

## **ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE**

### **1. FOTOESTABILIDADE**

O teste tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significantes no produto.

São recomendados testes em:

- a) Produto exposto
- b) Produto em sua embalagem primária

Em alguns produtos onde tem sido demonstrado que a embalagem primária é completamente fotoprotetora, tais como: tubos de alumínio ou enlatados; os testes não precisam ser realizados, mediante levantamento bibliográfico, demonstrando que os componentes da formulação não apresentam problemas de fotoestabilidade. Este produto será isento do estudo.

#### **1.1. AS FONTES DE LUZ E CÂMARA DE TESTES**

São descritas duas opções para fontes de luz.

##### **OPÇÃO 1:**

Utilizar uma fonte de luz similar ao padrão de emissão D65/ID65, como uma lâmpada fluorescente artificial combinando emissão visível e UV. D65 é o padrão internacional reconhecido para luz do dia como definido na ISO 10977(1993). ID65 é o equivalente ao padrão de luz indireta de interiores. Para fonte de luz emitindo radiação significativa abaixo de 320nm, deve ser utilizado filtro(s) para eliminar tais radiações.

##### **OPÇÃO 2:**

A amostra deve ser exposta à combinação descrita abaixo:

- a) Lâmpada branca fluorescente fria similar à ISO 10977(1993)
- b) Lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm e 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm.

Para realização dos testes, deve-se manter um controle apropriado da temperatura, a fim de minimizar os efeitos de alterações localizadas deste fator. As amostras devem ser expostas em uma câmara oticamente isolada do ambiente externo com ventilação apropriada e a câmara, por sua vez, deve estar em uma sala com temperatura controlada.

#### **1.2. PROCEDIMENTO**

As amostras devem ser expostas a não menos que 1,2 milhões de lux. hora, integrados a uma energia de ultra-violeta próxima de não menos que 200 watt horas/m<sup>2</sup>.

As amostras devem ser expostas lado a lado utilizando o sistema químico validado actinométrico, assegurando que a exposição foi garantida; ou a uma duração apropriada quando as condições são monitoradas por radiômetros ou luxímetros calibrados.

Se amostras protegidas - por exemplo, em papel alumínio; forem utilizadas como controles para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, estas devem ser colocadas junto com as amostras em teste.

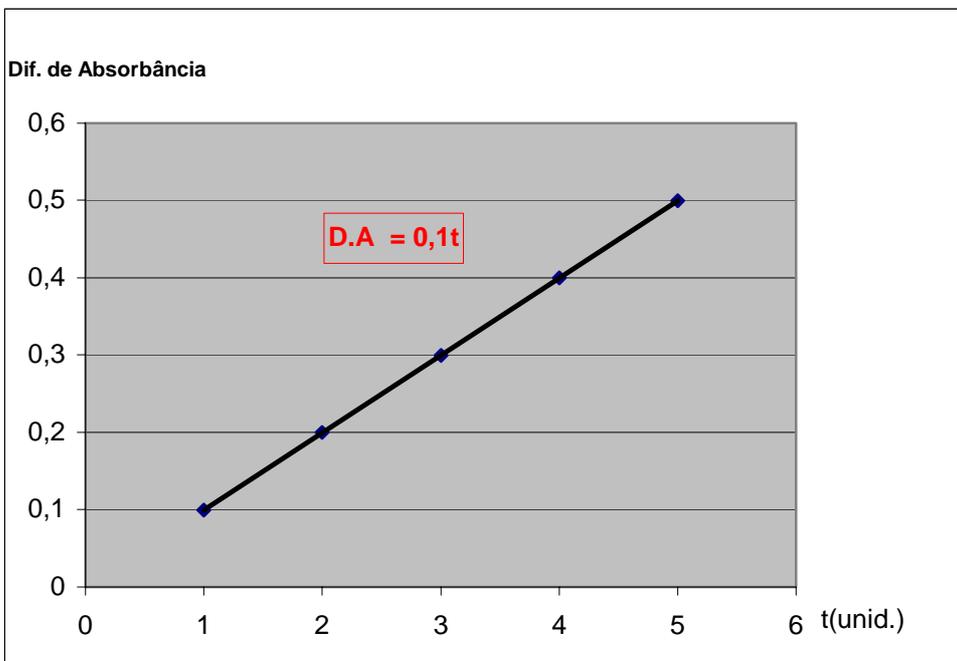
### 1.2.1. SISTEMA ACTINOMÉTRICO

Trata-se de um sistema para monitoramento de exposições próximas à lâmpada fluorescente UV.

