu armazenamento e uso, sendo um parâmetro indispensável para analisar a qualidade, segurança e eficácia de uma droga. Para avaliar a estabilidade de um insumo ou produto, são realizados testes utilizando fatores extrínsecos e intrínsecos que permitem refletir sobre a manutenção de suas características físicas, químicas, microbiológicas e terapêuticas. Além disso, são realizados estudos capazes de determinar produtos de degradação a partir de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e excipientes, a vida útil do produto e as condições ideais de embalagem e armazenamento, certificando a permanência de suas características originais. Os estudos de tempo de espera são extremamente importantes, pois permitem maior flexibilidade para a empresa e sua produção, garantindo a qualidade dos produtos farmacêuticos intermediários e a granel, sob as condições normais de armazenamento, por um determinado período. Os resultados obtidos na comparação de estabilidade de dois lotes do produto Aciclovir 400mg comprimido, demonstram que o tempo de armazenamento entre os estágios produtivos não interfere nas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto farmacêutico.

Palavras-chave: Aciclovir. Estabilidade dos medicamentos. Indústria farmacêutica. Tempo de espera.

ABSTRACT: Stability is defined as the conservation of the properties and characteristics of a product within the given specifications. The evaluation period considers the moment from its production to the end of the stipulated shelf life, throughout its storage and use, being an indispensable parameter to analyze the quality, safety and efficacy of a drug. To

¹ Mestrado em Tecnologia em Biociências pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil(2021).Supervisor de Garantia da Qualidade do Prati-Donaduzzi, Brasil. E-mail: andreberdague@alunos.utfpr.edu.br.

² Doutorado em Física Aplicada pela Universidade de São Paulo, Brasil(2015). Professor Titular da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil.

³ Doutorado em Química pela Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil(2013). Professor do Magistério Superior da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil.

evaluate the stability of an insumo or product, tests are performed using extrinsic and intrinsic factors that allow to ponder the maintenance of its physical, chemical, microbiological and therapeutic characteristics. In addition, studies are conducted capable of determining degradation products from active pharmaceutical input (IFA) and excipients, the shelf life of the product and the ideal conditions of packaging and storage, certifying the permanence of its originals characteristics. Waiting time studies are extremely important as they allow greater flexibility for the company and its production, ensuring the quality of intermediate and bulk pharmaceutical products, under the normal storage conditions, for a certain period. The results obtained in the stability comparison of two batches of the product Aciclovir 400mg compressed, show that the storage time between the productive stages does not interfere in the physical, chemical, biological, and microbiological characteristics of the pharmaceutical product.

Keywords: Acyclovir. Stability of medicines. Pharmaceutical industry. Holding time.

INTRODUÇÃO

A estabilidade farmacêutica é definida como um conjunto de testes qualitativos delineados para evidenciar a qualidade de um insumo farmacêutico ativo (IFA) ou medicamento. Ela tem como objetivo determinar seu prazo de validade, período de uso na embalagem que se pretende aplicar para comercialização e condições de armazenamento. Para isso, é avaliada a variação de diversos fatores considerando as propriedades químicas, físicas, microbiológicas e farmacológicas de acordo com especificações técnicas determinadas. Tais condições são determinantes à formação de substâncias relacionadas, também conhecidas como produtos de degradação, que podem influenciar diretamente na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, sendo aplicados durante o desenvolvimento do produto e configurando como requisito fundamental para obter o respectivo registro. De modo a atestar tais prerrogativas, são determinados estudos de estabilidade que podem ser de duração acelerada, longa duração ou de acompanhamento. Para produtos cosméticos e alimentos, também são utilizados tais estudos, com o mesmo propósito. (ANVISA, 2019b).

A Indústria Farmacêutica é baseada em ciência, e a inovação é fator de extrema importância para a sobrevivência deste segmento no mercado (VIEIRA; OYAHON, 2006). Assim, o mercado farmacêutico é considerado um dos setores mais dinâmicos e inovadores da economia mundial, apresentando um número

expressivo de empresas e um dos setores que mais investe em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (MELO, 2013).

As perspectivas da indústria farmacêutica para o século XXI compartilham de um elemento comum junto aos órgãos reguladores buscando redução da variabilidade por meio da compreensão do processo, aplicando o conhecimento adquirido ao longo do ciclo de vida do produto levando a redução da variabilidade que fornece uma oportunidade de relação ganha-ganha, tanto para a saúde pública quanto para indústria. Nesse momento há um encontro de tecnologia, regulação e prática desde as indústrias inovadoras à indústria de genéricos, onde ambos buscam uma manufatura com base científica, visando melhorar a eficiência e segurança dos produtos. (SINDUSFARMA, 2021).

