



Evelyn Soares Mendes

ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO FORÇADA: Aplicabilidade e importância no segmento da indústria farmacêutica

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora do
Centro Universitário Presidente
Antônio Carlos, como exigência parcial
para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia

Juiz de Fora
2020

Evelyn Soares Mendes

ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO FORÇADA: Aplicabilidade e importância no segmento da indústria farmacêutica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Edilene Bolutari Baptista

Juiz de Fora
2020

Evelyn Soares Mendes

ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO FORÇADA: Aplicabilidade e importância no segmento da indústria farmacêutica

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Edilene Bolutari Baptista

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO FORÇADA: APLICABILIDADE E IMPORTÂNCIA NO SEGMENTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA FORCED DEGRADATION STUDIES: APPLICABILITY AND IMPORTANCE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY SEGMENT

EVELYN SOARES MENDES ¹, EDILENE BOLUTARI BAPTISTA ²

Resumo

Introdução: A submissão de insumos farmacêuticos a ensaios de degradação forçada tem por objetivo avaliar a formação de produtos de degradação, auxiliando na caracterização química e elucidação dos mesmos. As condições implicadas para o estudo são severas e podem prever substâncias que talvez não estivessem presentes nos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração. Os guias e legislações disponíveis fornecem orientações para a execução dos testes, mas não se tem protocolos bem definidos para os estudos. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi elucidar sobre a degradação forçada de fármacos, relatando sua aplicabilidade e importância dentro dos diferentes segmentos da indústria farmacêutica. **Métodos:** Esta pesquisa referiu-se a um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Elsevier e Google Scholar. Foram selecionados trabalhos da literatura inglesa e portuguesa, em que o principal descritor foi “degradação forçada”. **Revisão de literatura:** A segurança e eficácia dos fármacos pode ser comprometida em razão do surgimento de impurezas ao longo da vida útil do medicamento. Estas impurezas podem ser estudadas e avaliadas, tendo seus limites estabelecidos. O conhecimento da estabilidade de um fármaco é importante para garantir que os insumos atendam aos padrões de qualidade exigidos, sendo seguros para o consumidor. **Considerações finais:** O estudo de degradação forçada em fármacos realizado pelas indústrias farmacêuticas possui diversas aplicações. A tecnologia empregada para execução dos testes tem favorecido a elaboração de medicamentos cada vez mais seguros e eficazes.

Descritores: degradação forçada. testes de estresse. degradação de insumos farmacêuticos.

Abstract

Introduction: The submission of pharmaceutical inputs to forced degradation tests aims to evaluate the formation of degradation products, assisting in their chemical characterization and elucidation. The conditions involved in the study are severe and may predict substances that may not have been present in the long-term, accelerated stability studies. The available guides and legislation provide guidance for performing the tests, but there are no well-defined protocols for the studies. **Objective:** The objective of this study was to elucidate the forced degradation of drugs, reporting its

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Professora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorado

applicability and importance within the different segments of the pharmaceutical industry. **Methods:** This research referred to a study of bibliographic review and critical analysis of works searched electronically through the Elsevier and Google Scholar database. English and Portuguese literature works were selected, in which the main descriptor was “forced degradation”. **Literature review:** The safety and efficacy of drugs can be compromised due to the appearance of impurities throughout the drug's useful life. These impurities can be studied and evaluated, with their limits established. Knowledge of the stability of a drug is important to ensure that the inputs meet the required quality standards, being safe for the consumer. **Final considerations:** The study of forced degradation in drugs carried out by the pharmaceutical industries has several applications. The technology used to perform the tests has favored the development of increasingly safe and effective drugs.

Keywords: forced degradation. stress tests. degradation of pharmaceutical inputs.

INTRODUÇÃO

O estudo de degradação forçada é uma ferramenta utilizada para se esclarecer os possíveis produtos de degradação formados em insumos farmacêuticos ativos ou produtos acabados. Estes são submetidos a condições de estresse severas, para que o mecanismo de formação destes produtos seja mais facilmente esclarecido, auxiliando na sua caracterização, assim como na elucidação de sua estrutura química. É considerável que tal estudo faça parte do desenvolvimento das formulações farmacêuticas, com a finalidade de desenvolver métodos indicativos de estabilidade, para a obtenção do perfil de degradação do insumo farmacêutico ativo (IFA) ou produto acabado e constatação da estabilidade do insumo farmacêutico.¹

