

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área de Produção e Controle Farmacêutico

**ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS**

**AMANDA BEATRIZ DE BARROS**

Projeto a ser apresentado como avaliação na disciplina FBF5777- Tópicos Gerais em Fármacos e Medicamentos.

Docentes Responsáveis:

Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço  
Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araujo  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Jeanine Giarolla Vargas

SÃO PAULO  
2019

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
2.1 Objetivo Geral .....	6
2.2 Objetivo Específico .....	6
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>6</b>
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>7</b>
4.1 Histórico .....	7
4.2 Tipos de Estabilidade .....	8
4.2.1 Estabilidade Física .....	8
4.2.2 Estabilidade Química .....	9
4.2.3 Estabilidade Microbiológica .....	10
4.2.4 Estabilidade Terapêutica e Toxicológica.....	11
4.3 Métodos Indicativos de Estabilidade .....	11
4.3.1 Método de Arrhenius .....	11
4.3.2 Método Empírico .....	12
4.3.3 Coeficiente de Temperatura .....	12
4.3.4 Análise Térmica .....	12
4.4 Estudos de Estabilidade de Medicamentos .....	12
4.4.1 Estudos de Estabilidade Acelerado .....	12
4.4.2 Estudos de Estabilidade de Acompanhamento.....	13
4.4.3 Estudos de Estabilidade de Longa Duração .....	13
4.4.4 Estudos de Degradação .....	13
4.5 Legislação .....	14
4.6 Estabilidade Após Comercialização .....	16
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>17</b>

## RESUMO

No controle de qualidade físico químico de medicamentos, a estabilidade de medicamentos é um parâmetro de suma importância, pois garante a conservação das propriedades e características que o medicamento possuía durante o processo de fabricação, mantendo-as durante o prazo de validade e seu uso. Um bom estudo de estabilidade é fundamental, pois pode ocorrer a perda de estabilidade decorrente da degradação química dos componentes, podendo acarretar problemas de estabilidade física ou microbiológica. O objetivo desse trabalho, através da revisão literária é evidenciar a importância da realização dos estudos de estabilidade regulamentados pela resolução RDC 45/2012 (ANVISA). Os estudos de estabilidade são de obrigatoriedade na rotina de produção e controle de qualidade, garantindo que as propriedades e inocuidade dos produtos farmacêuticos sejam preservadas, garantindo a segurança. A estabilidade é um assunto relativamente recente no âmbito da indústria farmacêutica e as agências reguladoras tendem a aumentar as exigências, de modo que os processos e especificações tornem-se mais definidos em detectar e solucionar problemas farmacotécnicos e analíticos, assim, o medicamento terá garantia em condições adequadas de uso.

Palavras-chave: estabilidade, medicamentos, controle físico-químico.

## 1. INTRODUÇÃO

Durante o processo da fabricação, e antes de um medicamento ser comercializado, a indústria deve realizar ensaios em série para aferir a conformidade desse medicamento com as especificações físico-químicas e microbiológicas sob condições compatíveis do local onde o produto será distribuído, e comercializado [1]. É necessário a implementação do controle de qualidade, com a finalidade de regulamentar a variabilidade dos parâmetros durante o processo da produção, pois mudanças ocorreram ao longo do tempo.

No contexto do controle de qualidade de medicamentos, a estabilidade de medicamentos é um parâmetro de suma importância, pois garante a conservação das propriedades e características que o medicamento possuía durante o processo de fabricação, atendendo os limites especificados, e mantendo essas propriedades durante o período de armazenamento (prazo de validade) e seu uso, garantindo a ação terapêutica farmacológica [2]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a estabilidade como a aptidão do produto e insumo farmacêutico de manter a suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade [3].

De maneira geral, a estabilidade é compreendida como a capacidade de uma formulação manter as especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas. Um bom estudo de estabilidade é meta fundamental no que tange o controle e a garantia da qualidade. Outra finalidade é a segurança clínica, intimamente relacionada à estabilidade farmacêutica, em junção com as propostas da farmacovigilância [4,5].