No Brasil, para renovar ou fazer um novo registro de medicamento, a ANVISA exige testes que expõem o fármaco a ambientes extremos (luz, calor, umidade, oxidação) para gerar produtos de degradação que a depender da concentração no produto acabado, necessitam ser submetidos a ensaios toxicológicos. Esses testes permitem avaliar a estabilidade intrínseca do fármaco, contribuindo para o entendimento do mecanismo de degradação da substância, auxiliando na compreensão de quais fatores físicos e químicos devem ser controlados para manutenção da estabilidade. (ANVISA, 2019b).

Um dos problemas que aflinge a indústria farmacêutica é o tempo de espera entre as etapas produtivas, visto que os guias e legislações disponíveis descrevem muito sobre o estudo de estabilidade de um medicamento acabado e pouco, sobre estabilidade de produto intermediário e a granel. Ao comparar os resultados do estudo de estabilidade com diferentes tempos de armazenamento entre as etapas produtivas é possível comprovar que o tempo de espera entre as etapas produtivas pouco interfere nas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas, do produto farmacêutico do medicamento aciclovir 400mg comprimido.

MÉTODO

De acordo com a RDC nº 53/2015 (ANVISA, 2015a), que dispõe sobre parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação, e

o Guia nº 04/2015 (ANVISA, 2015b), chamado de Guia para obtenção do perfil de degradação e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, devem ser realizados estudos de degradação forçada, também conhecidos como teste de estresse, submetendo amostras a condições drásticas de decomposição.

Sabe-se que a temperatura acelera o processo de degradação química. A velocidade de reação duplica a cada incremento de 10°C . Para verificar a influência da temperatura, um dos métodos mais usados é a equação de Arrhenius, na qual se aplica pelo menos três condições variadas de temperatura elevadas ao normal do medicamento e avalia-se o decaimento do teor de IFA. Outro método utilizado é o de coeficiente de temperatura, no qual a velocidade de reação varia conforme uma constante determinada a partir da comparação entre duas temperaturas. Há, ainda, o método por análises térmicas, por meio de técnicas como a calorimetria diferencial exploratória (DSC) ou a análise termogravimétrica (TGA). Em tais técnicas, sob temperatura controlada, verificam-se eventos térmicos nos quais pode haver alterações químicas e físicas do IFA. Para avaliação, é indicada a exposição do produto a uma temperatura de 60°C .

Esse conjunto de informações a serem levantadas é denominado método indicativo de estabilidade (MIE), cuja finalidade é detectar e quantificar todos os produtos de degradação importantes do perfil. O Guia 04/2015 (ANVISA, 2015b) explica que esse levantamento inicial é importante para os estudos de estabilidade a serem estudados adiante, para que sejam conhecidos antes de realizar os testes. Além disso, os estudos não são capazes de informar, em caso de leve redução do doseamento, se ele é causado por algum fator da análise, se houve degradação a um nível tão baixo que a substância relacionada não está sendo detectada ou se há co-eluição do IFA e do produto de degradação, não sendo possível separá-los. Segundo Ferraz (2016), o MIE visa a realizar uma degradação de 10 a 20% do IFA, pois abaixo dessa faixa produtos de degradação importantes podem ser desconsiderados e, acima dessa faixa, podem ser destruídos em razão das condições drásticas, havendo a formação de substâncias relacionadas secundárias, o que não ocorreria durante os

estudos comuns. Segundo o Guia 04/2015 (ANVISA, 2015b), deve ser realizado o balanço de massas, que consiste na somatória entre o teor de IFA e dos produtos de degradação após o estudo e na comparação com o respectivo teor no início de sua execução, a fim de avaliar se sua adição corresponde a 100% do valor inicial, considerando a margem de precisão e exatidão. Tal informação é útil para avaliar os dados encontrados e deve ser apresentada ao órgão regulador, bem como sua discussão e justificativa

Além da determinação quantitativa do IFA, deve-se considerar o acompanhamento das características físicas, biológicas e microbiológicas. Meirelles (2014), indica alguns parâmetros a serem avaliados dependendo da respectiva forma farmacêutica, pois os produtos devem manter as suas especificações originais durante o período de armazenagem. Como exemplos de alterações físicas, há o crescimento de cristais, modificações na sua forma, impacto na velocidade de dissolução, tempo de desintegração e formação de sedimentos incapazes de dispersão. Os comprimidos não devem apresentar mudanças no tamanho, forma e coloração em condições ideais de armazenamento ao longo de seu prazo de validade, bem como em suas características de qualidade avaliadas durante a sua manufatura (peso, dureza, friabilidade e desintegração). Além disso, seu perfil de dissolução não pode se modificar nesse período. Deve-se considerar também a capacidade de absorção de umidade.

