

RELATÓRIO TÉCNICO

Workshop sobre Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos

Braga, G. K.; Takara, L. S.; Hunt, D. G.

CONTEXTO

Há uma preocupação crescente com o armazenamento e transporte adequados de medicamentos, porque armazenar e transportar produtos fora de sua especificação de armazenamento pode potencialmente afetar a estabilidade, qualidade, eficácia e segurança desses produtos.

Na tentativa de regular a cadeia de suprimentos, determinadas legislações sanitárias nacionais e normativas internacionais têm sido publicadas e atualizadas nos últimos anos. No Brasil, devido às preocupações trazidas por diversos stakeholders da cadeia farmacêutica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a Consulta Pública nº 1.077, em 23 de fevereiro de 2022, com o objetivo de revisar o texto inicial.

O objetivo da Consulta Pública nº 1.077, conforme declarado pela Anvisa, é atualizar a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 430/2020 visando a implementação de uma abordagem baseada em risco para a gestão do armazenamento e transporte de medicamentos, à semelhança do que tem sido delineado por outras agências reguladoras internacionais e pela Farmacopeia dos Estados Unidos (USP). Era intenção da Anvisa determinar um prazo viável para entender as diversas rotas de transporte (considerando que o Brasil é um país continental), realizar uma análise de risco e implementar, controlar e/ou monitorar medicamentos durante o transporte no Brasil (ANVISA, 2022).

Em março de 2022, a USP, o Sindusfarma (Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos) e a Academia Nacional de Ciências Farmacêuticas (ACFB/ANF) realizaram um workshop sobre Boas Práticas de Armazenamento e Transporte. O evento contou com a presença de mais de 800 participantes (incluindo Anvisa, Associações representativas do setor regulado, fabricantes e academia), sendo apresentados: marco regulatório para armazenamento e transporte de medicamentos no Brasil, atualizações sobre riscos e estratégias de mitigação de riscos para processos de armazenamento e transporte de medicamentos e uso da Temperatura Cinética Média (do inglês, MKT – *Mean Kinetic Temperature*) para avaliar excursões. Além disso, foram apresentados dois estudos brasileiros que analisaram o monitoramento de rotas e o uso de MKT no Brasil.

O workshop contou com seis palestras agrupadas em dois sessões (vide Quadro 01). A primeira sessão foi moderada por Luciana S. Takara, Diretora Associada de Assuntos Governamentais e Regulatórios da USP, e deu uma visão geral do armazenamento e transporte de medicamentos e tendências atuais. A sessão teve três apresentações, dois realizadas por membros do Comitê de Especialistas em Embalagem e Distribuição da USP e um pelo *Senior Principal Scientist* da USP.

A segunda sessão foi moderada por Rosana Mastellaro, Diretora Técnico Regulatória e Inovação do Sindusfarma, sendo apresentado um panorama sobre o armazenamento e transporte de medicamentos no Brasil com palestrantes da Anvisa e representantes indicados pelas associações do setor da cadeia de suprimentos farmacêuticos.

Acesse os slides e gravações do workshop [aqui](#).

Tabela 1. Palestras do workshop sobre Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos.

<i>Primeira Sessão</i>	
Armazenamento e Transporte de Medicamentos: Visão Geral e Tendências	
Moderadora: Luciana S. Takara – USP	
Palestra 1 – Esforços da USP na Distribuição: Histórico e o novo Capítulo Geral USP <1079>. Família dos Capítulos Gerais & O que vem a seguir?	Dr. Desmond G. Hunt, US Pharmacoepia
Palestra 2 - Capítulo Geral USP <1079>: Riscos e estratégias de mitigação para o armazenamento e transporte de medicamentos	Dra. Glauca Karime Braga, Qualitaspharma
Palestra 3 - Capítulo Geral USP <1079.2>: Temperatura Cinética Média (MKT) na avaliação de excursões de temperatura durante o armazenamento e transporte de medicamentos	Chris J Anderson, Cardinal Health
<i>Segunda Sessão</i>	
Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos no Brasil	
Modreadora: Rosana Mastellaro – Sindusfarma	
Palestra 4 - Quadro regulatório sobre Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos – RDC 430/2020 e perspectivas futuras	Felipe Augusto Gomes Sales, Gimed/Anvisa
Palestra 5 - Temperatura Cinética Média nas diferentes regiões do Brasil	Dr. Lauro Moretto, ACFB/ANF Dr. Nelson Rafael Matta Vals
Palestra 6 - Estudo brasileiro sobre monitoramento de rotas	Eliéte Carrara, ITA Fria Dr. Nelson Rafael Matta Vals

Abaixo está um resumo de cada apresentação, onde foram destacados conceitos importantes e melhores práticas para armazenamento e transporte de medicamentos.

***Disclaimer:** Os autores organizadores deste relatório técnico estruturaram as informações compartilhadas no evento. A responsabilidade pela exatidão do conteúdo e citações bibliográficas utilizadas nas palestras é exclusiva de cada palestrante.*

Palestra 1 - Esforços da USP na Distribuição: história e a nova família de Capítulos Gerais da USP <1079> & o que vem a seguir?

Palestrante: Dr. Desmond G. Hunt, USP – Senior Principal Scientist

A apresentação abordou os seguintes pontos:

- Como e por que a USP se envolveu no tema armazenamento e distribuição de medicamentos;
- Atividades realizadas pela USP no passado e que apoiam as ações atuais da Organização;
- Capítulos Gerais desenvolvidos pela USP e planejamento para desenvolvimento de futuros Capítulos sobre os tópicos armazenamento e transporte de medicamentos.