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens [6]. A fim de garantir as propriedades químicas, físicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas do fármaco e da forma farmacêutica dentro

das especificações, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo, são preconizados estudos de estabilidade [4,6].

Para cada forma farmacêutica, por exemplo sólidas (comprimidos, cápsulas, drágeas, granulados), líquidas (xaropes, elixires, suspensões), e semissólidas (géis, pomadas, cremes), há diferentes parâmetros a serem avaliados dentro dos métodos indicativos e estudos de estabilidade, abordando as propriedades organolépticas, velocidade e volume de sedimentação, consistência e viscosidade, polimorfismo, dureza, desintegração e outras, pois durante o processo de fabricação e armazenamento várias reações químicas podem ocorrer e resultar na degradação de princípios ativos e excipientes, como uma alteração na estrutura do princípio ativo pode reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados ou até mesmo não haver efeito, e a formação de produtos tóxicos [4].

A perda de estabilidade em muitos casos é decorrente da degradação química de excipientes e do princípio ativo, quando dos excipientes, pode acarretar problemas de estabilidade física ou microbiológica. As reações mais comuns são as de oxidação e hidrólise, decorrente de oxigênio e umidade presentes na própria atmosfera. Outras formas de degradação ocorrem por reações fotoquímicas, tais como isomerização, ciclização, fragmentação, racemização, além de incompatibilidade com outros componentes da formulação ou embalagem, entre outras, que podem agravar situações em que a atividade do princípio ativo é reduzida ou há formação de produtos de degradação tóxicos [7].

Dentre os métodos mais eficazes para avaliação, a monitorização da estabilidade de medicamentos é imprescindível para a previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do medicamento em seu prazo de validade, além da segurança e a eficácia que podem ser ponderadas através dos estudos de estabilidade, pelo monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem impactar diretamente na perda de atividade terapêutica, e na toxicidade [8].

O estudo para reconhecimento da estabilidade de uma formulação é de suma importância tanto para o profissional, quanto para o usuário. Afinal, o medicamento deve apresentar e manter boa aparência, pois alterações em seu aspecto físico como descoloração ou escurecimento impactam em vários aspectos como insegurança para o

uso, que leva ao impacto comercial. Nesse sentido, este trabalho irá abordar a estabilidade de medicamentos, a qual deve garantir a eficácia do medicamento durante o prazo de validade determinado, garantindo seu efeito terapêutico.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

O presente trabalho tem como objetivo evidenciar a importância da realização do estudo de estabilidade de medicamentos e os danos causados pelo não cumprimento da resolução RDC 45/2012.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos do presente trabalho são:

- Apresentar a importância de conhecer os produtos de degradação;
- A importância do acondicionamento;
- Como é estimado o prazo de validade;
- As condições de acondicionamento;
- Como assegurar que o produto manterá as características originais.

## **3. METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de revisão literária, tendo com eixo central a identificação de estudos que abordaram os estudos de estabilidade de medicamentos. As buscas para os estudos, realizaram-se através das bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PubMed e Science Direct.

As palavras-chave utilizadas foram: estabilidade, medicamentos, e controle físico-químico, e seus equivalentes em inglês e espanhol. Foram selecionados artigos com texto completo e lidos os títulos e resumos, nos idiomas português, inglês e espanhol,

assim como bibliografias. A pergunta gatilho que motivou a revisão dos estudos e que permitiria uma maior aproximação dos pesquisadores com a temática foi: O que existe publicado acerca da temática da estabilidade de medicamentos na literatura. O recorte temporal foi estabelecido para seleção dos estudos, sendo os anos de 2013 a 2019 e os critérios de artigos e foram aqueles que trabalharam a temática, e bibliografias da área de Controle Físico Químico de Qualidade.