Estudos de estabilidade

De acordo com a RDC 318/2019 (ANVISA, 2019a), que dispõe sobre os critérios para a realização de estudos de estabilidade, tais estudos são delineados para testar e evidenciar a qualidade do IFA ou do medicamento ao longo do tempo, com o objetivo de estabelecer o prazo de reteste e/ou o prazo de validade do IFA e do produto. Para todo medicamento a ser comercializado no Brasil, tais estudos devem ser conduzidos, e os dados devem ser apresentados no registro ou nas alterações pós-registro para justificar o prazo de validade determinado. Existem três tipos de estudos a serem conduzidos: estudo de estabilidade acelerado, de longa duração e de acompanhamento.

Estudo de estabilidade de longa duração

Esse estudo é, segundo a RDC nº 318/2019 (ANVISA, 2019a), projetado para verificação das mesmas alterações objetivadas no estudo acelerado e utilizado para determinar as condições de armazenamento e prazo de validade. Contudo, as condições ambientais são diferentes. Esses valores variam de acordo com a condição ambiental do local onde o produto pretende ser comercializado. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a divisão dos territórios no mundo em cinco diferentes zonas climáticas, com base em cálculos de temperatura cinética média por país (WHO, 2018) (Quadro 1).

Quadro 1. Zonas climáticas e condições ambientais definidas

| Zona climática | Definição | Condição de armazenamento |
|----------------|----------------|---------------------------|
| Zona I | Temperada | 21°C/45% UR |
| Zona II | Mediterrânea | 25°C/60% UR |
| Zona III | Quente e seca | 30°C/35% UR |
| Zona IVa | Quente e úmida | 30°C/65% UR |
| Zona IVb | Quente e úmida | 30°C/75% UR |

Fonte: Adaptado de WHO (2018).

O Brasil, segundo a classificação internacional, está na zona climática IVb. Assim, o Guia nº 28/2019 (ANVISA, 2019b) determina que os medicamentos destinados à comercialização no país devem comprovar estabilidade em temperatura média de 30°C e UR de 75% para IFAs e produtos condicionados a temperatura ambiente e sem necessidade de controle de umidade. Para produtos de base aquosa, a condição indicada é de 30°C/35% UR. Para IFAs suscetíveis à umidade, a indicação é de 30°C/70% ou 65% UR. IFAs que exigem temperatura controlada devem ser submetidos a 25°C/60% UR. Nesses casos, a variação aceita é de $\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $\pm 5\%$ UR.

Para IFAs e produtos refrigerados, é considerado somente a temperatura de $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ e, para temperaturas negativas, $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$, não sendo utilizado UR. A duração mínima desse estudo deve ser de 12 meses a partir da data de manufatura, com análises a cada três meses.

Estudo de estabilidade de acompanhamento

Esse estudo objetiva, segundo a RDC nº 318/2019 (ANVISA, 2019a), monitorar e confirmar o prazo de validade para medicamento ou IFA e o prazo de reteste do IFA, verificando se o produto mantém as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos testes de longa duração. São utilizadas as mesmas condições ambientais preconizadas para o estudo de longa duração determinadas no Guia nº 28/2019 (ANVISA, 2019b), e as respectivas análises devem ser realizadas em sequência àquele estudo, com pontos a cada seis meses no segundo ano de estudo e a cada 12 meses de acordo com o prazo de validade estipulado.

Determinação do prazo de validade

Em posse de informações dos estudos acelerado e de longa duração, é possível determinar o prazo de validade. Geralmente, é considerado um prazo de cinco anos para IFA e de dois anos para produto farmacêutico. Conforme indicado no Guia nº 28/2019 (ANVISA, 2019b), no momento do registro, deve-se apresentar o estudo de longa duração com resultados em 12 meses sem resultados fora da especificação e o estudo acelerado de seis meses sem alteração significativa ou fora da especificação.

Para produtos em processo de pós-registro, deve-se defender os resultados de longa duração e acelerado em seis meses. Para fins de prazo de validade definitivo, somente são aprovados relatórios de estabilidade de acompanhamento que apresentarem variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou de método validado, mantidas as demais características do produto, cuja duração é por todo o prazo de validade estipulado provisoriamente, com o objetivo de confirmá-lo e mantê-lo nos demais lotes de produção.

Análises dos estudos de estabilidade

Segundo o Guia 04/2015 (ANVISA, 2015b), para a realização dos estudos de estabilidade, é necessária a aplicação de métodos instrumentais capazes de detectar o IFA e as substâncias relacionadas a um baixo nível e desenvolver metodologias analíticas que se comprovem quali-quantitativamente específicas. Uma vez comprovada a especificidade do método analítico na presença dos produtos de degradação, é permitido o seu emprego nos estudos.

Em geral, métodos volumétricos e gravimétricos não são aplicáveis para essa avaliação, pois são dotados de baixa especificidade, a menos que comprovem serem indicativos de estabilidade. A espectrofotometria nas regiões ultravioleta e visível pode ser aplicada. Contudo, por conta do IFA e de seus produtos de degradação absorverem no mesmo comprimento de onda, sua aplicação não é simples. Métodos biológicos também podem ser utilizados, mas apresentam maior erro em comparação aos métodos físico-químicos e, por isso, o número de amostras deve ser maior.

