

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS**

**JULIANE NIELY DE SOUZA**

**ESTUDO DE ESTABILIDADE: FATORES QUE INFLUENCIAM NA  
ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO**

**Rio de Janeiro**

**2014**

**JULIANE NIELY DE SOUZA**

**ESTUDO DE ESTABILIDADE: FATORES QUE INFLUENCIAM NA  
ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Industrial Farmacêutica, para obtenção do grau de Especialista em Tecnologia Industrial Farmacêutica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Msc. Ana Lucia Sampaio de Araujo.

**Rio de Janeiro  
2014**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S719e

Estudo de estabilidade: fatores que influenciam na estabilidade do medicamento. / Juliane Niely de Souza. – Rio de Janeiro, 2014.

40f. : 30 cm.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Ana Lúcia Sampaio de Araújo, MSc.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2014.

Bibliografia: f. 39-40

1. Estabilidade. 2. Validação. Medicamentos. I. Título.

CDD 615.1

**JULIANE NIELY DE SOUZA**

**ESTUDO DE ESTABILIDADE: FATORES QUE INFLUENCIAM NA  
ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO**

Aprovada em 9 de Junho de 2014.

---

Prof.<sup>a</sup> Msc. Ana Lucia Sampaio de Araujo  
Orientadora

---

Msc. Renata Palhares Zschaber de Araújo  
Examinadora

---

Msc. Rodrigo Fonseca da Silva Ramos  
Examinador

## **AGRADECIMENTO**

A Deus que me deu forças para enfrentar os desafios e superar os obstáculos.

Aos meus pais, que como sempre não mediram esforços para que eu alcançasse os meus sonhos, por todo o apoio, amor incondicional e sacrifício.

Deixo uma palavra de apreço em especial à coordenadora do curso e amiga, Carmen Pagotto, pelas palavras de incentivo, e extrema boa vontade em ajudar. À Prof<sup>a</sup> Mestre Ana Lucia Sampaio de Araujo, por ter me aceito como orientanda, pelo profissionalismo, direcionamento, conselhos e paciência durante a realização deste trabalho. Deixo meu muito obrigada também a Prof<sup>a</sup> Leila Lahas, pela colaboração com sugestões e correções.

## RESUMO

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria prima considerada isoladamente mantém, dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem, transporte e uso, as mesmas características que possuía no momento da sua produção. No mercado farmacêutico, a integridade do produto até a administração pelo paciente é de fundamental importância para o sucesso terapêutico e para isto, seu prazo de validade é determinado através de estudos de estabilidade validados, desta forma, consideramos a estabilidade como importante parâmetro para avaliarmos a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. A determinação deste parâmetro não está apenas fundamentada no cumprimento de exigências legais, mas, está além disso, direcionada na preocupação com a saúde pública, uma vez que a perda do efeito terapêutico ou a exposição do consumidor a produtos tóxicos de degradação pode estar relacionada à instabilidade do medicamento. No Brasil, os estudos de estabilidade devem seguir o disposto na resolução nº 01, de 29 de julho de 2005, da ANVISA. No presente trabalho, este Guia foi avaliado quanto à identificação dos fatores que influenciam na estabilidade dos medicamentos e conseqüentemente afetam a saúde do consumidor.

Palavras chave: Estabilidade, Medicamento, Validação.

## **ABSTRACT**

Stability is defined as the time during which the medicinal or even raw materials taken separately maintained within the specified limits and throughout the period of storage, transportation and use the same characteristics as possessed at the time of production. In the pharmaceutical market, the integrity of the product to the administration by the patient is of fundamental importance for the therapeutic success and for this, its validity is determined through studies of validated stability thus consider stability as an important parameter to evaluate the quality, safety and efficacy of pharmaceutical products. The determination of this parameter is not only grounded in compliance with legal requirements , but is furthermore focused on concern for public health , since the loss of the therapeutic effect or to consumer exposure to toxic degradation products can be related to instability of the drug. In Brazil, the stability studies should follow the provisions of Resolution N<sup>o</sup>.01 of 29 July 2005, ANVISA. In the present work, this guide was evaluated for the factors that influence the stability of medication and consequently affect the health of the consumer.

Keywords: Stability, Drug products, Validation.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 01- Faixas de temperaturas para armazenamento de medicamentos.....	19
---	----



## **LISTA DE SIGLAS**

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Ea - Energia de ativação  
EMA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
EUA - Estados Unidos da América  
FDA - Food and Drug Administration  
ICH - International Conference on Harmonization  
MERCOSUL - Mercado Comum do Sul  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
RE nº 01/2005 – Resolução - RE n.º 01, de 29 de julho de 2005  
RE nº 398/2004 – Resolução - RE n.º 398, de 12 de novembro de 2004  
RE nº 560/2002 - Resolução – RE n.º 560, de 02 de abril de 2002  
SAC – Serviço de Atendimento ao Cliente  
Shelf life - Vida Útil  
UR - Umidade relativa  
Zona climática IV - Clima quente e úmido

## LISTA DE EQUAÇÕES

Equação (1) de Zero Ordem.....	33
Equação (2) de Primeira Ordem.....	34
Equação de Arrhenius.....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reação de hidrólise do ácido.....	21
Figura 2 – Gráfico da reação de ordem zero.....	33
Figura 3 – Gráfico da reação de primeira ordem.....	34

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	12
JUSTIFICATIVA.....	14
OBJETIVO GERAL.....	15
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	15
1. REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	16
1.1 FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO.....	16
1.1.1 Fatores Extrínsecos.....	16
1.1.2 Fatores Intrínsecos.....	20
2. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTO.....	24
3. TIPOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	29
3.1 Estudo de Estabilidade Acelerada.....	29
3.2 Estudo de Estabilidade de Longa Duração.....	29
3.3 Estudo de Estabilidade de Acompanhamento.....	30
4. ESPECIFICAÇÕES PARA ESTABILIDADE E PROJEÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE.....	31
METODOLOGIA.....	36
CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	39

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico de manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante o prazo de validade (WHO, 2004).

A comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil depende da aprovação prévia da ANVISA por meio da avaliação técnica dos estudos de estabilidade farmacêutica apresentada e realizada conforme procedimentos técnicos definidos na Guia para Realização de Estudos de Estabilidades, publicada na Resolução nº 01/2005. A partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem, as condições de armazenamento e transporte de medicamentos (BRASIL, 2005).