OPÇÃO 1:

- Prepare uma solução aquosa de quinino monoclórato dihidratado 2% peso/volume em água (se necessário, dissolva à quente).
- Amostra: Adicione 10ml da solução de quinino em ampolas de 20mL incolor, selada hermeticamente. Prepare um número suficiente de ampolas para execução do teste.
- Controle: Adicione 10ml da solução de quinino em ampolas de 20mL incolor, selada hermeticamente, e embrulhada em papel alumínio. Prepare um número suficiente de ampolas para execução do teste.
- Promova a exposição luminosa das ampolas contendo a amostra e o controle na câmara de testes.
- Em intervalos apropriados de tempo, determine as absorvâncias da amostra ( $A_a$ ) e do controle ( $A_c$ ) a 400 nm em cubeta de quartzo de 1 cm, usando água como branco.
- Determine  $\Delta A = (A_c - A_a)$  para tempos distintos ( $T_1, T_2, T_3, \dots, T_n$ ).
- Trate de forma estatística apropriada os dados obtidos ( $\Delta A$  versus  $T$ ) e estime o tempo de exposição necessário para que se tenha  $\Delta A \geq 0,9$  AU. Este será o tempo de exposição das amostras de fármacos.

Exemplo: Conforme gráfico abaixo, das cinco medidas feitas, estima-se um valor de  $t = 9$  para que se tenha  $\Delta A = 0,9$



#### OPÇÃO 2:

- a) Preencha uma cubeta de quartzo de 1cm com a solução de quinino, citada na opção 1. Tampe a cubeta com tampa apropriada ;
- b) Separadamente preencha uma outra cubeta de quartzo de 1cm, com a mesma solução, tampe-a e embrulhe em papel alumínio para proteger completamente da luz, e use como controle;
- c) Exponha a amostra e o controle à fonte de luz por um número apropriado de horas;
- d) Depois de exposição determinar as absorbâncias da amostra ( $A_a$ ) e do controle ( $A_c$ ) a 400 nm;
- e) Calcule a mudança em absorbância,  $\Delta A = A_c - A_a$ .
- f) Estime o tempo necessário para assegurar um  $\Delta A$  mínimo de 0,5 AU, conforme descrito na opção 1. Este será o tempo de exposição das amostras de fármacos.

#### 1.3. CONSIDERAÇÕES PARA EXECUÇÃO DO TESTE

Os estudos são tratados iniciando com o teste de exposição total do produto e em seguida, se necessário na embalagem primária.

Pode ser apropriado testar certos produtos como infusões líquidas, cremes tópicos, etc. para garantir sua fotoestabilidade em uso. A extensão destes testes depende do uso dos produtos.

Os processos analíticos usados devem ser adequadamente validados.

Os testes devem ser executados, inicialmente em três diferentes lotes do produto e depois, periodicamente ou por alguma modificação relevante no processo de fabricação e/ou alteração de matéria prima, em um lote do produto.

Cuidados devem ser tomados para garantir preservadas as características físicas das amostras sob teste, tais como resfriamento e/ou posicionamento das amostras em recipientes lacrados, propiciando minimizar alterações de estado físico, a citar: sublimação, evaporação ou fusão. Estas ações são tomadas a fim de estabelecer o mínimo de interferência com a irradiação das amostras sob teste.

Possíveis interações entre as amostras e materiais utilizados em sua proteção ou componentes dos recipientes devem sempre ser consideradas e quando não relevantes ao processo, descartadas.

Quando as amostras estão sendo testadas fora da embalagem primária, devem ser posicionadas de maneira a promover o máximo de exposição à fonte de luz.

Se a exposição direta não é adequada, por exemplo: devido oxidar o produto; a amostra deve ser colocada em um recipiente inerte, transparente e protegido adequadamente.

Se houver necessidade de testar o produto nas embalagens primárias, as amostras devem ser colocadas horizontalmente ou transversalmente em relação à fonte de luz, definidas pela maior uniformidade na exposição. Alguns ajustes devem ser necessários, tratando-se de recipientes maiores.

As amostras devem ser expostas pelo tempo necessário conforme potência da fonte de luz utilizada.

#### 1.4. ANÁLISE DAS AMOSTRAS

Ao final do período de exposição, as amostras devem ser examinadas para qualquer alteração das propriedades físicas, em geral: aparência, limpidez ou cor da solução; ou dissolução/desintegração para formas como cápsulas, teor e produtos de degradação, por métodos validados adequadamente para produtos desejados resultantes de processos de degradação fotoquímica.

Tratando-se de pós, as amostras devem utilizar porções representativas nos testes individuais. Para comprimidos, os testes devem ser conduzidos com 20 comprimidos ou cápsulas. Caso tenham sido utilizadas amostras protegidas como controle, as análises devem ser realizadas concomitantemente.

#### 1.5. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Dependendo das alterações obtidas durante os estudos de fotoestabilidade, rótulos ou embalagens especiais devem ser utilizados para evitar a exposição à luz, de maneira a assegurar a estabilidade do produto durante o prazo de validade proposto.