Os estudos de estabilidade devem estar presentes desde a concepção do medicamento, avaliando os fatores que influenciam na estabilidade do IFA e as formas de estabilizá-lo durante o desenvolvimento do produto. Assim, serão encontrados resultados positivos para submeter o registro do medicamento, cujos estudos devem seguir as condições preconizadas na legislação vigente, além do necessário acompanhamento da estabilidade durante o prazo de validade dos lotes produzidos. O correto conhecimento do prazo de validade de um produto farmacêutico é fundamental para garantir que o produto alcance o paciente seguindo as características originais, o que garante a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento.

Avaliação estatística dos resultados

As análises de tendência dos produtos em estudo de estabilidade foram baseadas no Guia ICH Q1E – Evaluation of Stability, 2004. Este Guia serve como orientação para a avaliação e análise estatística dos dados de estabilidade e afirma que a análise de regressão é uma abordagem apropriada para uma estimativa quantitativa

de vida útil do produto e como recomendado, realiza esta avaliação utilizando nível de significância de 0,05.

O procedimento para avaliação estatística dos dados de estabilidade com a finalidade de determinação da vida útil e não para a estipulação das especificações para as características de qualidade em si conforme descrito nos guias de orientação ICH Q1E, 2004. O procedimento também tem sido descrito em detalhes em várias publicações (NORWOOD, 1986; CHOW & SHAO, 1989; BAR, 2003; CHOW, 2007; LEE et al., 2010).

Todo processo ou etapa analítica apresenta variabilidade, dessa forma, utiliza-se a ferramenta estatística para avaliar o impacto destas variabilidades das medições observadas. Esta ferramenta incorpora o conceito de Boas Práticas de Fabricação e fornece informações imprescindíveis sobre o processo, permitindo investigar pontos críticos do estudo, sinalizar desvios de qualidade, fornecendo maior confiabilidade e credibilidade nos resultados gerados.

Para a determinação do prazo de validade do produto, os dados devem ser avaliados de forma a determinar os atributos críticos susceptíveis de influenciar a qualidade e o desempenho do fármaco ou produto. Cada atributo deve ser avaliado separadamente e uma avaliação global deve ser feita dos resultados com a finalidade de propor um período de reteste ou vida de prateleira. O período de reteste ou vida útil proposto não deve exceder o previsto para qualquer atributo único (ICH, 2004).

Quando há observações que apresentam um grande afastamento das restantes ou são inconsistentes com elas, são habitualmente designadas por outliers. Estas observações são também designadas por observações “anormais”, contaminantes, estranhas, extremas ou aberrantes” (FIGUEIRA, 1998).

Existem inúmeros critérios para testar valores extremos. Em todos eles, desenvolvemos o cálculo numérico amostral (estatística) e comparamos com um valor crítico baseado na teoria de amostras aleatórias, para decidirmos se existe ou não uma observação considerada valor extremo. Para o tratamento dessas observações, a empresa utiliza o tratamento recomendado pela ISO e pela EPA: o Teste de Grubbs, que é desenvolvido para verificar a presença de valores extremos

em observações amostrais. Valores extremos podem ser considerados como manifestações da variabilidade aleatória inerente aos dados, ou apenas um erro óbvio.

Para a distribuição normal, calcula-se o desvio (d_i) de cada ponto em relação à média

$$d_i = |x_i - \bar{x}|$$

Calcula-se o desvio-padrão (s) e $G = d_i/s$

$$G = \frac{|x_i - \bar{x}|}{s}$$

Um valor é considerado como outlier quando (G) é maior do que o valor crítico correspondente na tabela (FIGUEIRA, 1998).

Foram avaliados dois estudos de estabilidade do produto Aciclovir 400 mg comprimido o qual foi produzido em uma indústria farmacêutica na região Sul do Brasil, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela ANVISA (RDC 301/2019). Seguindo os requisitos de armazenamento do produto a granel antes de ser embalado e após sua embalagem os lotes foram submetidos a estabilidade de longa duração. A normativa não estipula prazos de armazenamento entre as etapas produtivas, ficando esses a critério da empresa conforme sua necessidade de produção, desde que sigam as diretrizes mínimas estabelecidas para um estudo bem executado assegurando a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Diante do exposto, foram avaliados os resultados das análises dos lotes aqui denominados A e B, a fim de avaliar se diferentes tempos de armazenamento do produto intermediário e a granel é capaz de interferir significativamente nas análises qualitativas e quantitativas do produto acabado. O lote A ficou armazenado por um tempo total de 12 (doze) dias antes de ser embalado sendo submetido ao estudo de estabilidade de longa duração, e o lote B ficou armazenado por um tempo total de 72 (setenta e dois) dias até ser embalado sendo submetido ao estudo de estabilidade de acompanhamento.