O prazo de validade é definido como a data limite para utilização de determinado produto farmacêutico. O fabricante determina este prazo de acordo com os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade acelerado ou de longa duração (BRASIL, 2005).

De acordo com Aulton (2001), existem cinco importantes tipos de estabilidade que devem ser determinados:

- Químico: Manutenção de sua integridade e teor declarado dentro dos limites especificados, por um determinado período de tempo, uniformidade e dissolução;
- Físico: Manutenção das propriedades físicas originais, incluindo aspecto, sabor, odor, pH, viscosidade, dureza, entre outras;
- Microbiológico: A esterilidade ou resistência ao crescimento microorganismos deverá permanecer dentro dos limites especificados;
- Terapêutico: A atividade terapêutica deverá permanecer inalterada;
- Toxicológico: Não deve ocorrer aumento significativo da toxicidade.

A estabilidade farmacêutica é avaliada através de estudos que possuem a finalidade de fornecer evidências de como a qualidade de um produto farmacêutico varia com o tempo sob a influência de fatores ambientais tais como temperatura, umidade, luz, e ar atmosférico. LACHMAN e colaboradores (2001) mencionam que fatores como pH, polimorfismo, susceptibilidade do fármaco a oxidação ou hidrólise,

potencial de interação entre fármaco e excipientes e/ou materiais de embalagem, processo de fabricação e outros também podem afetar a estabilidade farmacêutica e que todos esses fatores devem ser considerados no planejamento do estudo de estabilidade.

Esses estudos são realizados em câmaras ou em salas climáticas, com controle de temperatura e de umidade relativa e devidamente qualificadas e validadas para garantir a homogeneidade e a distribuição da temperatura e da umidade em todos os pontos em que as amostras ficam acondicionadas durante o estudo (LACHMAN *et al.*, 2001).

Os critérios, condições e procedimentos de armazenamento para realização de estudos de estabilidade estão estabelecidos na legislação sanitária do Brasil e em diretrizes internacionais. Os órgãos reguladores devem elaborar suas diretrizes visando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos que serão expostos aos consumidores considerando a realidade de seu próprio país (BRASIL, 2005).

A instabilidade sempre foi uma preocupação e um requisito inerente à produção de medicamentos. Com o avanço das tecnologias e industrialização, este problema encontra-se reduzido, contudo com a necessidade de produção em larga escala não é possível prever a sua utilização imediata. Esta deficiência compromete a garantia da tríade qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos objetos de registro na ANVISA e levam à formulação de exigências, o que representa um retardo para a aprovação do registro sanitário. Este retardo poderá refletir em prejuízos terapêuticos à população, administrativos e institucionais à ANVISA e econômicos ao setor regulado (OLIVEIRA, 2001).

## **JUSTIFICATIVA**

A comercialização de medicamentos no Brasil depende da aprovação prévia da ANVISA por meio da avaliação técnica dos estudos de estabilidade. A partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem e as condições de armazenamento e transporte de medicamentos. Baseado no exposto deve-se ter conhecimento da resolução da ANVISA nº 01/2005, pois ela estabelece como devem ser conduzidos os estudos de estabilidade de medicamentos. Essa resolução vigente estabelece a necessidade de informação a respeito dos principais fatores capazes de comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos objetos de registro sanitário na ANVISA.

## **OBJETIVO GERAL**

Avaliação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, Resolução da ANVISA nº01, de 29 de Julho de 2005, levando a uma reflexão sobre os fatores que alteram a estabilidade do medicamento.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Reconhecer os aspectos relevantes para a estabilidade de medicamentos e os fatores que afetam esta estabilidade, como extrínsecos e intrínsecos;
- Descrever os principais tipos de estudo de estabilidade;
- A importância da cinética para projeção do prazo de validade.



# 1. REFERÊNCIAL TEÓRICO

## 1.1 FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTABILIDADE

A estabilidade dos fármacos e medicamentos consiste na resistência a reações químicas, principalmente de ocorrência nos constituintes ativos das formulações. Todos os fármacos estão sujeitos a alguma forma de decomposição química ou física e de interação entre os outros componentes da formulação (GIL *et al.*, 2010).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende fatores extrínsecos, como luz, umidade, ar e temperatura, que podem afetar a estabilidade física de dos medicamentos e acelerar o processo de decomposição química do fármaco, e de fatores intrínsecos que são relacionados ao próprio produto, como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de manufatura, tipos e propriedades do material de embalagem (GIL *et al.*, 2010).

### 1.1.1 Fatores Extrínsecos

São fatores ambientais que estão diretamente ligados a condições de estocagem, transporte e armazenamento. Podemos representá-los pela temperatura, umidade, luminosidade, ar, armazenamento e transporte (AULTON, 2001).

Com o advento da evolução tecnológica do setor farmacêutico a conservação de medicamentos nos últimos anos tem registrado melhorias, com a obtenção de fórmulas mais resistentes aos efeitos dos fatores externos sobre os produtos acabados (OLIVEIRA, 2001).

#### **Temperatura**

A temperatura é um dos fatores que mais contribuem para a instabilidade de uma substância. Em decorrência, um mesmo produto pode apresentar diferentes

tempos de vida útil (*shelf life*) dependendo das condições ambientais do lugar onde esteja armazenado. Foram então desenvolvidos diferentes modelos matemáticos para definir a temperatura de armazenamento e homogeneizar os estudos de estabilidade (ORIQUI, 2011).

A velocidade de degradação química aumenta com o aumento da temperatura, as moléculas precisam de uma energia mínima necessária, denominada energia de ativação, capaz de promover colisões entre elas e favorecer reações. Tal fenômeno obedece à lei de ação de massas, com o aumento da temperatura (calor) a estabilidade de várias formas farmacêuticas é afetada, não só química como fisicamente. Dessa forma, podemos afirmar que o calor é um dos fatores determinantes da velocidade de decomposição do fármaco. Assim, no caso de materiais sólidos, podemos mencionar a deformação no aspecto (OLIVEIRA, 2011).

A influência da temperatura pode ser reduzida através de um controle eficaz no serviço de transporte e pela escolha certa da forma de acondicionamento, como em temperatura ambiente, sob refrigeração ou congelamento. Desta forma, conhecer os riscos reais do tempo de exposição do medicamento a determinadas temperaturas seria a condição ideal para o desenvolvimento de medidas de prevenção de desvios da qualidade do medicamento até seu uso (OLIVEIRA, 2011).