## **4. REVISÃO DA LITERATURA**

### **4.1 Histórico**

A descoberta de novos medicamentos como as sulfonamidas e a penicilina, no início do século XX, iniciou estudos e investigações das reações adversas causadas pelos medicamentos. No entanto, somente após alguns acidentes graves, foram que surgiram medidas regulatórias para registro e monitoramento dos medicamentos comercializados [7]. Os acidentes mais conhecidos na história são os óbitos ocasionados devido a presença de dietilenoglicol em xarope de sulfanilamida nos EUA; o uso de cloranfenicol que desencadeou anemia aplásica; além da talidomida, em meados dos anos 60 em que era utilizado por gestantes como antiemético para náuseas que acarretou a focomelia, uma anomalia congênita [9].

Ainda nos anos 60, a Assembléia Mundial em Saúde apresentou a necessidade de ações imediatas perante as reações adversas a medicamentos, levando a criação do projeto piloto de pesquisa da OMS para monitorização internacional de medicamentos, e assim iniciando a prática e conhecimento da farmacovigilância, definida como “ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” pela OMS [10].

Com a ocorrência dos acidentes nos anos 50 e 60 que impulsionaram a instituição da farmacovigilância, foram estabelecidos a partir de então as primeiras alternativas para previsão do prazo de validade de medicamentos. As primeiras metodologias de avaliação da estabilidade adotavam princípios técnicos e científicos sem intervenções de ações regulatórias de autoridades sanitárias [9].

## 4.2 Tipos De Estabilidade

Diversos agentes externos considerados fatores extrínsecos influenciam na estabilidade, tais como o tempo, a umidade, a temperatura, a luz e microrganismos, relacionados às condições de armazenamento, de transporte, além do acondicionamento. Há também os fatores internos, considerados fatores intrínsecos, como reações de degradação, interações com embalagens de acondicionamento, microrganismos acima da especificação em medicamentos não estéreis, erros de formulação, por exemplo separação de emulsão, sedimento compactado em suspensão, insuficiência na dissolução do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e dureza aumentada; e interações entre os componentes [11,12,13]. Considerando esses aspectos a estabilidade pode se subdividir em estabilidade Física, Química, Microbiológica ou Terapêutica e Toxicológica [14].

### 4.2.1 Estabilidade Física

A estabilidade física indica que não houveram mudanças no medicamento durante seu armazenamento, implicando em mudança do aspecto físico, como na cor, no odor e no sabor. A conservação das características físicas está relacionada aos aspectos intrínsecos do fármaco ou forma farmacêutica, podendo haver influência do material de embalagem [15]. Por exemplo, alguns fatores externos podem tornar comprimidos mais friáveis ao decorrer do tempo, uma emulsão pode sofrer coalescência (união de duas ou mais parcelas de uma fase) se submetida a condições ambientais adversas [16].

Quando afetada a estabilidade física, ocorrem adulterações no aspecto (por exemplo mudança na cor), em comprimidos e cápsulas com alteração na dissolução do fármaco, dureza, em suspensões pode ocorrer formação de sedimento que se compacta, além de aparecimento e alteração de cristais em soluções, e no geral a ocorrência de mudanças na forma do fármaco [16,2].

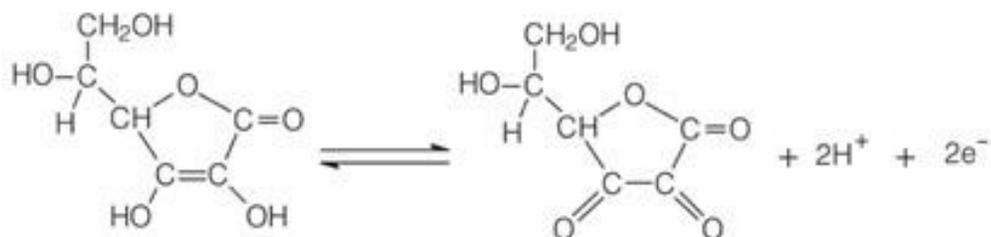
#### 4.2.2 Estabilidade Química

A estabilidade química é definida como a capacidade da formulação em conservar a identidade da molécula do fármaco, sendo o aspecto mais importante da estabilidade farmacêutica, pois determina as incompatibilidades princípio ativo e excipiente na formulação, permitindo determinar condições melhores de armazenamento e acondicionamento compatíveis, além de estar estritamente relacionada as ocorrência de reações de degradação do fármaco [2,16,14].