Os estudos de estabilidade possuem por finalidade estabelecer uma avaliação completa do comportamento de um medicamento ou insumo farmacêutico, ao longo de seu prazo de validade, mediante circunstâncias de estresse provocado por condições ambientais naturais, como luz, temperatura e umidade. Os fármacos podem se comportar de diversas maneiras diante de tais condições, que por sinal, podem afetar suas características físico-químicas e farmacológicas, podendo gerar uma diminuição significativa de sua eficácia terapêutica. Além disso, compostos tóxicos podem ser gerados sob estas influências, implicando em sua segurança. As embalagens exercem um grande impacto na manutenção da estabilidade de um produto, em conjunto com as condições de armazenamento que, devem ser adequadas para cada formulação, tendo como objetivo garantir a qualidade, a eficácia e segurança dos medicamentos.²

O perfil de degradação nos estudos de degradação forçada e nos estudos de estabilidade, através do estudo de longa duração, não são necessariamente similares, já que as condições implicadas para a degradação forçada são muito mais severas. As condições de estabilidade simulam condições reais de degradação, contudo, não é capaz de demonstrar todos os possíveis produtos de degradação que podem decorrer do estresse do insumo farmacêutico. É possível que muitas das impurezas decorrentes da degradação forçada não estejam presentes nas condições de estudos de estabilidade, mas, as impurezas advindas do estudo de estabilidade, podem ser previamente detectadas através do perfil de degradação forçada.¹

A não existência de um protocolo bem definido para os estudos de degradação forçada, pode impactar na execução das pesquisas, visto que as legislações e guias propostos para tal conteúdo não são capazes de fornecer detalhadamente a execução dos procedimentos. No entanto, é primordial seguir as diretrizes destas legislações para um melhor proceder dos estudos, a julgar que o conhecimento, quantificação e qualificação das impurezas detectadas serão importantes para determinar seus limites a fim de garantir a qualidade e segurança do medicamento.³

Para promover a degradação forçada, O insumo farmacêutico ativo ou produto acabado é submetido a condições de estresse que envolvem exposição a luz temperatura, calor, umidade, hidrolise ácida e básica, oxidação, entre outros. Os estudos de degradação forçada devem ser realizados em pelo menos um lote do produto, em todas as concentrações do medicamento, podendo ser feito com a formulação, com o placebo, e com o insumo farmacêutico ativo para fins de comparação. Os resultados encontrados durante o estudo de estabilidade irão determinar a necessidade de identificação, qualificação e notificação dos produtos de degradação.⁴

O objetivo deste trabalho foi elucidar sobre a degradação forçada de fármacos, relatando sua aplicabilidade e importância dentro dos diferentes segmentos da indústria farmacêutica.

MÉTODOS

Esta pesquisa referiu-se a um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Elsevier e

Google Scholar. Foram selecionados trabalhos da literatura inglesa e portuguesa, em que o principal descritor foi “degradação forçada”.

REVISÃO DE LITERATURA

É de suma importância que os medicamentos comercializados no mercado sejam seguros para seus usuários, sobretudo, no que tange a presença de impurezas. Para isso, os órgãos fiscalizadores estabelecem decretos, normas e resoluções, com o intuito de resguardar a saúde do consumidor. Podemos presumir que a degradação forçada é uma maneira de conhecer a estabilidade de um fármaco, proporcionando uma melhor compreensão do comportamento químico do insumo farmacêutico ativo. As indústrias farmacêuticas devem realizar estes estudos e apresentá-los com a finalidade de registrar e renovar registros de seus produtos.⁵

Para que uma formulação seja considerada estável, suas características devem ser mantidas, dentro de limites especificados, do momento de sua fabricação até a expiração do seu prazo de validade. A observação da formação dos produtos de degradação produz meios para a avaliação de eficácia, segurança e qualidade dos fármacos. O teste de estresse, pode fornecer subsídios para o desenvolvimento de novas formulações, com premissa de que conhecendo a estabilidade do insumo, fica mais fácil assegurar sua qualidade.⁶

Estudo de degradação forçada no desenvolvimento de novas formulações.

Os estudos de degradação forçada são realizados nas indústrias farmacêuticas por profissionais atuantes nas áreas de desenvolvimento e formulação, com a finalidade de compreender as interações entre o insumo farmacêutico ativo (IFA) e os excipientes. O programa *Zeneth* é um *software* preditivo para degradação forçada, desenvolvido para facilitar a determinação das estruturas dos produtos de degradação que poderão ser formados durante o teste de estresse, auxiliando os químicos analíticos a prever a formação dos produtos antes de realizar os experimentos. Tal ferramenta representa um aumento na produtividade e economia de tempo do setor de pesquisa e desenvolvimento.⁷