## **Umidade**

A umidade exerce grande influência na estabilidade de produtos farmacêuticos. Não só os fármacos higroscópicos são sensivelmente degradados pela umidade relativa (UR) do ar, mas também fármacos não higroscópicos sofrem fenômenos de alteração, principalmente quando a umidade é associada aos efeitos de temperatura (LACHMAN *et al.*, 2001).

A umidade pode promover reações de hidrólise e afetar a cinética de degradação de fármacos como ácido ascórbico, aspirina, vitamina A, cloridrato de ranitidina, entre outros. As reações de degradação química ocasionadas pela umidade são catalisadas pelas moléculas de água, ela pode participar do processo de degradação química, como um reagente, induzindo a hidrólise, hidratação, isomerização (LACHMAN *et al.*, 2001). A influência deste fator, no entanto, pode ser

reduzida pela utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachês com dessecante ao recipiente de acondicionamento.

## **Luz**

Em determinados comprimentos de onda a luz pode fornecer a  $E_a$  (energia de ativação) necessária para desencadear reações de degradação tais como oxidação e redução, rearranjo de anéis, polimerização, rupturas de ligações, isomerizações e racemizações e promover a instabilidade farmacêutica. A qualidade do medicamento poderá estar comprometida quando mal armazenado à prateleira nas farmácias e drogarias. Essa condição além do calor, também pode proporcionar decomposição fotoquímica provocada pela exposição a raios ultravioletas (GIL *et al.*, 2010).

A proteção pode ser alcançada através da utilização de antioxidantes, de revestimentos e de embalagens fotoprotetoras (GIL *et al.*, 2010; SILVA, 2009). Para evitar a fotodecomposição, os fármacos fotossensíveis ou os medicamentos formulados com esses fármacos devem ser manipulados à baixa luz, acondicionados em frascos âmbar ou opacos, blister alu-alu, pvdc, dentre outros.

## **Ar**

Dentre os gases atmosféricos, o oxigênio é o que tem maior participação nos processos de degradação química de fármacos. A degradação química promovida pela oxidação pode ser reduzida pela remoção do ar contido no interior do recipiente de acondicionamento, seja por seu preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio (LACHMAN *et al.*, 2001).

## **Armazenamento**

Os medicamentos devem ser armazenados em locais que evitem sua deterioração pela luz, umidade e temperatura. As áreas de armazenamento possuem diferentes faixas de temperatura para manter os estoques de acordo com os requisitos específicos de cada produto. As faixas de temperatura de armazenamento podem variar de acordo com a tabela 01 a seguir, essas

especificações são referentes com a Farmacopéia Brasileira e Americana, ICH, RE 01/2005 e MERCOSUL.

**Tabela 01** Faixas de temperatura (em °C) para o armazenamento de produtos farmacêuticos

	F.Bras. IV	USP 28	ICH	RE 01/05	MERCOSUL
Temperatura Ambiente	15 a 30	15 a 30	15 a 30	15 a 30	15 a 30
Refrigeração	2 a 8	2 a 8	2 a 8	2 a 8	2 a 8
Frio	< 8	< 8	Não Consta	Não Consta	< 8
Congelado	0 a - 20	- 25 a - 10	- 5 a - 20	- 20	-5 a - 20
Manter Abaixo de	Não Consta	- 18	Não Consta	Não Consta	- 18
Fresco	8 a 15	8 a 15	Não Consta	Não Consta	Não Consta
Calor Excessivo	> 40	> 40	Não Consta	Não Consta	Não Consta
Local Quente	30 a 40	30 a 40	Não Consta	Não Consta	Não Consta

Referência: Elaboração própria (Farmacopéia Brasileira e Americana, ICH, RE 01/2005 ANVISA e MERCOSUL).

O almoxarifado deve ser projetado de acordo com as necessidades de produtos. E mais do que isso, esses parâmetros precisam ser monitorados para que se tenham evidências de que o produto, durante seu período de estocagem, esteve armazenado dentro dos seus requisitos (BRASIL, 2013).

## Transporte

A RDC Nº 39 de 2013 da ANVISA aplica-se às atividades de armazenar, distribuir, fracionar, embalar e transportar insumos farmacêuticos de origem nacional ou internacional. A empresa deve possuir autorização e licença de funcionamento expedida pela autoridade sanitária competente, atender as Boas Práticas de Armazenamento e Distribuição.

Não se pode transportar ou armazenar os produtos em ambientes úmidos, sem ventilação ou expostos ao sol. Todas as precauções e cuidados devem ser tomados com as embalagens durante o armazenamento e o transporte, a fim de evitar danos aos produtos. É necessário registrar, controlar e monitorar as condições de armazenamento da carga, pois a longas distâncias a serem percorridas podem

significar um tempo maior de exposição a condições ambientais nem sempre adequadas à manutenção da estabilidade dos medicamentos (OLIVEIRA, 2001).

Durante as etapas de operacionalização da carga a forma de acondicionamento, condição do baú do veículo, quantidade de volumes, distância e duração do trajeto, tempo de carregamento ou descarregamento da carga, podem influenciar diretamente na perda da eficácia do produto, em virtude da variação de temperatura. Outros fatores também devem ser considerados, como a extensão do território brasileiro, as condições das estradas e a infra-estrutura básica do setor de transporte rodoviário de carga, aliadas as diferentes condições climáticas do país. É necessário que a legislação brasileira seja revista, de modo a acompanhar, de fato, as condições de chegada desses produtos ao consumidor (DUBOC, 2005).

Além da avaliação do processo de transporte, a validação também pode fornecer evidências para a investigação de reclamações de clientes através do SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente), bem como fornecer informações importantes para o desenvolvimento de produtos, embalagens, além de fornecer informações importantes para os estudos de estabilidade. Para executar a validação do transporte, utilizamos a mesma diretriz de uma validação de processo, ou seja, deve ser elaborado um protocolo, contendo as especificações e os tipos de testes, as metodologias e principalmente os critérios de aceitação. Após a aprovação do protocolo, devem ser realizados os testes e com os resultados obtidos deve ser elaborado o relatório de validação. O ideal seria que fosse verificada a condição do veículo em termos de higiene, rastreabilidade, temperatura e umidade. Já os produtos são verificados com relação a código, quantidade, lote e integridade física (DUBOC, 2005).