Segundo o palestrante, a USP começou a discutir as atividades de armazenamento e distribuição de medicamentos durante a Convenção USP de 1995. Naquele momento, foram levantadas preocupações sobre a distribuição de medicamentos sensíveis à temperatura fora de sua especificação de armazenamento. Assim, foi adotada a Resolução 10, que incentivou a USP a identificar os medicamentos para os quais o armazenamento e o transporte eram de especial preocupação (sensíveis à temperatura). A Resolução 10 também exigiu que fosse feito um trabalho para incluir informações sobre o armazenamento adequado nas monografias de medicamentos da USP, para garantir que a integridade do produto fosse mantida em toda a cadeia de suprimentos.

Estudos realizados entre 1997 a 2000 procuraram entender melhor a variação de temperatura durante o armazenamento e transporte, e como isso poderia impactar a estabilidade dos medicamentos. Além disso, objetivaram entender como evitar tais excursões de temperatura. Os achados desses estudos desencadearam o desenvolvimento do Capítulo Geral <1079> Boas Práticas de Armazenagem e Distribuição (*Good Storage and Distribution Practices*), que se tornou oficial em 2004.

Em 2012, a USP realizou um workshop da USP sobre Cadeia de Suprimentos e, pós-evento, desenvolveu recomendações abrangentes sobre o armazenamento e distribuição adequados para todos os artigos compendiais (ingredientes ativos, excipientes, medicamentos e suplementos alimentares), Capítulo <1083> sobre Boas Práticas de Distribuição (*Good Distribution Practices*). Nesse período, a USP desenvolveu diretrizes sobre boas práticas de importação e exportação de medicamentos, bem como sobre como garantir a segurança e integridade de produtos ao longo da cadeia de suprimentos farmacêutica.

Entretanto, devido ao Drug Quality and Security Act (DQSA), que foi promulgada pelo Congresso dos EUA em novembro de 2013, a USP decidiu não avançar com este Capítulo devido ao potencial conflito e sobreposição com a orientação da US Food and Drug Administration (FDA) que estava prevista para ser desenvolvida em resposta à promulgação da nova lei.

Isso redirecionou o esforço da USP para revisar o <1079>, um Capítulo que fornecia apenas diretrizes gerais, para um novo que incorporou uma abordagem baseada em risco para o armazenamento e o transporte de medicamentos, bem como estratégias de mitigação para ajudar a minimizar certos riscos.

A revisão do <1079> foi o ponto de partida para a USP construir uma família de Capítulos Gerais destinados a abordar diversos aspectos relacionados à distribuição de medicamentos. A Tabela 2 abaixo apresenta a família de Capítulos Gerais <1079 e o status de cada um deles.

Tabela 2. Família de Capítulos Gerais <1079> e o status de cada Capítulo.

Família de Capítulos Gerais USP <1079>		
Vigente	Em publicação no <i>Pharmacopeial Forum</i> para Consulta Pública	Em desenvolvimento
<1079> Risks and Mitigation Strategies for the Storage and Transportation of Finished Drug Products	<1079.3> Monitoring Devices – Time, Temperature and Humidity (antigo <1118> PF 48 (4) July, 2022	<1079.5> Qualification of Shipping Systems
<1079.1> Storage and Transportation of Investigational Drug Products	<1079.4> Qualification of Storage Areas (Temperature Mapping)	<1079.6> Transport Route Profiling Qualification

	PF 48 (5) September, 2022	
<1079.2> Mean Kinetic Temperature in the Evaluation of Temperature Excursions during Storage and Transportation of Drug Products		<1079.7> Information Systems for Distribution – Validation/Verification Studies

O Dr. Hunt encerrou a sua palestra convidando os interessados a participar dos processos de Consulta Pública da USP por meio do envio de comentários para os Capítulos Gerais, publicados no Pharmacopeial Forum, bem como a enviar perguntas via e-mail dgh@usp.org.

Palestra 2 - Capítulo Geral USP <1079>: Riscos e estratégias de mitigação para o armazenamento e transporte de medicamentos

Palestrante: *Dra. Glaucia Karime Braga – Qualitaspharma e Membro do Comitê de Especialistas da USP em Distribuição e Embalagem e Co-Chair do Subcomitê referente ao Capítulo Geral da USP <1079>*

A apresentação abordou os seguintes pontos:

- Visão holística da cadeia de suprimentos farmacêutica;
- Racional utilizado no desenvolvimento do Capítulo Geral <1079>;
- Como os conhecimentos sobre o produto e sobre o processo são pontos de partida para a identificação de riscos;
- Como as categorias de mitigação de risco são elementos de um Sistema de Gestão da Qualidade.

A palestrante ressaltou a visão holística da cadeia de suprimentos farmacêutica, destacando os seguintes fatores:

- A complexidade da cadeia de suprimentos com vários parceiros relativos à essa cadeia de suprimentos (ou seja, diferentes entes que fazem parte dessa cadeia);
- Duas atividades-chave são comuns a todos os parceiros na cadeia de suprimentos: armazenamento e transporte;
- A utilização de diferentes modais de transporte permite a movimentação do produto ao longo da cadeia de suprimentos, do fabricante até o cliente; As cadeias de suprimentos globais podem ter diferentes regulamentações locais e diferentes zonas climáticas, servindo como fatores complicadores;
- Todos os parceiros da cadeia de suprimentos possuem a responsabilidade solidária.

O Capítulo Geral da USP <1079> é um capítulo abrangente e apresenta o pensamento atual da USP sobre armazenamento e transporte de medicamentos. No desenvolvimento deste capítulo, a USP usou o ICH Q9 (Gestão de Risco da Qualidade) como diretriz para sua construção, especificamente as etapas de identificação e redução de riscos. A essência do <1079> é apresentada na Figura 1, que mostra que o conhecimento do produto e do processo são os pontos de partida para a identificação de riscos

O conhecimento do produto inclui, mas não se limita ao seguinte:

- Uso pretendido;

- Condições de armazenamento;
- Perigos potenciais ao meio ambiente e ao pessoal (por exemplo, hormônios, medicamentos citotóxicos e radiofármacos);
- Vulnerabilidade inerente (por exemplo, alto potencial de abuso, drogas de alto valor, roubo de carga de atratividade, falsificação e desvio).