Inicialmente, foram combinados os dados do estudo de estabilidade para definição da equação de regressão para estimativa do prazo de validade. Em seguida aplicou-se o teste t, com 95% de confiança para verificar se os dois lotes se comportam de maneira semelhantes frente as análises de dureza, dissolução, doseamento e substâncias relacionadas (guanina e

impurezas inespecíficas). Ambos os testes foram realizados com os resultados apresentados nas tabelas X e Y que foram transcritos para o software Minitab® 19.

Para as análises de dureza, dissolução, doseamento e substâncias relacionadas aplicou-se o teste de igualdade de variância com 95% de confiança, a fim de verificar se os dois lotes se comportam de maneira semelhante frente à variação média dos resultados. Para esse teste devemos observar o p-valor, onde se esse for maior que o nível de significância comum de 0,05 pode-se dizer que nenhuma das diferenças entre os grupos é estatisticamente significativa, e todos os intervalos de comparações sobrepõem (BOX et.al, 2016).

RESULTADOS

Os resultados das amostras analisadas do lote A e lote B, seguem conforme tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Resultados das análises de estabilidade do lote A

| Análise | | Especificação | Início | 3 Meses | 6 Meses | 9 Meses | 12 Meses |
|---------------------------|----------------------|------------------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|
| Determinação da aparência | Aspecto | Comprimido circular não sulcado | Confere | Confere | Confere | Confere | Confere |
| | Cor | Branca a levemente amarelada | Confere | Confere | Confere | Confere | Confere |
| Dureza | Kgf | ≥ 10,00 e ≤ 14,00 | 12,59 | - | - | - | 13,51 |
| Doseamento | % | ≥90,00 e ≤110,00 | 101,5 | 98,3 | 97,8 | 97,3 | 97,6 |
| | mg/cp | ≥360,00 e ≤440,00 | 405,8 | 393,1 | 391,2 | 389,0 | 390,4 |
| Subst. relacionadas | Guanina | ≤ 2,0 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| | Impureza Inspecifica | ≤ 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 |
| Dissolução | | ≥80% (Q) dissolvidos em 45 minutos | 97 | 95 | 99 | 99 | 100 |
| Análises Microbiológicas | Bactérias | ≤ 1000 | <10 | - | - | - | <10 |
| | Bolores e Leveduras | ≤ 100 | <10 | - | - | - | <10 |
| | <i>E.coli</i> | Ausentes | Ausentes | - | - | - | Ausentes |

Fonte: Próprio autor, 2021.

(--) – Análise não contemplada no cronograma de estudo.

Tabela 2: Resultados das análises de estabilidade do lote B

| Análise | Especificação | Início | 12 M | |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------|----------|
| Determinação da aparência | Aspecto | Comprimido circular não sulcado | Confere | Confere |
| | Cor | Branca a levemente amarelada | Confere | Confere |
| Dureza | Kgf | $\geq 10,00$ e $\leq 14,00$ | 11,86 | 13,95 |
| Doseamento | % | $\geq 90,00$ e $\leq 110,00$ | 99,3 | 96,6 |
| | mg/cp | $\geq 360,00$ e $\leq 440,00$ | 397,3 | 386,40 |
| Subst. relacionadas | Guanina | $\leq 2,0$ | 0,2 | 0,2 |
| | Impureza Inespecífica | $\leq 0,5$ | 0,0 | 0,0 |
| Dissolução | | $\geq 80\%$ (Q) dissolvidos em 45 minutos | 99 | 99 |
| Análises Microbiológicas | Bactérias | ≤ 1000 | <10 | <10 |
| | Bolores e Leveduras | ≤ 100 | <10 | <10 |
| | <i>E.coli</i> | Ausentes | Ausentes | Ausentes |

Fonte: Próprio autor, 2021.

DISCUSSÕES

A partir dos resultados da análise de Doseamento do Estudo de Estabilidade de Longa Duração, obteve-se por meio do software Minitab® 19 o modelo estatístico para avaliação do comportamento do produto, conforme a tabela 3.

O teste de Grubbs foi aplicado para os resultados obtidos na análise de doseamento e não foram encontrados outliers nas observações.