### **1.1.2 Fatores Intrínsecos**

Os fatores intrínsecos são inerentes à formulação, ou seja, relacionados à sua própria natureza e à de seus componentes. Há a incompatibilidade física, observada por meio de alterações como separações de fase, alterações de cor, formação de precipitados e cristalização. Também há a incompatibilidade química, que pode se apresentar por diversas formas: oxidação (ou óxido-redução), pH, incompatibilidade entre ingredientes da formulação e material de embalagem,

incompatibilidade entre componentes da formulação ou hidrólise de componentes (SILVA, 2009).

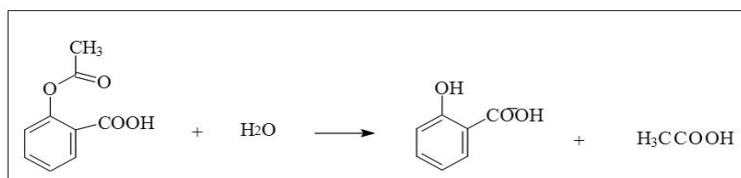
## Hidrólise

A hidrólise é uma das reações de degradação mais comumente observada em produtos farmacêuticos, pois muitos fármacos possuem em sua estrutura grupamentos funcionais como ésteres, amidas e lactonas que são suscetíveis à hidrólise (NUDELMAN, 1975).

A água é considerada como um dos principais catalisadores em reações de degradação, gerando quebra da molécula de fármaco. A maneira mais eficiente de se evitar a hidrólise é optar pela proteção da umidade com uso de dessecantes, embalagem impermeável, remover traços de metais e adição de agentes quelantes, escolha de pH de maior estabilidade como pH neutro (LACHMAN *et al.*, 2001).

Podemos observar um exemplo de reação de hidrólise na figura 1, onde ocorre a reação de hidrólise do ácido acetilsalicílico em ácido salicílico. O ácido acetilsalicílico combina-se com uma molécula de água e se hidrolisa em uma molécula de ácido salicílico e em uma molécula de ácido acético (GIL *et al.*, 2010).

**Figura 1** – Reação de hidrólise do ácido



Fonte: Farmacopéia Brasileira 5. Ed

## Oxidação

A oxidação envolve a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical. De forma bem simples, pode-se dizer que a oxidação ocorre quando há adição de oxigênio e/ou perda de hidrogênio (LACHMAN *et al.*, 2001).

A estabilização de fármacos contra a oxidação pode envolver o acondicionamento em ambientes anaeróbios, o uso de antioxidantes e quelantes, e

procedimentos como remoção de metais e estocagem em ambientes escuros com controle da temperatura (NUDELMAN, 1975).

## **Fotólise**

Esta reação resulta da absorção de radiação pela substância ativa. As moléculas que absorvem a radiação podem ser os reagentes principais da reação fotoquímica ou os reagentes fotossensibilizadores. Neste caso, as moléculas transferem a energia absorvida da radiação para as outras moléculas que participarão da reação. Praticamente, todas as substâncias terapeuticamente ativas são capazes de absorver radiações eletromagnéticas, situadas na região do espectro correspondente ao UV e visível. Os compostos com grupamentos cromóforos são mais sensíveis às radiações (LACHMAN *et al.*, 2001).

Assim, fotoestabilidade intrínseca é uma característica de fármacos e de medicamentos que deve ser avaliada para demonstrar que, em condições apropriadas, a exposição destes à luz não resulta em alterações inaceitáveis. No Brasil, é preconizado pela ANVISA o estudo de fotoestabilidade, para avaliar se o medicamento é estável se exposto à luz, ou seja, se são fotoestáveis. Na recomendação técnica brasileira, produtos que estejam acondicionados em embalagens primárias completamente fotoprotetoras, como blister alu-alu, tubo pvdc, latas de alumínio, vidro âmbar, estarão isentos dos testes de fotoestabilidade desde que um levantamento bibliográfico e estudo científico sejam realizados com a finalidade de demonstrar que os componentes da formulação de tais produtos são fotoestáveis (BRASIL, 2005).

A ANVISA através da RE nº 01 de julho de 2005 somente indica a necessidade da realização do teste de fotoestabilidade, porém o mesmo não é obrigatório. A agência sugere sua realização através de recomendação técnica disponível em seu portal de acesso pela internet, na qual possui os requerimentos para conduzir o estudo de forma sistemática. Visto isto, é fato que o mercado farmacêutico não possui uma legislação específica que regulamente tais testes, tendo os próprios laboratórios que implantá-los tomando como base além da recomendação técnica da ANVISA, o Guia Q1B/ICH “*Photostability Testing of New Drug Substances and Products*” (BRASIL, 2005).

Entretanto, o que se observa atualmente é que durante as inspeções a

ANVISA solicita a apresentação dos estudos de fotoestabilidade, independentemente de não estar formalizado como mandatório na legislação que rege este teste.

### **Material de Embalagem**

Durante o desenvolvimento de um produto é fundamental a escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e excipientes, uma vez que os componentes da embalagem podem interagir com o produto farmacêutico ocasionando instabilidade (AULTON, 2001)

A embalagem deve prover a apresentação, proteção identificação, informação, acondicionamento, transporte, exposição e uso. Sempre que necessário o material de embalagem deve proteger o medicamento da umidade, ar e luz, a fim de manter sua estabilidade. Por esses motivos os estudos de estabilidade de medicamentos devem ser conduzidos com o produto acondicionado na embalagem proposta para comercialização (AULTON, 2001).

### **Processo de formulação**

São interferências entre componentes da formulação, com o pH do meio, no processo de fabricação. Segue os principais fatores, apontados por LANCHEMAN e seus colaboradores.

O polimorfismo é a existência de formas cristalinas distintas de uma mesma substância química, que diferem nas suas energias de cristalização. É possível identificar e monitorar a formação de diferentes formas polimórficas. No entanto, este processo precisa ser realizado no início do desenvolvimento de novos composto bioativos sob pena, de ao fim do processo, obter-se um composto com sérios problemas de solubilidade que influenciarão diretamente na biodistribuição, reduzindo assim a sua eficácia terapêutica.

A incompatibilidade ocorre quando os fármacos podem reagir entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto.



O pH é um fator capaz de acelerar ou diminuir a velocidade de reações, pois as principais reações envolvidas na degradação de fármacos são hidrólise e a oxidação e ambas podem ser catalisadas por ácidos e bases.

Os tamanhos das partículas dos componentes da formulação podem interferir na estabilidade química, pois quanto menor é a área superficial da partícula, maior será a reatividade do produto.