O conhecimento do processo inclui, mas não se limita ao seguinte:

- Conhecimento dos parceiros da cadeia de suprimentos;
- Modais de transporte (aéreo, marítimo, ferroviário, rodoviário ou uma combinação de modais);
- Rotas de transporte;
- Regulamentação nacional e internacional.

Compreender esses fatores ajuda a organização/empresa a identificar seus riscos associados. O mapeamento de processos é uma ferramenta útil para compreensão de um determinado processo e/ou operação (por exemplo, seleção de faixa de transporte ou padrões de carga/descarga de armazéns e veículos).

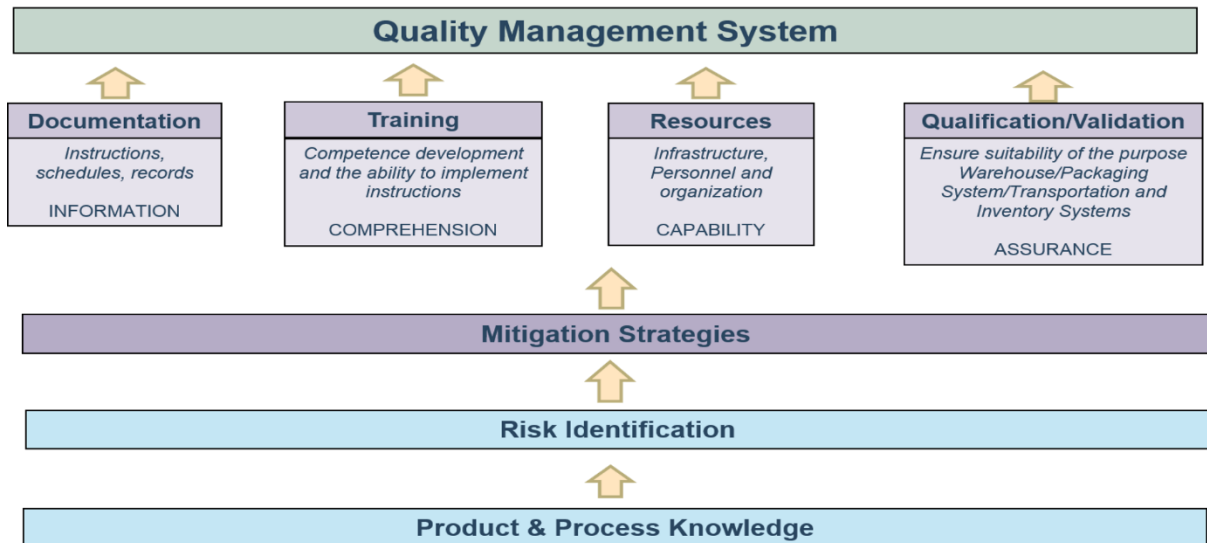
A identificação de riscos é o uso sistemático de informações para identificar fontes potenciais de danos (perigos). As informações podem incluir dados históricos, análises teóricas, opiniões informadas, conhecimento de produtos e processos e as preocupações de stakeholders. A identificação de risco aborda a questão: “O que pode dar errado?”. Já as estratégias de mitigação fazem parte do processo de controle de risco, especificamente redução de risco. A redução de riscos aborda: “O que pode ser feito para reduzir ou eliminar riscos?” Dessa forma, a redução de riscos pode incluir ações tomadas para mitigar a severidade, diminuir a probabilidade de ocorrência, ou para aumentar a detectabilidade.

Uma vez que os riscos foram identificados é possível estabelecer estratégias de mitigação de riscos. Tais estratégias, quando implementadas, fornecerão à organização/empresa autonomia para planejar, implementar, medir e melhorar os seus processos, de acordo com as regulamentações vigentes e com os riscos associados. Geralmente, as estratégias de mitigação se enquadram em uma das quatro categorias, conforme abaixo:

- Documentação (ou seja, fornecer instruções para uma operação ou processo específico, a fim de padronizá-lo e estabelecer consistência);
- Treinamento (ou seja, garantia de competência);
- Recursos (ou seja, fornecer capacitação por meio de infraestrutura e recursos humanos);
- Qualificação e validação (ou seja, garantia de que os recursos e processos são confiáveis, reprodutíveis e robustos).

Além disso, deve-se levar em consideração que essas 4 categorias de mitigação de risco são elementos de um Sistema de Gestão da Qualidade.

Figura 1. Abordagem baseada em risco para um Sistema de Gestão da Qualidade. Fonte: USP GC <1079>.



Diferentes stakeholders percebem os riscos de forma diferente. Mas, independentemente de onde a organização se encaixa na cadeia de suprimentos, os riscos e as ações de mitigação tomadas devem refletir o impacto potencial em toda a cadeia de suprimentos.

Para finalizar, a palestrante destacou que “O Capítulo Geral <1079> traz uma importante ferramenta para as organizações usarem como guia para desenvolver seus processos e terem um sistema de gestão da qualidade de fato baseado em risco”.

Consulte o Capítulo Geral <1079> Riscos e Estratégias de Mitigação para Armazenamento e Transporte de Medicamentos Acabados (*Risks and Mitigation Strategies for the Storage and Transportation of Finished Drug Products*) para encontrar alguns riscos e estratégias de mitigação desses riscos para todos os processos relacionados ao armazenamento e transporte de medicamentos, além de quadro contendo a aplicabilidade de cada estratégia de mitigação para cada ente da cadeia de suprimentos.

Palestra 3 - Capítulo Geral USP <1079.2> Temperatura Cinética Média (MKT) na avaliação de excursões de temperatura durante o armazenamento e transporte de medicamentos.