A reação mais comum que afeta a estabilidade química são as reações de hidrólise, onde há quebra da molécula pela ação da água, em que a água atua como reagente, grupos funcionais como as lactonas, lactamas, ésteres e amidas facilitam essas reações [17]. O pH atua como importante catalisador na hidrólise, o que requer pH ótimo, onde é mínima a hidrólise. Para diminuição da ocorrência de hidrólise é recomendável remover a água (por exemplo substituição por glicerina), utilizar dessecante para proteger da umidade, ao invés de soluções preparar suspensões, e acondicionar em embalagens impermeáveis [16].

Outra reação comum que vem a ocorrer é a reação oxidação em exposição ao oxigênio, ganhando oxigênio ou perdendo hidrogênio, desencadeando uma série de reações em cadeia por radicais livres. Os compostos suscetíveis a oxidação são os alcenos, aldeídos, hidroquinonas, tióis, como por exemplo a reação de degradação da vitamina C de ácido ascórbico a ácido deidroascórbico, como mostra a figura 1 [17,18]. Para diminuir as reações de oxidação é necessário evitar a luminosidade, diminuir o contato com oxigênio, e utilizar antioxidantes e agentes quelantes (por exemplo EDTA, ácido cítrico, sulfitos, tocoferóis, sulfoxilato) [16].

Figura 1: Reação de oxidação do ácido ascórbico ao ácido deidroascórbico



Fonte: Adaptado de WILLS, 1983.

A fotólise, é outro fator interferente, em que a raios UV afetam as ligações químicas fornecendo energia separando elétrons compartilhados entre os dois átomos da ligação, acarretando a formação de radicais livres, além da quebra da molécula podem ocasionar isomerização, levando a outro fator, como a racemização resultando na mistura enantiomericamente pura numa mistura racémica e oticamente inativa, podendo resultar na perda de atividade [17]. Por exemplo, o naproxeno que se apresenta na forma S e requer pH controlado para não ocorrer racemização, outro efeito já mencionado é o efeito teratogênico da talidomida devido a um dos enantiômeros transformado em sua forma ativa [16]. É de suma importância evitar a fotólise e racemização, de maneira a escolher adequadamente o solvente, pH, proteger da luz (acondicionamento em embalagens âmbar) e temperatura controlada [2].

#### 4.2.3 Estabilidade Microbiológica

A perda de ambas estabilidades, química e física, podem ser ocasionadas pela contaminação microbiana, gerando odor, cor e cheiro desagradáveis, além da presença de agentes patogênicos (bactérias e fungos), sendo as formas farmacêuticas mais suscetíveis as preparações líquidas. As principais causas são matérias-primas contaminadas (água, insumos em geral), conservante inadequado ou em concentração inadequada [16]. Para evitar a perda de estabilidade microbiológica é necessário a utilização de matérias-primas dentro dos limites especificados, boa procedência da água, uso adequado de conservantes para formulações não estéreis, além do controle de esterilização [2].

A conservação da formulação contra a contaminação microbiológica pode ser alcançada com Boas Práticas de Fabricação, controle ambiental e emprego racional de agentes conservantes [2]. Os conservantes atuam como adjuvantes mantendo a carga microbiana dentro dos limites recomendados, durante o armazenamento e a qualidade da esterilização nos medicamentos estéreis durante o uso. Em medicamentos de uso externo, geralmente se utiliza álcool benzílico, parabenos, cloreto de benzalcônio, e para uso interno ácido benzoico (0,01%), metilparabenos, entre outros [16].