A vaporização é caracterizada pela perda do solvente ou líquido da formulação. Este fenômeno sofre influência com o aumento da temperatura, podendo levar a um aumento da concentração do fármaco e a uma sobredosagem no momento da administração.

## 2. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Os estudos de estabilidade são um conjunto de métodos quali e quantitativos, realizados pelos fabricantes em produtos, os quais são submetidos a diferentes tempos e condições de armazenamento, no sentido de se avaliar seu prazo de validade e determinar data de vencimento (GIL *et al.*, 2010).

Os estudos de estabilidade são parte integrante da garantia de qualidade, tendo por finalidade avaliar o comportamento dos fármacos ou medicamentos que se alteram com o tempo. Este período vai da sua fabricação até um determinado momento, prazo de validade, quando ele deve ainda apresentar resultados dentro de padrões de qualidade aceitáveis para o consumo humano com segurança e eficácia (GIL *et al.*, 2010; SILVA, 2009).

A comprovação da estabilidade e a determinação do prazo de validade dos produtos farmacêuticos, objetos de registro sanitário, devido a sua importância, não são apenas exigência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas também são exigidos por outras autoridades sanitárias, como pelo Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), pela *Food and Drug Administration* (FDA), pela Organização Mundial da Saúde (OMS), entre outras (ICH, 2003).

Apesar do EMA, ICH, FDA e MERCOSUL serem as principais referências mundiais a respeito de estudo de estabilidade, as recomendações desses órgãos são consideradas apenas como suporte para a elaboração do dossiê de estudo de estabilidade. É direito da empresa conhecer todos os seus direitos e deveres ao protocolar um dossiê de registro de medicamento, mas nem sempre a documentação apresentada, apesar de completa, garante a segurança, qualidade e eficácia do produto, cabendo ao Estado ser mais rígido do que a legislação vigente, em favor da saúde pública (ICH, 2003).

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, os problemas de estabilidade passaram a ter maior dimensão. A determinação do prazo de validade tornou-se uma preocupação fundamental da tecnologia farmacêutica. Tanto pela necessidade de se conhecer o tempo útil para comercialização, quanto por questões legais (CARVALHO *et al.*, 2004).

Percebe-se, diante de tantas tentativas de harmonização das legislações farmacêuticas, que os medicamentos deixaram de ser apenas uma questão de

saúde pública, mas passaram a ter um significado importante para a economia. Faz-se necessário estabelecer critérios comuns e em concordância com os requisitos mundiais, visando à disponibilidade de produtos seguros, eficazes, com qualidade, de forma ágil e com o menor custo possível, bem como preparar o mercado nacional para a competição internacional e proteger a saúde da população frente à oferta diversificada. É preciso que haja o compromisso dos Estados envolvidos, em incorporar as normas e acordos harmonizados de forma eficiente, para que não haja conflito de legislações entre países que tenham optado pela livre circulação de mercadorias e para que os critérios mínimos de qualidade sejam obedecidos, diminuindo o risco sanitário dos produtos (MERCOSUL, 1996).

No Brasil, a primeira documentação formal sobre a realização de estudos de estabilidade para os medicamentos fabricados e comercializados ocorreu em 1996 por meio da Resolução GMC nº 53 – Estabilidade de Produtos Farmacêuticos Harmonizada no Âmbito do MERCOSUL, que permaneceu em vigor durante aproximadamente seis anos (MERCOSUL, 1996).

Nos quatro anos subseqüentes, três novas resoluções foram divulgadas revogando as anteriores que tiveram duração curta, em alguns casos mudando as regras de estudos de estabilidade em curso. Isto mostra a evolução que o assunto vem adquirindo, tornando-se cada vez mais maduro, explorado e cuja aplicações e recomendações tornam-se mais próximas das legislações internacionais. Este amadurecimento aconteceu principalmente no período de 2002 e 2003 em todo âmbito da fabricação de medicamentos, com a revisão ou divulgação de normas para registro de produtos, medidas pós-registros, guias para a elaboração de estudos específicos, dentre eles se inclui o guia para a elaboração dos estudos de estabilidade. Em pelo menos seis destas resoluções cita a realização dos estudos de estabilidade como um requisito primário e fundamental para dar sustentação e qualificar um produto em seu desenvolvimento inicial, em uma determinada modificação ou para garantir a qualidade assegurada do mesmo durante a vigência do registro e comercialização (BRASIL, 2002; BRASIL, 2003; CARVALHO *et al.*, 2004).

Com o objetivo de internacionalizar as diretrizes do MERCOSUL, a ANVISA publicou a Resolução nº 560, de 02 de abril de 2002 que introduziu o primeiro Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, trouxe modificações como a elaboração do programa de estabilidade, onde o estudo de longa duração deveria

complementar o estudo acelerado e estabeleceu o tamanho dos lotes para os estudos baseado no tamanho do lote industrial. Em 2004, uma nova Guia foi publicada na Resolução nº 398, de 12 de novembro de 2004, a fim de harmonizar as diretrizes nacionais com aquelas estabelecidas pelo ICH. No ano seguinte foi publicado um terceiro Guia RE nº 01/2005, este Guia ainda em vigor, será abordada com maiores detalhes no capítulo a seguir. (BRASIL, 2002; BRASIL, 2004; BRASIL, 2005).

A RE nº 398 de 2004 inclui o estudo de estabilidade de acompanhamento a ser realizado para os produtos comercializados, estabeleceu condições especiais de armazenamento para estudos de produtos em embalagens semipermeáveis, determinou as mudanças significativas aceitáveis em um estudo, aumentou a frequência dos testes para os estudos de longa duração, inclui a realização de planos de estudos alternativos como agrupamento e/ou matrização e o estudo de fotoestabilidade. Já a RE nº 01/2005 modifica as condições climáticas para a zona climática IV que corresponde ao clima quente e úmido, e permite a utilização do fator de correção para os estudos em embalagens semipermeáveis, com objetivo de adequar as condições de armazenamento para condução dos estudos de estabilidade de longa duração às condições climáticas do país. A maioria destas inclusões são cientificamente consolidadas e aplicadas nas normas internacionais da *Internacional Conference on Harmonisation* (ICH) e foram basicamente traduzidas e adotadas (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005).