Palestrante: *Chris Anderson – Cardinal Health e Membro do Comitê de Especialistas da USP em Distribuição e Embalagem e Co-Chair do Subcomitê referente ao Capítulo Geral da USP <1079>*

A apresentação abordou os seguintes pontos:

- Uso do MKT para avaliar excursões de temperatura;
- Definições e limites de excursão para *Controlled Room Temperature* (CRT, 20 °C a 25 °C) e *Controlled Cold Temperature* (CCT, 2 °C a 8 °C);
- Exemplos do uso correto e incorreto do MKT para o tratamento de excursões de temperatura.

O palestrante destacou que, embora todo o esforço deva ser feito para armazenar e distribuir medicamentos dentro da faixa de temperatura indicada na embalagem, excursões de temperatura podem ocorrer. O uso de *Mean Kinetic Temperature* (MKT) na avaliação de uma excursão, conforme recomendado pela USP no Capítulo Geral <1079.2> Temperatura Cinética Média (MKT) na Avaliação de Excursões de Temperatura Durante o Armazenamento e Transporte de Medicamentos (*Mean Kinetic Temperature (MKT) in the Evaluation of Temperature Excursions During Drug Storage and Transport*), permitirá o gerenciamento responsável de excursões.

Assim, faz-se necessário responder as seguintes perguntas: Qual o conceito de MKT? Quais são os limites de excursão permitidos?

MKT (ou Temperatura Cinética Média- TCM) é definido como a única temperatura calculada na qual a quantidade total de degradação durante um determinado período é igual à soma das degradações individuais que ocorreriam em várias temperaturas. É uma maneira de resumir o histórico de tempo de exposição de um produto com uma única temperatura “efetiva” ou “virtual”. Assim, MKT integra a história tempo-temperatura fazendo suposições sobre a cinética da degradação química de um produto.

A USP recomenda o uso do MKT para tratamento de excursões cujos limites estão estabelecidos em <1079.2> e <659> Requisitos de Embalagem e Armazenamento (*Packaging and Storage Requirements*) para produtos armazenados em Controlled Room Temperature (20 °C to 25 °C) e Controlled Cold Temperature (2 °C to 8 °C), conforme apresentado no Tabela 3.

Tabela 3. Limites permitidos de excursão para *Controlled Room Temperature* (CRT) e *Controlled Cold Temperature* (CCT) estabelecidos no Capítulo Geral da USP <659>.

	CRT – Controlled Room Temperature	CCT – Controlled Cold Temperature
Faixa de temperatura para armazenamento (rótulo)	20 °C a 25 °C	2 °C a 8 °C
<i>Mean Kinetic Temperature</i> (MKT)	NMT* 25 °C	NMT 8 °C
Período de tempo para cálculo do MKT	30 dias**	24 h
Faixa de excursão aceitável	15 °C a 30 °C	2 °C a 15 °C
Temperatura máxima	NMT 40 °C	Não menos que 2 °C e não mais que 15 °C
Tempo máximo de excursão	24 h	24 h

*NMT: não mais que, sigla do inglês *Not More Than*

** 30 dias ou o número médio de dias que um produto permanece na posse da organização

Com relação ao cálculo de MKT, o palestrante mencionou a existência de softwares validados e que podem ser utilizados para este cálculo. Ele destacou que o “MKT é diferente de uma média aritmética, sendo o MKT geralmente maior”. Além disso, ele ressaltou que o cálculo de MKT para CRT, a USP recomenda usar a maior e menor temperatura de cada dia, embora possam ser usados todos os dados que disponíveis, já que isso aumenta o grau de confiança e mais exato será seu cálculo. Já para CCT, a USP recomenda usar todos os pontos de temperatura registrados no período de tempo.

Para auxiliar o leitor na compreensão sobre o uso correto e incorreto do MKT, abaixo seguem duas importantes referências sobre o assunto:

- Anderson C, Seevers R, Hunt D. The Use of Mean Kinetic Temperature to Aid Evaluation of Temperature Excursions for Controlled Cold Temperature Drugs: Proper and Improper Application. *Pharm. Forum* 2019;45(5).

- Anderson C, Seevers R, Hunt D. The Use of Mean Kinetic Temperature to Aid Evaluation of Temperature Excursions: Proper and Improper Application. Pharm Forum. 2018; 44(4).

Um outro ponto importante destacado pelo palestrante é sobre produtos congelados: “Para produtos congelados, como vacinas congeladas COVID-19 (-20°C e -70°C), a USP atualmente não recomenda um intervalo de excursão fora do que foi publicado pelos fabricantes. Além disso, a USP atualmente não recomenda o uso do MKT para avaliar quaisquer excursões de vacinas congeladas de COVID-19 ou quaisquer outros produtos congelados, ultracongelados ou criogênicos”.

Por fim, o palestrante fez um alerta: “Não abuse do MKT”, já que é uma ferramenta que pode ser utilizada para avaliar excursões de temperatura em situações pontuais. O MKT não pode ser utilizado para normalizar situações que estejam fora de controle.

Assim, o uso de MKT na avaliação de uma excursão de curto prazo (conforme definido nos Capítulos Gerais <659> e <1079.2>), e o período de tempo usado para calcular o MKT conforme recomendado pela USP, permitirão o gerenciamento responsável das excursões.

Palestra 4 – Quadro regulatório sobre Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de medicamentos, RDC nº 430/2020 e perspectivas futuras.

Palestrante: *Felipe Augusto Gomes Sales, Anvisa*

A apresentação abordou os seguintes pontos:

- O contexto no qual foi publicada a RDC nº 430/2020;
- Os resultados da Consulta Pública nº 1.077/2022;
- As alterações incorporadas na RDC nº 430/2020.

O palestrante da Anvisa informou que o Brasil estava atrasado e precisava alinhar-se às práticas internacionais no que tange à distribuição de medicamentos. Nesse contexto, foi publicada a RDC nº 430/2020, que dispõe sobre Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos, e que possui texto muito similar com o PIC/S (do inglês, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme).