#### 4.2.4 Estabilidade Terapêutica e Toxicológica

As propriedades terapêuticas e toxicológicas são de suma importância durante o *screening* (ligação de compostos promissores em alvos terapêuticos de interesse) de moléculas potencialmente bioativas. Os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos são importantes para a definição da recomendação terapêutica e posologia, enquanto os aspectos toxicológicos analisam a ação de impurezas e produtos de degradação no organismo [4].

As interações com o material de acondicionamento ocasionam uma comum perda de estabilidade terapêutica e toxicológica, pois alguns frascos como vidros do tipo III e NP (alcalinos), cedem basicidade (OH<sup>-</sup>) e metais (Fe, Mg, Mn) que catalisam reações de oxidação, que podem levar a formação de produtos de degradação [16].

### 4.3 Métodos Indicativos de Estabilidade Farmacêutica

#### 4.3.1 Método de Arrhenius

O Método de Arrhenius é conhecido também como Método de Garret, na qual emprega dados da temperatura e da velocidade da reação em uma equação quantitativa, utilizando no mínimo três diferentes condições de temperaturas superiores ao normal do medicamento, para avaliar o decréscimo da substância ativa [19].

#### 4.3.2 Método Empírico

Consiste em um método simples, utilizado com maior frequência na fase de desenvolvimento de um medicamento por não ser preciso ao determinar o prazo de validade do medicamento. Este método afirma que o aumento a cada 10°C, duplica-se o valor da velocidade da reação [5].

#### 4.3.3 Coeficiente de Temperatura

O método é baseado na equação entre a velocidade de reação em uma determinada temperatura e a velocidade de reação abaixo de 10 °C. O fundamento do método é em um coeficiente de temperatura constante, porém é de conhecimento que a temperatura se altera com o tempo [19].

#### 4.3.4 Análise Térmica

A análise térmica é utilizada com maior frequência durante o desenvolvimento de medicamentos. Na análise térmica a amostra está sujeita ao controle de temperatura, dinâmica ou constante, sendo possível avaliar as propriedades físicas ou químicas medidas em função da temperatura ou tempo [20].

### **4.4 Estudo De Estabilidade De Medicamentos**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (3) prevê ensaios dos estudos de estabilidade para o desenvolvimento de medicamentos, com a finalidade de registro sanitário. Conforme a RDC 45/12 [14], os estudos diferem-se em:

#### 4.4.1 Estudo de Estabilidade Acelerado

Estudo planejado com o objetivo de acelerar uma possível degradação química e/ou mudanças físicas, em condições forçadas de armazenamento. Assim, os dados adquiridos atrelados aos dados provenientes dos estudos de longa duração, podem ser usuais para avaliação de decorrências químicas e físicas prolongadas em condições não

aceleradas, afim de analisar o impacto de exposições curtas em condições fora das estabelecidas do IFA.

#### 4.4.2 Estudo de Estabilidade de Acompanhamento

Estudo realizado para constatar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. O estudo de acompanhamento somente poderá ser se o IFA não sofrer qualquer alteração expressiva após a conclusão do estudo de longa duração. Caso ocorra alguma alteração expressiva no IFA deverá ser realizado um novo conforme RDC 45/12.

#### 4.4.3 Estudo de Estabilidade de Longa Duração

O estudo de estabilidade de longa duração é projetado para averiguação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um IFA após o prazo de validade esperado ou data de reteste. Os resultados desse estudo são empregados para determinar o prazo de validade, além de indicar as condições adequadas de armazenamento. Os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração, ambos devem ser realizados no mínimo, com três lotes.

Quadro 1: Tipos de estudo de estabilidade

Tipos de Estudos (Diretriz)	Principais Objetivos	Principais Finalidades
Acelerado (ANVISA/ ICH/ MERCOSUL )	Determinar prazo de validade provisório e condições de armazenamento	Desenvolvimento do produto; documentação de registro
Longa Duração (ANVISA / ICH/ MERCOSUL)	Comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecida pelo estudo acelerado.	Documentação de registro.
Acompanha-mento (ANVISA/ MERCOSUL)	Verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto.	Garantia de Qualidade / Controle de qualidade

Fonte: Adaptado de LEITE, 2006 [21].