Os órgãos regulamentadores têm demonstrado, cada vez mais, rigor na fiscalização da segurança e eficácia de medicamentos. Um exemplo disso foi a publicação no Brasil pela ANVISA da RE nº 01/2005. Com esta resolução, que está em vigor, novamente buscou-se o aprimoramento do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Esta resolução visa estabelecer procedimentos técnicos para a previsão, determinação e acompanhamento do prazo de validade de produtos farmacêuticos (BRASIL, 2005). Abaixo segue as diretrizes deste Guia.

#### *Diretrizes Gerais*

1- O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração. Para fins de registro, poderá ser concedido um prazo de validade estimado de até 24 meses desde que

seja apresentado um estudo de estabilidade acelerado realizado por 6 meses e este estudo deve, obrigatoriamente, estar acompanhado dos resultados preliminares dos respectivos 6 meses do estudo de longa duração.

2- O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico em sua embalagem primária.

3- Para fins de registro e alterações pós-registro, nos estudos de estabilidade acelerado e longa duração: um a três lotes deverão ser colocados em estudo, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.

4- Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto em escala industrial.

5- A freqüência dos testes para o estudo acelerado é de 0, 3, e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução e pH (quando aplicável). Os demais testes devem ser realizados no momento zero e aos seis meses.

6- A freqüência dos testes para o estudo de longa duração é de 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução, e pH (quando aplicável). Os demais testes devem ser realizados no momento zero e no prazo de validade requerido.

7- Os testes para estudo de estabilidade de acompanhamento devem ser realizados a cada 12 meses. Todos os testes exigidos para o relatório de estabilidade deverão ser realizados para o estudo de acompanhamento. O relatório deve ser disponibilizado no momento da inspeção da ANVISA.

8- O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Se ocorrer, deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração.

9- Os produtos importados a granel devem conter nos seus rótulos a data de fabricação, a validade e a condição de armazenamento até a execução da embalagem primária para serem liberados pela autoridade sanitária de portos e aeroportos. O estudo será avaliado durante a inspeção na empresa fabricante.

10- Estudos adicionais, como estudo de fotoestabilidade que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessários para a comprovação da estabilidade. As recomendações para realização do estudo de fotoestabilidade estão disponíveis no portal da ANVISA. A

não apresentação do estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação em presença de luz e de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

11- É obrigatória a apresentação de estudos de estabilidade no momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução caso este estudo não conste do dossiê do registro, mesmo que conduzidos de acordo com os parâmetros vigentes do início dos estudos.

12- No caso dos estudos de longa duração, realizados através das condições desta Resolução, comprovarem um prazo de validade menor que o estabelecido no registro do produto, a empresa deverá implementar e solicitar alteração pós-registro afim de alteração do prazo de validade com base nos dados obtidos.

As diretrizes da RE nº 01/2005 da ANVISA, contribuem para a condução do estudo de estabilidade, através do qual será possível determinar o prazo de validade do medicamento, a escolha do material de embalagem, a condição de armazenamento e transporte, além de fornecer orientação para elaboração do relatório de estudo de estabilidade, que é um documento apresentado à ANVISA para avaliação técnica da estabilidade e solicitação do registro ou renovação do registro do produto.

### **3. TIPOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE ACORDO COM A ANVISA**

Os ensaios de estabilidade realizados no Brasil, cuja classificação é a zona IV, devem seguir três estudos contemplados na RE nº01/2005 descritos abaixo.

#### **3.1 Estudo de Estabilidade Acelerada**

Estudo projetado com o objetivo de acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas ou microbiológicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar os efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte.

Condições utilizadas:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ UR}$

Freqüência: 0, 3 e 6 meses.

Os testes realizados serão: doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução e pH (quando aplicável). Os demais testes como dureza e umidade devem ser realizados no momento zero e aos seis meses. Serão testados de um a três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares correspondentes. Os lotes a serem amostrados deverão ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial.

#### **3.2 Estudo de estabilidade de Longa Duração**

Estudo projetado com o objetivo de verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados serão usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento adequadas.

Os estudos de longa duração podem chegar a resultados que garantam vida útil superior ao previamente estabelecido, mas as empresas precisam se sentir bastante seguras em relação aos parâmetros dos estudos a que foram submetidos os produtos para garantir esse período extra. O usual é confirmar o período prévio proposto e não se alongar nas garantias.

Condições utilizadas:  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ UR}$

Freqüência: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses, e a cada 12 meses subseqüentes, se desejável para a empresa, é permitido dar continuidade ao estudo, com objetivo de se estender o prazo de validade do produto.

Os testes realizados serão: doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução e pH (quando aplicável). Serão testados de um a três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares correspondentes. Os lotes a serem amostrados deverão ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial.

### **3.3 Estudo de estabilidade de Acompanhamento**

Estudo realizado com objetivo de verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

Condições utilizadas:  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ UR}$

Freqüência: A cada 12 meses, de acordo com o prazo de validade do produto.

O estudo deverá ser conduzido com lotes industriais comercializados. A amostragem deve seguir: Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano; um lote a cada dois anos, quando a produção for abaixo ou igual de 15 lotes/anos.



#### **4. ESPECIFICAÇÕES PARA ESTABILIDADE E PROJEÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE**

As especificações devem ser fundamentadas por meio da caracterização do produto, realizadas durante o estágio de desenvolvimento e baseadas em compêndios oficiais, obtidas da literatura ou baseadas em um produto semelhante (referência ou similar). As especificações são apresentadas como uma lista de testes, seus respectivos métodos analíticos e os critérios de aceitação apropriados contendo limites numéricos, faixas ou outro critério para cada teste descrito, usados para assegurar a qualidade na liberação do lote e durante o prazo de validade, período mínimo que deve ser realizado o estudo de estabilidade. Estes dados devem ser descritos em um protocolo estabelecendo o conjunto de critérios, os quais o produto em estudo deve cumprir, para ser considerado aceitável (Farmacopéia Brasileira, 2010; ANSEL, 2010).