No entanto, muitos stakeholders afetos ao tema, principalmente as Associações representativas da cadeia de suprimentos farmacêutica, solicitaram à Anvisa adequações da norma, tendo em vista os potenciais impactos para sua implementação. Assim, a Anvisa publicou a Consulta Pública (CP) nº 1.077/2022, no sentido de propor alteração da RDC nº 430/2020. Os resultados da referida CP foram apresentados no workshop.

Destaca-se que o tema foi avaliado e deliberado pela Diretoria Colegiada da Anvisa no mesmo dia do evento, resultando na publicação da RDC nº 653/2022, que alterou a RDC nº 430/2022. Conforme o palestrante, a regulamentação sofreu 02 (dois) ajustes pontuais. O primeiro refere-se à alteração do art. 64 da RDC nº 430/2020, havendo inserção de dispositivo sobre análise de risco. O segundo trata-se de ampliação dos prazos dispostos no art. 89, o que fornecerá mais tempo para implementação da normativa, em especial pelos transportadores.

No que tange à avaliação de risco e decisão baseada em fatos, o palestrante frisou sua importância, mas também reconheceu que é necessário tempo para as adequações, o que justificaria as alterações supracitadas na normativa: “A análise de risco é fundamental e é uma questão cultural. Não é da noite para o dia que a logística brasileira vai internalizar

(...) o que é uma análise de risco, como fazê-la, como assimilá-la, como levá-la para o segmento logístico de uma forma mais exequível”.

Além disso, o palestrante declarou que: “o principal ganho dessa atualização é poder utilizar informação técnica, confiável, e que forneça subsídios para a tomada de decisão, seja na escolha de fornecedores de transporte, seja na escolha e aplicação de soluções específicas para produtos com especificidades específicas.”

Por fim, no que tange ao entendimento sobre o uso de MKT, o palestrante manifestou que: “Nenhuma norma brasileira pode obstruir uma evolução tecnológica. Se existe evolução tecnológica, estudos, base científica, tudo isso pode e deve ser aplicado, desde que usado de uma forma complementar, adicional. Não como uma substituição absoluta, pois um estudo feito em um cenário não pode ser espelhado em outro cenário diferente”. Assim, o MKT pode ser entendido como uma ferramenta da qualidade.

Palestra 5 – Temperatura Cinética Média nas diferentes regiões do Brasil

Palestrantes: *Dr. Lauro D. Moretto, Presidente Emérito - Academia de Ciência Farmacêuticas do Brasil (ACFB); e Dr. Nelson R. Matta Vals*

A apresentação abordou os seguintes pontos:

- Histórico sobre estudos de estabilidade e origens de MKT (ou Temperatura Cinética Média, TCM);
- A metodologia e resultados do estudo sobre “Temperatura Cinética Média nas diferentes regiões do Brasil” conduzido pelos palestrantes.

Os palestrantes apresentaram um breve histórico sobre estudos de estabilidade e a aplicação de Temperatura Virtual e MKT (Tabela 4), utilizando dados obtidos de diferentes metodologias e de diferentes cidades e regiões geográficas do Brasil (Tabela 5).

Tabela 4. Resumo do histórico sobre estudos de estabilidade e conceitos de *Mean Kinetic Temperature* (MKT).

Antes de 1967	<ul style="list-style-type: none"> • Não existia regulamentação para estudo de estabilidade de medicamentos • Empresas realizavam estudos de estabilidade com critérios próprios
1967	<ul style="list-style-type: none"> • Apelo das autoridades sanitárias ao Diretor da Organização Mundial da Saúde (OMS) para constituição de grupo de trabalho no sentido de elaborar recomendações e definir critérios internacionais para estudos de estabilidade de fármacos e medicamentos
1969	<ul style="list-style-type: none"> • Publicação da OMS – TRS 418 - <i>Draft Requirements for Good Manufacturing Practices in the Manufacture and Quality Control of Drugs and Pharmaceutical Specialities</i> – WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Twenty-second Report, Technical Report Series No, 418, Geneve, 1969.
1971	<ul style="list-style-type: none"> • Publicação de estudo de Haynes, J.D. (1971) – <i>Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing</i>. J. Pharm. Sci., 60(6): 927-929, 1971. São destacados os seguintes pontos do estudo: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Questiona como poderiam ser realizados estudos de estabilidade com base nas condições climáticas existentes em diferentes países ✓ Propõe utilizar a fórmula de Arrhenius modificada para avaliar a degradação das substâncias químicas em relação à temperatura

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Correlaciona a taxa de degradação com a temperatura e umidade relativa do ar ✓ Estabelece critérios e calcula a Temperatura Virtual de 15 cidades dos Estados Unidos e 15 cidades de outros países, inclusive do Brasil (Rio de Janeiro, Porto Alegre e Salvador)
1985	<ul style="list-style-type: none"> • Publicação de estudo de Grimm W. (1985) – <i>Storage Conditions for Stability Testing – Long Term Tests</i>. Drugs Made in Germany, 28/29: 1-12, 1985/1986. São destacados os seguintes pontos do estudo: O conceito de MKT / TCM é o mesmo de Temperatura Virtual ✓ A TCM foi calculada tomando-se a média das temperaturas médias anuais, obtidas às 7 e às 14 horas de cada dia, em cada mês, e as média das temperaturas máximas nos 4 meses mais quentes do ano ✓ Os valores de TCM médio das cidades de cada zona climática foram reunidos em uma tabela com proposta de padronização de estudos de estabilidade • A OMS utilizou os dados dos estudos de Haynes, J. (1967) e Grimm, W. (1985) para estabelecer zonas climáticas, condições de armazenagem e propor modelo global de estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos.
2007	<ul style="list-style-type: none"> • Publicação de estudo de Bott, R. F., Oliveira, W.P. (2007) <i>Storage Conditions for Stability Testing of Pharmaceuticals in Hot and Humid Regions</i>. Drug Dev. Ind. Pharm., 33:393–401, 2007. ✓ O estudo apresentou cálculo de MKT das 5 regiões geográficas e a média do Brasil, relacionando o número de dias com temperaturas >30°C.