#### 4.4.4 Estudos de degradação

Os estudos de degradação são estudos complementares aos estudos de estabilidade, realizados mediante exposição do medicamento a condições reais de estresse, forçando a redução do teor do ativo e aumentando da quantidade de produtos de degradação. A degradação da amostra é induzida por meio do aumento da temperatura ou umidade, da exposição a condições variáveis de pH, luz intensa e agentes oxidantes ou metálicos. Através do desenvolvimento dos Métodos indicativos de estabilidade é possível identificar e quantificar as impurezas [2,8,21].

Para realização do estudo utilizam-se câmaras climáticas, as quais devem conter os produtos em sua embalagem primária sob as condições especificadas. É relevante a realização de um ensaio controle com o placebo para verificar se a origem dos produtos de degradação é fármaco-dependente ou não [11,21].

A degradação de um fármaco compõe um processo exotérmico, ou seja, um processo que é acompanhado da liberação de calor. O deslocamento, o aparecimento

ou o desaparecimento dos picos endotérmicos ou exotérmicos e a mudança de outros valores entálpicos em curvas térmicas obtidas através de DSC, podem ser indicativos da formação de subprodutos [2].

Os produtos de degradação podem ser identificados mediante o acoplamento de diferentes técnicas. A separação fornecida por um sistema cromatográfico, como o HPLC, combinado a uma técnica quantitativa, sensível e específica, possibilita a detecção de impurezas em misturas complexas, tais como formulações, oferecendo maiores informações sobre a via de degradação [8,21].

Os compêndios oficiais reportam os principais produtos de degradação dos insumos farmacêuticos e os disponibilizam sob a forma de padrões com elevada pureza. Os métodos de análise, mesmo quando farmacopeicos, devem ser validados. E a pureza cromatográfica da amostra deve ser realizada no início e no final do estudo. Dentre as técnicas para detecção e quantificação de tais compostos as mais utilizadas são a cromatografia líquida de alta eficiência, espectrofotometria no ultravioleta-visível, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massa e análise Térmica [11,22].

#### **4.5 Legislação**

A ANVISA é a agência que regulamenta os estudos de estabilidade no Brasil, através da Resolução RDC Nº 45, publicada em 9 de agosto de 2012 [14], que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade, com o objetivo de prever, determinar ou acompanhar seu prazo de validade ou sua data de reteste.

A data de reteste é estabelecida pelo fabricante após o material ser retestado, com base em estudos de estabilidade, para assegurar que o medicamento ainda está adequado para uso, segundo testes indicativos de estabilidade realizados e as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A resolução traz que a data de reteste determina-se de acordo com os parâmetros definidos através do estudo de estabilidade de longa duração.

Tratando-se de estabilidade de medicamentos, a resolução determina que o lote deve apresentar-se homogêneo e dentro dos limites especificados. Um lote pode

corresponder a uma fração definida da produção, quando em produção contínua, podendo ser estimado por uma quantidade fixa ou por uma determinada quantidade produzida em um período de tempo determinado. O lote em escala piloto apresenta-se em escala menor, em que o IFA é equivalente àquele aplicado ao lote da produção industrial.

A ANVISA determina através da RDC 45 que testes sejam realizados afim de comprovação da estabilidade, como o Teste de Degradação Forçada para avaliar a estabilidade sob condições mais severas do que as normalmente empregadas no estudo de estabilidade acelerada. Os testes indicativos de estabilidade, quantitativos para análise de amostras, validados, capazes de detectar ao longo do tempo mudanças nas propriedades de uma substância.

Nos estudos de acompanhamento deve ser inserido protocolos para monitorar as características da estabilidade dos IFAs. O Art. 33 da Resolução considera os três primeiros lotes comerciais da produção para o monitoramento da estabilidade, afim de confirmar a data de reteste ou o prazo de validade. No mínimo um lote por ano deve ser acrescentado ao estudo de acompanhamento para confirmar a estabilidade, exceto se não houver produção de lote no ano decorrente.