É necessário diferenciar especificação de liberação da especificação de prazo de validade. A especificação de liberação é aquela que descreve a qualidade do produto imediatamente após a fabricação, possui critérios mais estreitos e inclui a variação analítica e variação de processo. A especificação para o prazo de validade está baseada nas especificações farmacopéicas, devendo abranger a tolerância que o produto sofrerá durante o transporte e estocagem e é utilizada para avaliar o produto durante os estudos de estabilidade. As especificações farmacopéicas são sempre especificações para o prazo de validade e podem não garantir apropriadamente consistência de qualidade quando utilizadas para a liberação do produto. Alguns países como Japão e EUA adotam a especificação para liberação somente como critério interno, na Europa são exigidas as duas para fins de registro e no Brasil não há menção à respeito nas legislações vigentes. A adoção destes dois tipos de especificação é necessária para garantir que produtos liberados dentro de parâmetros mais estreitos garantam que as variações naturais ocorridas lote a lote durante a fabricação ainda permitam produtos com resultados ao longo prazo dentro da faixa especificada (NUDELMAN, 1975; Farmacopéia Brasileira, 2010).

A definição dos parâmetros de testes e especificações para a elaboração do estudo de estabilidade de um produto é clara quando existem especificações oficialmente definidas. Para isto é necessário o entendimento das etapas de

desenvolvimento e basear em todo o suporte científico para estabelecer e justificar o parâmetro inicial de liberação e o parâmetro preconizado para o prazo de validade, por exemplo:

- Na etapa de pré-formulação ou definição do produto, a especificação pode ser orientativa, trabalhando com valores de referência;

- Na etapa de testes, pode-se utilizar especificações preliminares, baseados em resultados iniciais obtidos com limites e faixas flexíveis;

- Na etapa de escalonação ou lotes pilotos para registro, deve-se considerar as especificações para registro com critérios de aceitação focados na segurança e eficácia;

- Na etapa de industrialização e validação de processo, com a experiência adquirida pela fabricação do produto, validação dos processos e com os estudos preliminares finalizados, pode-se rever as especificações anteriormente estabelecidas e adotar novos critérios, a serem considerados na etapa de pós-registro (NUDELMAN, 1975; ANSEL, 2010).

A determinação da estabilidade e do prazo de validade de fármacos e medicamentos baseia-se na cinética de reação, isto é, no estudo da velocidade de degradação e do modo como essa velocidade é influenciada pela concentração dos reagentes, excipientes e outras substâncias químicas que possam estar presentes e por fatores como pressão, luz, pH, umidade e temperatura (NUDELMAN, 1975; Farmacopéia Brasileira, 2010).

A avaliação da velocidade de degradação de um medicamento ou de um de seus componentes possibilita estimar o seu prazo de validade e, nesse contexto, dá suporte aos estudos de estabilidade. Para que um estudo de estabilidade seja eficiente e completo, é necessário aplicar os princípios da cinética química (NUDELMAN, 1975).

A cinética química é o estudo das velocidades das reações químicas. A cinética química está baseada em processos químicos experimentais, que são modelados matematicamente por meio de equações diferenciais. O método consiste em montar a equação diferencial que retrata um determinado fenômeno e resolvê-la, obtendo-se assim a função que representa, explicitamente, a variação da concentração dos reagentes com o passar do tempo (NUDELMAN, 1975; Farmacopéia Brasileira, 2010).

As reações de ordem zero ocorrem quando a degradação do fármaco independe da concentração do fármaco é constante em relação ao tempo. Neste caso, diz-se que a velocidade é de ordem zero. A equação 1 representa a expressão matemática para as reações de ordem zero, onde, K é a constante de velocidade de ordem zero, C é a concentração do fármaco e t é o tempo (NUDELMAN, 1975).

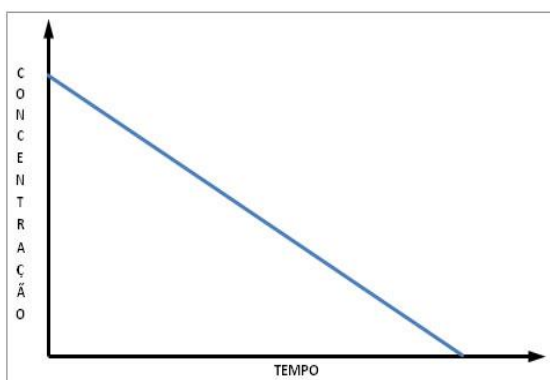
$$-dC/dt = k_0 \text{ Equação (1)}$$

Integrando a equação 1, obtém-se a equação 2, onde  $C_0$  é a concentração inicial do fármaco.

$$C = C_0 - K_0.t \text{ Equação (2)}$$

Verifica-se que a concentração do fármaco diminui linearmente com o passar do tempo. Assim, o gráfico abaixo mostra como deve se comportar a concentração com o passar do tempo para uma reação de ordem zero. Este mesmo gráfico permite que se determine experimentalmente a constante de velocidade k da reação, pois k é o coeficiente angular, ou inclinação da reta (NUDELMAN, 1975).

**Figura 2.** Gráfico da reação de ordem zero



Fonte: NUDELMAN, 1975.

As reações de primeira ordem ocorrem quando a degradação do fármaco é diretamente proporcional à concentração remanescente em relação ao tempo. A ordem da reação é uma grandeza que normalmente é obtida a partir de dados experimentais, em grande parte das vezes sem o conhecimento real do mecanismo de reação (NUDELMAN, 1975).

A expressão matemática para reações de primeira ordem é representada pela equação 3, onde C é a concentração do fármaco intacto remanescente, t é o tempo,  $(-dC/dt)$  é a velocidade em que um fármaco se degrada e K é a constante de velocidade específica da reação (NUDELMAN, 1975).

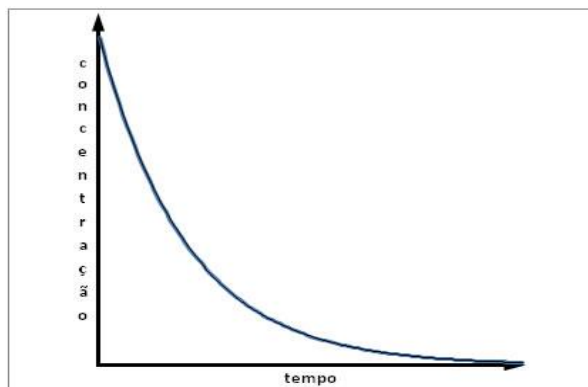
$$-dC/dt = k.C \quad \text{Equação (3)}$$

Integrando a equação 3, obtém-se a equação 4, onde  $C_0$  é a concentração inicial do fármaco.

$$\ln C = -Kt + \ln C_0 \quad \text{Equação (4)}$$

Como se vê, a reação de primeira ordem é independente da concentração inicial do fármaco. A variação da concentração com o tempo para uma cinética de primeira ordem é exponencial, como representada no gráfico abaixo:

**Figura 3.** Gráfico da reação de primeira ordem



Fonte: NUDELMAN, 1975.