Fonte: Conteúdo extraído dos slides da palestra “Temperatura Cinética Média nas diferentes regiões do Brasil” de autoria de Dr. Lauro D. Moreto e Dr. Nelson R. Matta Vals.

Em seguida, os palestrantes apresentaram os resultados preliminares de seu estudo sobre MKT, destacando que é “um trabalho preliminar de natureza prospectiva e interpretativa, com conceitos e metodologia próprios, elaborado para fins comparativos com dados disponíveis em publicações nacionais e internacionais e que, portanto, não apresenta resultados finais e conclusivos, nem constitui posição de entidades ou empresas às quais os autores desenvolvem ou desenvolveram atividades”.

A metodologia do estudo consistiu na coleta de dados das Estações Automáticas do INMET (Instituto Nacional de Meteorologia), durante 12 meses, em 2020. As medições foram realizadas nas 27 capitais e em Brasília/DF. Nos casos em que os dados não estavam disponíveis, os dados de temperatura foram coletados de outra cidade do mesmo estado. Foram calculadas as Temperaturas Médias (TM) (diária, mensal e anual), MKT e curvas de variação de temperaturas diárias (24 h) (médias mensais e anuais).

Em seus estudos, foi possível demonstrar que MKT das 5 regiões do Brasil apresentam valores menores daqueles obtidos por Bott & Oliveira (2007), conforme quadro abaixo:

Tabela 5. MKT nas 05 regiões do Brasil (Bott & Oliveira;2007 e resultados apresentados por Dr. Nelson Vals & Dr. Lauro Moretto).

Regiões / Brasil	Bott & Oliveira – MKT - °C	Vals & Moretto MKT - °C
Norte	28,07	27,7
Nordeste	28,23	27,4
Centro Oeste	26,24	25,5
Sudeste	24,21	22,8

Sul	22,51	24,1
Média Brasil	27,12	25,9

Como conclusão, os palestrantes comentaram que:

- ✓ As metodologias para cálculo de MKT de cidades e regiões do Brasil foram estabelecidas com critérios subjetivos;
- ✓ Existem disposições estabelecidas com base em dados de MKT, contidas em documento do ICH e da OMS, que apresentam assimetrias em relação aos regulamentos de países de zona climática IV;
- ✓ É necessário que organismo credenciado calcule o MKT do Brasil e de suas regiões geográficas;
- ✓ Valores de MKT oficiais devem ser usadas para suportar a regulamentação das atividades industriais, de armazenamento, de distribuição e comercialização de produtos de saúde no Brasil.

Palestra 6 – Estudo brasileiro sobre monitoramento de rotas

Palestrantes: *Eliéte Carrara, Ita Fria; e Dr. Nelson R. Matta Vals*

A apresentação abordou os seguintes pontos:

- Racional para a seleção das rotas a serem mapeadas;
- A metodologia e resultados do “Estudo brasileira sobre monitoramento de rotas”..

Os palestrantes apresentaram estudo brasileiro sobre monitoramento de rotas, que foi desenvolvido a pedido da Associação Brasileira do Atacado Farmacêutico (Abafarma) e da Associação Brasileira de Distribuição e Logística de Produtos Farmacêuticos (Abradilan). A primeira etapa do estudo consistiu na seleção das rotas a serem monitoradas. Para isso, foi feito um levantamento das temperaturas históricas (em 2018 e 2019) nas cidades em que estavam baseados os Centros de Distribuição (CDs) dos membros das Associações supracitadas. As cidades com as maiores temperaturas foram as selecionadas, resultando em 20 cidades selecionadas, nas 5 regiões do Brasil.

Em seguida, com base em análise de risco, foi feita a seleção de rotas. Os seguintes fatores foram considerados para a seleção de rotas: (i) distância entre CD de origem e última entrega; (ii) tempo de entrega; e (iii) temperatura da cidade da última entrega. Em localidades ou CDs com características análogas, a rota com a maior distância foi selecionada. Assim, foram selecionadas 20 rotas.

O monitoramento da temperatura foi realizado nos meses de janeiro, fevereiro, março, abril, maio, julho, novembro e dezembro de 2020. Conforme explanação dos palestrantes, estes foram os meses com os maiores registros de temperatura pelos dados históricos de medição. Durante a apresentação, foi citado ofício da Anvisa (não informado número e data) que declara que a Agência aceitou estudos de mapeamento de temperatura em meses com registros de temperatura mais elevados, quando esses registros ocorreram fora da estação verão.

Quanto ao conteúdo da embalagem do estudo, foram utilizados 4 flaconetes de soro fisiológico de 10 mL acondicionado em caixa de embarque de papelão ou papel kraft. Foi monitorada a temperatura interna (data-logger anexado ao produto) e externa da embalagem (data-logger anexado ao lado externo da embalagem). A carga para cada rota continha 06 embalagens por veículo e, portanto, 12 registradores de temperatura por veículo. O estudo por rota foi realizado em triplicata.

Destaca-se que todos os aspectos da rotina de distribuição foram respeitados, ou seja, “as embalagens para o estudo foram montadas nas dependências dos distribuidores, de acordo com a realidade/horário e embalagem utilizadas. Além disso, os veículos foram carregados respeitando-se o horário de rotina e o monitoramento foi realizado durante o período que compreende a montagem dessas embalagens e a entrega no ponto de venda, incluindo o *cross docking*”.