#### **4.6. Estabilidade Após Comercialização**

Após fabricação do medicamento é realizada a prova do uso para verificar se durante a utilização do medicamento ou após a primeira dose (abertura da embalagem), ou após reconstituição de suspensões, se mantém as características dentro dos limites. É necessário considerar as condições de uso do medicamento, o tempo de duração do medicamento conforme a posologia indicada [16].

A United States Pharmacopeia considera que formulações manipuladas tardias, produzidas com matérias-primas aprovadas conformes as especificações indicadas, a estabilidade se garante (após abertura da embalagem) no tempo máximo conforme a duração da terapia ou até 30 dias, e para preparações líquidas recomenda-se até 14 dias em temperatura refrigerada de 2 a 8° C [11].

Dependendo da estabilidade de um produto farmacêutico, o fabricante recomenda alguns cuidados específicos para o armazenamento, como conservar a temperatura ambiente, abaixo de 25° C, sob refrigeração, congelar (- 5° C a -20° C), proteger contra a luminosidade e manter em local seco [23]. Embora a degradação química, normalmente, não seja detectada a olho nu, por vezes é intensa e acompanhada por mudanças físicas. Sinais como precipitação e evidência de formação de gás, de origem química ou microbiológica, são os principais indicativos de problemas na estabilidade do produto, além de alterações de cor, odor e na limpidez da solução [16]. Um produto com alterações físicas não deve ser dispensado ou administrado.

O prazo de validade normalmente é expresso em mês e ano, o que significa que o medicamento poderá ser utilizado até o último dia do mês determinado, ou seja, se um produto tem prazo de validade de 03/2019, significa que poderá ser utilizado até o dia 31 de março do ano 2019.3 Quando o medicamento requer reconstituição ou diluição, o fabricante deve informar através da bula o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois do preparo, nas condições de armazenamento determinadas [11,16, 24].

Para que o medicamento mantenha todas as suas características durante o período de uso é necessário manter o medicamento em sua embalagem original, conservar os frascos bem fechados, reduzindo o contato do medicamento com os fatores externos, armazenar em local fresco e arejado, ou refrigerado, quando necessário. Deve-se evitar os armários de banheiro, pois, normalmente, estes ambientes são quentes, úmidos e suscetíveis a contaminação microbiana [5,16].

## **5. CONCLUSÃO**

Os estudos de estabilidade são de obrigatoriedade na rotina de produção, conforme dispões a RDC 45/12, garantindo que a identidade, potência, pureza e inocuidade dos produtos farmacêuticos sejam preservadas durante todo o seu prazo de validade. Os estudos classificados em acelerado, de longa duração e de acompanhamento devem ser realizados de acordo com o país onde o registro foi solicitado. O estudo de estabilidade de acompanhamento é indispensável após

concessão do registro do medicamento, afim de verificar a manutenção das suas características, garantindo a segurança.