Tabela 3: Estudo de Estabilidade do LOTE A: Teor/Mês

Sumário do Modelo

| S | R ₂ | R ₂ (aj) | R ₂ (pred) |
|----------|----------------|---------------------|-----------------------|
| 0,965083 | 65,74% | 63,10% | 51,72% |

Coefficientes

| Termo | Coef | EP de Coef | Valor-T | Valor-P | VIF |
|-----------|---------|------------|---------|---------|------|
| Constante | 100,260 | 0,432 | 232,30 | 0,000 | |
| Mês | -0,2933 | 0,0587 | -4,99 | 0,000 | 1,00 |

Equação de Regressão

$$\text{Resposta} = 100,260 - 0,2933 \text{ Mês}$$

Estimação da Validade do Produto

Limite inferior de espec = 90 Limite superior de espec = 110

Validade do produto = período em que você pode ter 95% de confiança que, no mínimo, 50% da resposta estará dentro dos limites de espec

Validade do produto = 26,0938

Estudo de Estabilidade: LOTE B versus Mês
Sumário do Modelo

| S | R ₂ | R ₂ (aj) | R ₂ (pred) |
|----------|----------------|---------------------|-----------------------|
| 0,790479 | 71,43% | 68,57% | 63,95% |

Coefficientes

| Termo | Coef | EP de Coef | Valor-T | Valor-P | VIF |
|-----------|---------|------------|---------|---------|------|
| Constante | 99,300 | 0,354 | 280,89 | 0,000 | |
| MÊS 1 | -0,2571 | 0,0514 | -5,00 | 0,001 | 1,00 |

Equação de Regressão

$$\text{RESPOSTA} = 99,300 - 0,2571 \text{ MÊS 1}$$

Estimação da Validade do Produto

Limite inferior de espec = 90 Limite superior de espec = 110

Validade do produto = período em que você pode ter 95% de confiança que, no mínimo, 50% da resposta estará dentro dos limites de espec

Validade do produto = 26,4950

Fonte: Próprio autor, 2021.

A análise de variância apresenta os termos utilizados para calcular o valor-p, a partir do qual é possível realizar a tomada de decisão sobre a significância de um termo ou modelo em um teste de hipóteses. Como o valor-p para o fator “Mês” é superior ao nível de significância (α) de 0,05, é considerada a hipótese nula como verdadeira, ou seja, não é significativa para o modelo, não apresentando evidência de influência no teor de ativo do produto.

O sumário do modelo apresenta valores para avaliação do modelo em relação à resposta, ajuste aos dados e outros modelos, como o desvio padrão (S), R^2 .

O modelo apresentou um valor de desvio padrão, adequado para o método analítico utilizado. Avaliando o valor de R^2 , é possível observar que houve variabilidade dos resultados com relação a linha de regressão ajustada. Desta forma, a partir da equação de regressão “Doseamento = 100,260 - 0,2933 Mês” para o lote A e “Doseamento = 99,300 - 0,2571 Mês”, é possível estimar um prazo de validade para o produto, visto que o decaimento do ativo em função do tempo é estatisticamente significativo. A equação está representada graficamente nas figuras 1 e 2.

A estimativa da validade do produto é realizada pelo software com base em duas condições:

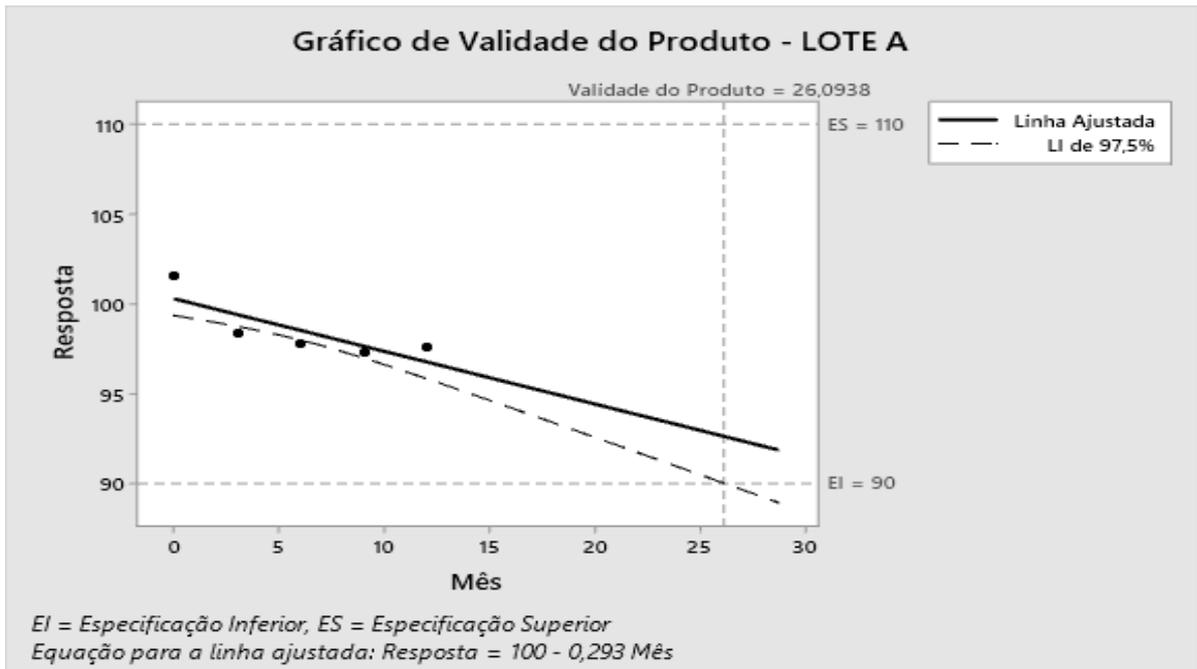
- a) determinar se resposta média está estatisticamente dentro dos limites de especificação da metodologia;
- b) determinar se a resposta média se altera em uma taxa estatisticamente significativa em relação ao tempo.