A legislação brasileira estabelece 30°C como limite superior de temperatura em armazenagem e transporte de medicamentos, estando o Brasil situado em zona climática IVb. Este critério caracteriza excursão de temperatura os valores superiores a 30°C, sem levar em consideração os conceitos de MKT, inclusive para os produtos que foram desafiados em estudos de estabilidade em isotermas de 30°C e 40°C.

Os autores concluíram que “o monitoramento da temperatura de rotas críticas previsto na RDC nº 430/2020 é factível e onde a temperatura foi superior a 30°C pode demandar uma solução amparada em estudos de estabilidade e cálculos de MKT. Finalmente, também demonstraram que as flutuações de temperatura registradas em 19 rotas são compatíveis com os conceitos de MKT da ICH e OMS, sendo necessário estabelecer limites coerentes para a zona climática IVb”.

Tabela 6. Rotas monitoradas no estudo brasileiro.

Rota	Origem	Destino	MKT °C	Tempo de jornada	Tempo de registro acima 30° C	Registro acima 40° C
1	North Region RO	Nova Brasilândia do Oeste/RO	27.5 °C	5.75 h	0 h	No
2	RJ Metropolitan Region	Itaocara/RJ	22.3 °C	5.75 h	0 h	No
3	Metropolitan Region Vitória/ES	Belford Roxo/RJ	26.3 °C	20.75 h	0 h	No
4	Metropolitan Region Porto Alegre/RS	Itaqui/RS	24.8 °C	3 h	0 h	No
5	Countryside of the State of SP	Brasília DF	25.5 °C	8.25 h	0 h	No
6	Northeast Region AM	Eirunepé/AM	27.7 °C	440 h	110 h	No
7	Midwest Region MS	Porto Murtinho/MS	22.3 °C	12.75 h	1 h	No
8	Metropolitan Region Recife/PE	Petrolina/PE	29 °C	8.50 h	3.75 h	No
9	Metropolitan Region BH/MG	Uberlândia/MG	25.8 °C	21.75 h	1 h	No
10	Southern Region SC	Itaíra/SC	24.3 °C	8.50 h	2 h	No
11	Metropolitan Region Natal/RN	Lucrecia/RN	28.1 °C	10.50 h	2.25 h	No
12	Metropolitan Region Goiânia/GO	Jataí/GO	25.6 °C	24.25 h	0.25 h	No

13	Central-South Region MT	Vila Rica/MT	27 °C	70,50 h	5.50 h	No
14	Palmas/TO Metropolitan Region	Axixá do Tocantins/TO	28.5 °C	40 h	8.50 h	No
15	Teresina/PI Metropolitan Region	Parnain/PI	29.4 °C	9.25 h	2.75 h	No
16	Countryside State of SP	Santa Fe do Sul/SP	27.9 °C	7.25 h	6 h	No
17	Metropolitan Region João Pessoa/PB	Cajazeiras/PB	29.9 °C	25.75 h	9 h	No
18	Metropolitan Region Rio Branco/AC	Cruzeiro do Sul/AC	29 °C	111 h	24.50 h	No
19	East Region BA	Barrier/BA	28.7 °C	9.50 h	4.50 h	No
20	Metropolitan Region Aracaju/SE	San Francisco/SE	30.4 °C	6 h	7.25 h	Yes

Fonte: Os dados foram extraídos da palestra apresentada pela Sra. Eliéte Carrara e Dr. Nelson R. Vals Matta. A cidade de origem não foi apresentada para que não seja possível identificar a empresa cuja rota foi monitorada. A formatação do quadro é dos autores deste relatório.

Por fim, os palestrantes ressaltaram a necessidade de se ampliar a discussão sobre o MKT e sobre a necessidade de união entre todos os elos da cadeia farmacêutica: “compartilhar estudos, divulgar conhecimento, participar das discussões é fundamental para ter o segmento fortalecido”.

Considerações Finais

O workshop reuniu especialistas que apresentaram atualizações relativas à distribuição de medicamentos, como: marco regulatório brasileiro sobre o tema, identificação de riscos e estratégias de mitigação de riscos nos processos de armazenamento e transporte, uso do MKT no monitoramento de rotas e tratamento de excursões de temperatura.

O MKT pode ser usado como mais uma ferramenta de qualidade, quando aliado ao monitoramento das rotas e uma análise de risco robusta (incluindo produtos e processos de distribuição), na avaliação de excursões de temperatura e no gerenciamento de temperatura do produto durante o seu transporte.

Atualmente, os Capítulos <659> e <1079.2> não trazem limites de excursão permitidos para os produtos que são comercializados na faixa de 15 °C a 30 °C (ou seja, zona climática IVb). A necessidade de estabelecimento desses limites de excursão foi identificada pela USP e se encontra em análise pelo seu Comitê de Especialistas em Embalagem e Distribuição.

Considerando que a adequada implementação de boas práticas de distribuição pode fortalecer a cadeia de suprimentos, a USP está planejando desenvolver programas de educação, webinars e outras atividades, a serem aplicadas no Brasil e em outras regiões localizadas em zona climática IVb, em resposta aos insights compartilhados pelos participantes durante o workshop.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Parecer nº 4/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA. Processo nº 25351.933144/2021-28. Assunto: Atualização dos requisitos de Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos baseado em avaliação de risco. Apresenta informações adicionais e justificativas que complementam a Solicitação de Abertura do Processo Administrativo de Regulação. 2022. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6397481/Parecer+Complementar+n%C2%BA+4_2022%2C+de+dispensa+de+AIR.pdf/8942b1c9-f120-4b0c-abf8-52f6ee7f4ae1> Acesso em: 20 jun. 2022 a

ANDERSON, C., SEEVERS, R., HUNT, D. The Use of Mean Kinetic Temperature to Aid Evaluation of Temperature Excursions: Proper and Improper Application. *Pharm Forum*, 44(4). 2018.