O desenvolvimento de ferramentas tecnológicas de pesquisa no âmbito farmacêutico tem proporcionado um aumento no número de moléculas ativas evidenciadas. Uma estratégia para a otimização e diminuição dos custos relacionados

ao desenvolvimento de uma fórmula farmacêutica, é promover os estudos de degradação forçada de uma forma automatizada.⁸

Symyx Technologies Automated Forced é um sistema de degradação automatizado, que acopla *software* a instrumentos analíticos para promover a degradação de um determinado produto que se deseja estudar, permitindo a elucidação das impurezas formadas, sua quantidade, sua solubilidade, contribuindo desta forma para traçar um perfil de solubilidade e estabilidade, em que será possível prever quais são as melhores condições a serem estabelecidas para que o produto seja estável. Isso tudo poderá ser realizado durante a fase de desenvolvimento do produto.⁸

As vacinas são produtos biológicos muito sensíveis. Manter a integridade da formulação é primordial para que o efeito farmacológico seja alcançado. Levando em consideração todo estresse produzido durante seu transporte, em que a exposição a condições naturais do ambiente pode trazer grandes malefícios para o produto, realizar os estudos de degradação forçada pode auxiliar na identificação das condições ideais de armazenamento, transporte e também na escolha correta de estabilizadores.⁹

Importância da realização de estudos de degradação na fase pré-clínica do desenvolvimento de fármacos: abordagem toxicológica.

A presença de impurezas sempre deve ser considerada como um risco em produtos farmacêuticos, principalmente se estas impurezas são genotóxicas. Muitas vezes é impossível excluir tais impurezas dos produtos, mas alguns comitês internacionais orientam sobre os limites e os níveis de exposição aceitáveis, estabelecendo maneiras para avaliar e controlar o surgimento destas impurezas considerando o benefício do fármaco em questão.¹⁰

Em estudos realizados com o fármaco Mirabegron, em que o mesmo foi submetido a testes de degradação forçada, envolvendo hidrólise, fotólise, oxidação e degradação térmica, foi demonstrado que a droga se manteve estável durante o estresse fotolítico e térmico, mas apresentou produtos de degradação durante o estresse hidrolítico e oxidativo. Os produtos de degradação foram identificados e caracterizados. Um *software* foi utilizado para prever a toxicidade da droga e dos produtos de degradação, revelando que ambos apresentam valores de probabilidade

para carcinogenicidade, e alguns degradantes apresentaram probabilidade de mutagenicidade de Ames.¹¹

Ao identificar os produtos de degradação de um fármaco, é importante conhecer a sua estrutura, suas propriedades físico-químicas e também presumir a toxicidade. O fármaco ivabradina foi submetido a testes de estresse, com o propósito de esclarecer os seus possíveis produtos de degradação. Os dados de estabilidade a respeito desta droga são escassos e não há impurezas publicadas oficialmente em farmacopeias. Em vista disso, submeter o fármaco a estas condições foi interessante para fornecer um maior entendimento sobre a droga. As condições de estresse empregadas foram a degradação térmica, a hidrólise ácida e alcalina, degradação oxidativa e degradação fotolítica. Cálculos de propriedades farmacológicas e toxicológicas foram realizadas para seis produtos de degradação, e não foram identificados efeitos mutagênicos.¹²

Aplicação dos testes de degradação forçada em fármacos

A aplicação dos testes de degradação forçada permite a compreensão a respeito das vias e dos produtos de degradação de um fármaco. Alguns guias de agências regulatórias promovem diretrizes e condições gerais para a realização do estudo, por exemplo, as diretrizes fornecidas pelo ICH, que são adotadas por vários países e autoridades reguladoras a fim de traçar o perfil de impurezas e confirmar sua segurança. Os insumos serão expostos a condições extremas de pH, fotólise, oxidação e temperatura. Em grande parte dos casos, procura-se promover uma degradação de pelo menos 20 % da substância e o principal método utilizado para avaliar o estresse é a cromatografia líquida.¹³

A Gliquidona, fármaco antidiabético da classe das sulfonilureias, foi submetida a testes de degradação forçada de acordo com as diretrizes preconizadas pelo ICH. As hidrólises ácida e básica foram promovidas com ácido clorídrico etanólico e hidróxido de sódio etanólico, respectivamente nas concentrações de 1M, 2M, 3M e 4M. A água bidestilada foi o solvente utilizado para hidrólise neutra. Para a degradação oxidativa foi utilizado o peróxido de hidrogênio 30% (v/v). Um forno com temperatura de 40 °C a 80 °C foi utilizado para a degradação térmica. Foram constatados três produtos de degradação, e as suas estruturas foram confirmadas por

técnicas de LC-MS (cromatografia líquida com espectrômetro de massas) e espectroscopia na região do infravermelho.¹⁴

O desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade tem o propósito de quantificar a substância ativa, mesmo em presença de outras impurezas. Uma formulação contendo tramadol e aceclofenaco, foi submetida a testes de degradação forçada para tornar possível desenvolvimento de um método indicativo de estabilidade. Para o estresse hidrolítico, foram utilizadas solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 M e solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1 M. A degradação oxidativa ocorreu na presença de peróxido de hidrogênio 5% (v/v). O fármaco foi exposto a temperatura 80 °C, em forno, para a promoção da degradação térmica. A degradação fotolítica foi realizada expondo a amostra a luz solar por 72 horas. Produtos de degradação foram identificados em todas as condições de estresse e o método se mostrou específico para a quantificação dos analitos mesmo em presença dos produtos de degradação.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do perfil de degradação de insumos farmacêuticos é exercida nas indústrias farmacêutica com múltiplos propósitos. Os estudos de degradação forçada são utilizados para desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade, para avaliação de toxicidade e estabilidade. Quando realizados previamente, podem contribuir para o desenvolvimento de novas formulações, já que tais estudos auxiliam na previsão das possíveis interações que podem ocorrer entre o insumo e excipiente, e também nas pesquisas em relação às melhores formas de transporte e armazenamento. Não há protocolos que estabelecem um padrão a ser seguido para os testes de estresse, portanto, as condições empregadas podem variar de acordo com o fármaco ou insumo a ser estudado. O desenvolvimento de novas tecnologias colabora para que as indústrias farmacêuticas realizem os estudos de degradação forçada em um número maior de moléculas, otimizando tempo e mão de obra, e favorecendo o desenvolvimento de fármacos mais seguros e eficazes para o consumidor.

REFERÊNCIAS

- 1- Brasil. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Brasília: ANVISA; 2015.
- 2- Brasil. Guia de Estudos de Estabilidade. Brasília: ANVISA; 2015.
- 3- Costa GN, Viana GM, Lima UF, Cabral LM. Diretrizes para elaboração de um protocolo e relatório de estudo de degradação forçada de medicamentos de acordo com a RDC 53/2015. *Infarma ciências farmacêuticas*.2018;30(3):194-202.
- 4- Brasil. Resolução de diretoria colegiada - RDC nº 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*. Brasília (DF); 2015 Dez 7.
- 5- Alcântara FC, Rescia VC, Santos MA, Valduga CJ. Testes de degradação forçada para fármacos e medicamentos. *RPIF*. 2013;5(1):38-48.
- 6- Silva KER, Alves LDS, Soares MFR, Passos RCS, Faria AR, Rolim Neto PJ. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada*.2009;30(2):1-8.
- 7- Parenty ADC, Button WG, Ott MA. An expert system to predict the forced degradation of organic molecules. *Molecular Pharmaceutics*.2013;10:2962-74.
- 8- Carlson E, Chandler W, Galdo I, Kudla T, Ta C. Automated integrated forced degradation and drug-excipient compatibility studies. *JALA*.2005;10:374-80.
- 9- Hasija M, Li L, Rahman N, Ausar SF. Forced degradation studies: an essential tool for the formulation development of vaccines. *Dovepress*.2013;3:11-33.
- 10-Kram DJ, McGovern T. Toxicological overview of impurities in pharmaceutical products. *Elsevier*.2007;38-42.
- 11-Kalariya PD, Sharma M, Garg P, Thota JR, Ragampeta S, Talluri MVNK. Characterization of stress degradation products of mirabegron using UPLC-QTOF-MS/MS and in silico toxicity predictions of its degradation products. *RSC*.2015;31024-38.
- 12-Pikul P, Jamrógiewicz M, Nowakowska J, Hewelt-Belka W, Ciura K. Forced degradation studies of ivabradine and in silico toxicology predictions for its new designated impurities. *Frontiers in Pharmacology*.2016;7:1-12.

- 13-Roge AB, Tarte PS, Kumare MM, Shendarkar GR, Vadvalkar SM. Forced degradation study:an important tool in drug development. APhP.2013;3(4):198-201.
- 14-El-ghobashy MR, Yehia AM, Helmy AH, Youssef NF. Forced degradation of gliquidone and development of validated stability- indicating HPLC and TLC methods. BJPS.2018;54(3):1-10.
- 15-Gousuddin Md, Sengupta P, Chatterjee B, Das SK. Stability-indicating RP-HPLC method for simultaneous quantitation of tramadol and aceclofenac in presence of their major degradation products: method development and validation. Journal of Liquid Chromatography Related Technologies.2017;40:887-93.