A estabilidade é um assunto relativamente recente no âmbito da indústria farmacêutica e as agências reguladoras tendem a aumentar as exigências, de modo que os processos e especificações tornem-se mais definidos, afim de tornar-se mais preciso em detectar e solucionar problemas farmacotécnicos e analíticos até então desconhecidos. Ainda é necessária colaboração para caracterização e síntese de produtos de degradação, desenvolvimento de métodos analíticos indicativos de estabilidade, além de maior esclarecimento em relação à condução e realização destes estudos e sua interpretação. Assim, o medicamento terá garantia em condições adequadas de uso, obtendo a ação terapêutica esperada durante o período previsto.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] WHO. **Internacional Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms**. Anex 5, WHO Technical Report Series. 863, 1996.
- [2] GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3ª ed. São Paulo: **Pharmabooks Livraria e Editora**, 2010.
- [3] BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. **Guia para a realização de estudos de estabilidade**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005. Disponível em: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>. Acessado em 02 abr. 2019.
- [4] ALLEN-JR, L.V. POPOVICH, N.G, ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- [5] CARVALHO, J.P, SANTOS, A.S, DE SÁ, A.S, TEIXEIRA, T.S, NOGUEIRA, M.S. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Fármacos e Medicamentos**. 2005; 34(6):22-27.
- [6] MATHEWS, B.R. **Regulatory aspects of stability testing in Europe**. Drug Dev Ind Pharm. Ansel HC, Popovich NG. 1999; 25:831-56.
- [7] LAPORTE, J.R. TOGNONI, G. **Princípios de epidemiologia del medicamento**. 2ª ed. Barcelona: **Ediciones Científicas y Técnicas S. A**. 1993.
- [8] HUYNH-BA, K. **Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development**. 1st ed. Newark: Springer; 2009.
- [9] CARVALHO, J.P. SANTOS, A.S. SÁ, A.S. Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância. **Portal Anvisa**, Brasília, v. 2, n. 1, p.22-27, out. 2005. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894427/Estabilidade+de+Medicamentos=no+%C3%82mbito+da+Farmacovigil%C3%A2ncia/f44f878d-cd54-4496-b1bd-4c9a0252b7a1>. Acesso em: 02 abr. 2019.

[10] WHO (World Health Organization). **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products.** World Health Organization. 2002

[11] UNITED States **Pharmacopoeia**, 40 ed. Rev., Rockville. United States Pharmacopoeial Convention, Easton, Mack 2017.

[12] GARCIA, P. L. JUNIOR, E. B. **Estudo de Estabilidade de Medicamentos.** Curso realizado em 16 de Maio de 2012. São Paulo /SP.

[13] VEIGA, F. **Estabilidade de Medicamentos.** Disponível em: [http://www.infarmed.pt/pt/noticias\\_eventos/eventos/2005/impacto\\_qualidade/ESTABILIDADEINFARMED.pdf](http://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/eventos/2005/impacto_qualidade/ESTABILIDADEINFARMED.pdf). Acessado em: 01 abr. 2019.

[14] BRASIL. Resolução nº 45, de 09 de agosto de 2012. **Estudos de estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 10 ago. 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045\\_09\\_08\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045_09_08_2012.html).

Acessado em: 02 abr. 2019.

[15] SILVA, K.E.R. ALVES, L.D.S. SOARES, M.F.R. PASSOS, R.C.S. FARIA, A.R. ROLIM NETO, P.J. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista Ciências Farmacêuticas.** Básica Apl. 2009;30(2):129-135.

[16] GENNARO, A.R. **Remington - a Ciência e a Prática da Farmácia.** 20. ed. Brasil: Guanabara Koogan, 2004. 2228 p.

[17] ALLINGER. **Livro - Química Orgânica.** 2. ed. Brasil: Ltc, 1978. 960 p.

[18] WILLS, R. B. H. PUSHPARANY, W. GREENFIELD, H. Liquid chromatography, microfluorometry and dye-titration determination of vitamin C in fresh fruit and vegetables. **Journal of International Association of Official Analytical Chemists**, v. 66, n. 6, p. 1377-1379, 1983.

[19] NULDEMAN, N. S. **Estabilidad de Medicamentos.** 1.ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1975. 179p.

[20] OLIVEIRA, M.A. YOSHIDA, M.I. GOMES, E.C.L. **Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica.** Química Nova. 2011;34(7):1224-1230.

[21] QIU, Y. CHEN, Y. ZHANG, G.G.Z. LIU, L. PORTER, W. Developing solid oral dosage forms: **Pharmaceutical Theory and Practices.** 1st ed. New York: Elsevier; 2009.

[22] **FARMACOPÉIA Brasileira**, 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

[23] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RE Nº 398, de 12 de novembro de 2004**, D.O.U. de 16 de novembro de 2004. Acessado em: <http://elegis.bvs.br/leisref/public/home.php>

[24] BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.** DOU de 24 de setembro de 1976. Disponível em: <http://elegis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=178&word>. Acesso em: 01 abr. 2019.