ANDERSON, C., SEEVERS, R., HUNT, D. The Use of Mean Kinetic Temperature to Aid Evaluation of Temperature Excursions for Controlled Cold Temperature Drugs: Proper and Improper Application. *Pharm. Forum*, 45(5), 2019.

BOTT, R. F., OLIVEIRA, W.P. (2007) Storage Conditions for Stability Testing of Pharmaceuticals in Hot and Humid Regions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 33:393–401, 2007.

BRASIL, ANVISA. Resolução RDC nº 430, de 8 de outubro de 2020. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Armazenagem e Transporte de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 9 de outubro de 2020.

HAYNES, J.D. (1971) - *Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing*. *J. Pharm. Sci.*, 60(6): 927-929, 1971.

GRIMM W. (1985) *Storage Conditions for Stability Testing – Long Term Tests*. *Drugs Made in Germany*, 28/29: 1-12, 1985/1986.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. TRS 418 - *Draft Requirements for Good Manufacturing Practices in the Manufacture and Quality Control of Drugs and Pharmaceutical Specialities*. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Twenty-second Report, Technical Report Series No, 418, Geneve, 1969.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. USP GC <1079> Risks and Mitigation Strategies for the Storage and Transportation of Finished Drug Products.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. USP GC <1079.2> Mean Kinetic Temperature in the Evaluation of Temperature Excursions during Storage and Transportation of Drug Products.

ANEXO - Perguntas & Respostas

As perguntas abaixo foram respondidas ao vivo pelos palestrantes durante a sessão de Q&A do workshop.

1. O que significam os Capítulos Gerais da USP-NF com numeração acima e abaixo de 1000?

Dr. Desmond Hunt: É uma hierarquia proposta pela USP e que estabelece quais Capítulos são de cumprimento compulsório ou não. Aqueles com numeração abaixo de 1000 são de cumprimento compulsório, enquanto os Capítulos com numeração acima de 1000 são tradicionalmente informativos, guias. Entretanto, os reguladores definem quais Capítulos serão tratados como compulsórios, mesmo que tenham numeração acima de 1000.

2. Como as pessoas podem fazer comentários durante a fase de consulta pública em relação aos novos Capítulos Gerais da USP-NF?

Dr. Desmond Hunt: A primeira forma de se atualizar sobre novos capítulos e monografias da USP é acompanhar o Pharmacopeial Forum, que consiste em uma revista de acesso livre com publicação bimestral. É acompanhando o que está sendo publicado para consulta pública que as partes interessadas podem efetivamente ter sua voz ouvida através de suas contribuições e comentários sobre o texto compendial proposto.

Outra possibilidade de se engajar com a USP é participar dos Painéis e Comitês de Especialistas, para efetivamente escrever os capítulos”.

Dúvidas ou contribuições relacionadas aos assuntos Embalagem e Distribuição podem ser enviadas ao Dr. Desmond Hunt através do email: dgh@usp.org

3. Existe algum guia para direcionar as pontuações de severidade e impacto para a análise de risco na distribuição e no transporte?

Dra. Gláucia K. Braga: Os stakeholders percebem o risco de forma diferente e a análise pode variar conforme essa percepção. Qualquer ferramenta de análise de risco (incluindo o ICH Q9 – Gerenciamento de Risco) tem um componente qualitativo que surge do conhecimento que a equipe e organização possuem. Assim, sugere-se que a empresa faça um *brainstorming* com a sua equipe, de preferência no mesmo dia, para que se estabeleçam e se calibrem os critérios de pontuação de uma ferramenta escolhida para a análise de risco. Com isso, a análise de risco será baseada em informações relevantes e no conhecimento que a organização possui. Por isso, não é adequado seguir a análise de risco já existente em uma organização em uma outra”.

4. Para um produto com temperatura controlada no armazenamento e no transporte, e cujo transporte leva 8 dias, como deve ser feito o cálculo do MKT? A empresa deve levar em consideração o tempo que ficou armazenado ou deve fazer o cálculo do MKT apenas considerando os 8 dias de transporte?

Chris Anderson: O MKT deve ser calculado para os dias que o produto se encontrava em transporte (8 dias), para que se avalie essa etapa. Calcular 30 dias usando dados do armazenamento poderia maquiagem o impacto. Caso as excursões estejam fora dos limites aceitáveis, é necessário abrir CAPA (ação corretiva e preventiva) para que a organização entre em contato com o fabricante e solicite dados de estabilidade que possam dar suporte para a avaliação da excursão.

5. E se o fabricante não fornecer os estudos de estabilidade?

Chris Anderson: A empresa pode alegar que sem essa informação, o produto será descartado, o que impactará o cliente final, uma vez que ficará sem o produto. Cerca de 40% dos fabricantes fornecem dados de estabilidade, se houver adequado monitoramento do produto. Contudo, caso o fabricante não compartilhe os estudos de estabilidade, não há o que fazer.

6. Qual é a perspectiva sobre a adoção do MKT?

Dr. Lauro Moretto: É necessário conhecer o MKT para o Brasil. A USP se dedica aos estudos para zona climática II, sendo necessário que a ANVISA junto com a Farmacopeia Brasileira conduza estudos para a zona climática do Brasil, a IVb. O MKT utilizado pelo ICH foi definido apenas para a zona climática II, sendo urgente a necessidade de estabelecimento de MKT para todas as outras zonas climáticas.*

**NOTA: Os autores organizadores deste relatório técnico destacam que o cálculo do MKT não é exclusivo de uma zona climática, além disso, a USP não se dedica a conduzir estudos para uma zona climática específica. Por fim, a USP esclarece que os Capítulos Gerais <659> e <1079.2> não estabelecem limites permitidos de excursão para os produtos que são comercializados sem controle de temperatura na faixa de 15°C a 30°C, que é a faixa de temperatura de comercialização dos produtos no Brasil, cuja estabilidade foi desafiada para a zona climática IVb. Para entender como a USP irá tratar essa demanda, vide considerações finais.*