A partir da avaliação dessas condições, existem os seguintes resultados possíveis:

A resposta média aumenta com o tempo, dessa forma o prazo de validade é calculado em relação ao limite de especificação superior.

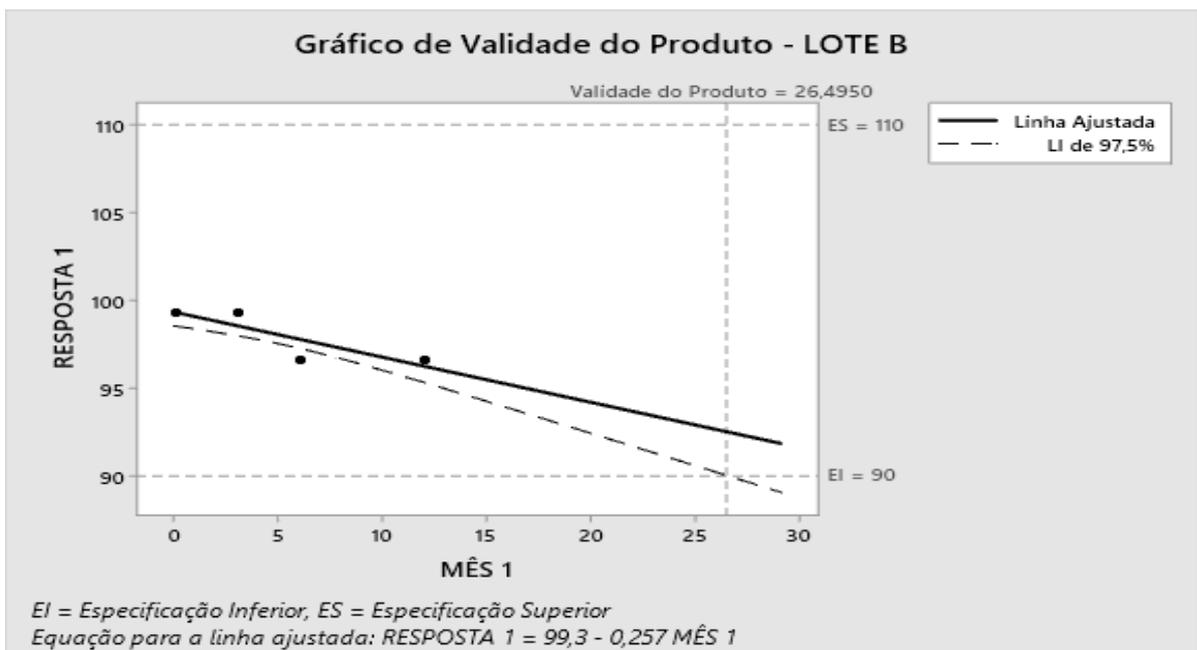
A resposta média diminui com o tempo dessa forma o prazo de validade é calculado em relação ao limite de especificação inferior.

Figura 1 - Gráfico da validade de Doseamento para o Estudo de Estabilidade (Teor x Mês) Lote A



Fonte: Próprio autor, 2021

Figura 2 - Gráfico da validade de Doseamento para o Estudo de Estabilidade (Teor x Mês) Lote B



Fonte: Próprio autor, 2021.

Conforme avaliado nas figuras 1 e 2, a variação da resposta média é estatisticamente significativa para determinação do prazo de validade, portanto o produto levaria um tempo superior ao peticionado para obter resultados insatisfatórios.

Em seguida aplicou-se o teste t, com 95% de confiança para verificar se os dois lotes se comportam de maneira semelhantes frente as análises de dureza, dissolução, doseamento e substâncias relacionadas (guanina e impurezas inespecíficas). Abaixo segue o p-valor de cada uma das análises comparada entre os lotes, obtidos através do software Minitab® 2019.

Tabela 4: Teste t com 95% de confiança entre os lotes A e B

| Análise | Valor-p |
|-------------------------|---------|
| Dureza | 0,920 |
| Dissolução | 0,918 |
| Doseamento | 0,136 |
| Guanina | 0,332 |
| Impurezas inespecíficas | 0,197 |

Fonte: Próprio autor, 2021.

Observa-se que o valor-p para ambas as análises são maiores do que os nível de significância de 0,05. Nenhuma das diferenças entre os grupos é estatisticamente significativa, portanto, não há evidências estatísticas suficientes para dizer que os lotes se comportam de maneira diferente, assim, pode-se afirmar que o tempo de armazenamento não influencia na qualidade do produto Aciclovir 400 mg comprimido.

Para as análises de determinação de aparência e análises microbiológicas tem-se que os resultados obtidos não apresentam variação, logo não se faz necessário aplicar nenhum teste estatístico. Ainda é possível argumentar que no tempo de 12 meses ambos os lotes mantiveram as análises de aspecto visual e microbiológicas

inalteradas, indicando que o tempo de armazenamento não interfere no aspecto do medicamento e nem favorece o crescimento de micro-organismos.

CONCLUSÃO

Após realizar com êxito as análises pertinentes ao estudo de estabilidade e avaliando os resultados apresentados conclui-se que o tempo de armazenamento entre as etapas produtivas não tem influência estatística significativa. Com base no tratamento estatístico e avaliando a vida útil determinada para cada variável quantitativa testada, verificou-se que dentre as análises a menor estimativa de vida útil para o produto sustenta o prazo de validade proposto.

É possível comprovar que o Lote A e B não possuem diferença estatisticamente significativas para o produto aciclovir 400mg comprimido, demonstrando que o tempo de espera entre as etapas produtivas não interfere nas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas, do fármaco desde que mantido sobre condições de armazenamentos adequada.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: Anvisa, 2004. (Séries temáticas, n. 1). Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+dade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697version=1.2&download=true>>. Acesso em: 08 maio 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 234, 8 dez. 2015a. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/%281%29RDCC-745c-4f6b-aoa6-bd25of2e9892>>. Acesso em: 08 maio 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia n. 04/2015, de 8 de dezembro de 2015. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Brasília: Anvisa, 2015b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília DF, n. 162, p. 64, 22 ago. 2019. Disponível em: <<https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>>. Acesso em: 05 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 318, de 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 216, p. 97, 7 nov. 2019a. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>>. Acesso em: 08 maio 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia n. 28, de 11 de novembro de 2019: guia de estudos de estabilidade. Brasília: Anvisa, 2019b. Disponível em: <http://www.engenews.com.br/GUIA_E_1.PDF.pdf>. Acesso em: 08 maio 2021.

BAR, R. Statistical evaluation of stability data: Criteria for change-over-time and data variability. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Bethesda, 2003.

BOX, G. E. P.; JENKINS, G. M.; REINSEL, G. C.; LJUNG, G. M. Time Series Analysis: Forecasting and Control. 5. ed. New Jersey: editora Wiley, 2016.

CHOW, S. C.; SHAO, J. Test for batch-to-batch variations in stability analysis. Statistics in Medicine, Chichester, v. 8, n. 7, 1989.

CHOW, S. C. Statistical Design and Analysis of stability Study. Duhan: Chapman and Hall, 2007.

FERRAZ, M. S. S. Estudo teórico da relação ensaios de degradação forçada e estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos. 2016. 49 f. Monografia (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstreampdf>>. Acesso em: 08 maio 2021.

FIGUEIRA, M.M.C, Identificação de Outliers, MILLENIUM nº12 - Outubro de 1998.

ICH - INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q1E Evaluation of Stability Data (Rockville, MD. 2004).

LEE, H.Y.; WU, P.C.; LEE, Y.J. Stab: an R package for drug stability data analysis.

Computer methods and Programs in Biomedicine, Kaohsiung City,2010.

MEIRELLES, L. M. A. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 11, n. 4, p. 6-26, 2014. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/30909/18132>>. Acesso em: 08 maio 2021.

MELO, L. As cem empresas que mais investiram em pesquisa em 2013. Revista Exame. Edição 1036, n.º 4, 2013. Disponível em: <<https://exame.com/negocios/as-cem-empresas-que-mais-investiram-em-p-d-em-2013/>>. Acesso em: 06 abr. 2021.

Minitab Inc. Minitab Statistical Software, Release 19 for Windows, State College, Pensilvania, 2014.

NORWOOD, T. E. Statistical analysis of pharmaceutical stability data. Drug Development and Industrial Pharmacy, New Jersey, v. 12, n. 4, 1986.

SINDUSFARMA. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos. Indicadores econômicos: Mercado de Medicamentos Genéricos. São Paulo, 2021. Disponível em: <<https://sindusfarma.org.br/mercado/indicadores-economicos>>. Acesso em: 05 jan. 2021.

VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado da arte no Brasil e políticas de P&D. Revista Econômica e Gestão, v.6, n.13, maio de 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Stability guidelines. Geneva: WHO, 2018. (WHO Technical Report Series, n. 1010 - Annex 10).