Uma lei de velocidade mostra a relação entre as velocidades e as concentrações. No entanto, as velocidades também dependem da temperatura. Com poucas exceções, a velocidade aumenta acentuadamente com o aumento da temperatura. Em 1889, o químico sueco Svante Arrhenius, propôs uma equação empírica que proporciona a base de relacionamento entre a energia de ativação e a velocidade na qual a reação se processara, relação entre a constante de velocidade K e a temperatura t.

Equação de Arrhenius

$$k = Ae^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)}$$

Onde:

k= constante de velocidade das reações

E<sub>a</sub>= energia de ativação

R= constante dos gases

T= temperatura

R= fator pré-exponencial

A relação das constantes de velocidade de reação em duas temperaturas diferentes fornece a energia de ativação para a degradação. Ao realizar as reações em temperaturas elevadas, em vez de permitir que o processo prossiga muito lentamente em temperatura ambiente, a E<sub>a</sub> pode ser calculada e o valor de k para a temperatura ambiente é determinado pela equação de Arrhenius (NUDELMAN, 1975).

## **METODOLOGIA**

A metodologia utilizada no trabalho foi uma análise da revisão bibliográfica, de artigos, livros, sites, e principalmente da Legislação Nacional, nos quais mostram a necessidade do estudo de estabilidade para a saúde pública, reconhecendo os aspectos relevantes para a estabilidade de medicamentos e os fatores que a afetam.

## CONCLUSÃO

O Brasil apresenta uma autoridade regulatória que possui uma variedade de serviços e produtos sujeitos à sua fiscalização e legislação, exigindo que os especialistas de cada área busquem as peculiaridades relacionadas aos seus objetos de trabalho e adaptem a realidade do nosso país, sem expor a população aos riscos sanitários. É neste contexto, que o presente trabalho foi realizado com intuito de informar, com base na revisão bibliográfica, as principais diretrizes do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicado na RE nº 01/2005, este Guia foi avaliado nos aspectos considerados essenciais para obtenção de dados válidos sobre estabilidade, dando enfoque na necessidade de mencionar sobre os fatores que influenciam a estabilidade do medicamento.

A estabilidade é fundamental para assegurar a qualidade do medicamento tanto para sua forma quanto para seu funcionamento terapêutico. O desenvolvimento do estudo de estabilidade demonstra a qualidade do produto. Se mal formulado, fabricado, embalado, transportado e armazenado o medicamento pode transforma-se em um risco a população, expondo assim a saúde do consumidor. Além disso, a comercialização de um medicamento com problemas de estabilidade é uma má publicidade para o fabricante.

Com o estudo da cinética química da reação de um ou mais princípios ativos, e à equação de Arrhenius que relaciona a temperatura com a velocidade de reação, considerando os limites de especificação, é possível de uma forma simplificada e rápida, prever o que ocorre em condições ideais ou exageradas de armazenamento a partir de dados obtidos em estudos de longa duração ou em estudos acelerados, ou seja, prever, estipular ou confirmar o prazo de validade do medicamento.

A ANVISA vem adotando uma política de regular o monitoramento da qualidade para a produção de medicamentos, que consiste no acompanhamento de todos os processos, desde a aquisição da matéria-prima farmacêutica até sua transformação em um produto acabado em suas diferentes formas farmacêuticas à disposição do consumidor. Para essa finalidade, a ANVISA conta com a existência de legislações regulamentando todas as etapas da cadeia do medicamento e

executa ações de fiscalização para avaliar a qualidade dos processos produtivos de fabricação, das condições de armazenagem, transporte e consumo desses produtos.

Os princípios contidos nas legislações específicas devem ser adotados para evitar erros de procedimentos e operacionais que podem comprometer a qualidade e estabilidade dos medicamentos. Podemos destacar de grande relevância as condições de armazenamento, estocagem, distribuição e transporte. Tanto os distribuidores quanto os armazenadores e transportadores devem implementar procedimentos de auto-inspeção, efetuar e registrar as não-conformidades apontadas e instituindo plano de melhoria contínua para monitorar as ações corretivas e preventivas.

O medicamento mal conservado leva riscos à saúde do paciente. Estes riscos estão associados à diminuição do efeito terapêutico e/ou à manifestação de eventos adversos, provocados pela presença dos subprodutos na fórmula farmacêutica. A estabilidade dos fármacos depende, portanto, em última instância, da manutenção das condições físico-químicas e microbiológicas preconizadas pelo fabricante, e do monitoramento de toda a cadeia de armazenagem, distribuição e transporte.

A implantação das Boas Práticas de Armazenamento e Transporte no Brasil está em processo de expansão e é primordial dar continuidade aos procedimentos operacionais adotados nas Boas Práticas de Fabricação, garantindo assim a integridade do produto e dando credibilidade ao consumidor quanto a qualidade, eficácia e segurança do produto a ser adquirido. Reitera-se que a qualidade desses produtos depende da participação efetiva dos setores envolvidos em cada etapa da cadeia farmacêutica, da fabricação até a dispensação.



## REFERÊNCIAS

BRASIL, 2002. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução nº 560, de 02 de abril de 2002. Determina a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade.

BRASIL, 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução nº 398, de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para realização de Estudos de Estabilidade.

BRASIL, 2005. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Determina a publicação do Guia para realização de Estudos de Estabilidade.

BRASIL, 2013. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução nº 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.

ANSEL, H.C., Loyd, V.A., Popovich, N.G. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery Systems**. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 9º ed., 2010.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2º ed. São Paulo: Artmed, 2001.

DUBOC, M. **O transporte de Produtos com Temperatura Controlada**. Revista Controle de Contaminação. V.77, p.16-18, 2005.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. Ed. São Paulo: Atheneu, 2010. V.1. **Métodos Gerais**.

GIL, Eric de Souza. **Controle Físico-químico de Qualidade de Medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

ICH, International Conference on Harmonization. **Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2)**, 2003. Disponível em < <http://www.ich.org/> >. Acesso em: 23/02/2014

CARVALHO, J. P.; SANTOS, A. S.; AS, A. S.; TEIXEIRA, C. S.; NOGUEIRA, M. S.. **Estabilidade de Medicamentos no âmbito da farmacovigilância**. *Fármacos & Medicamentos*. Nº08, 22-27, 2004.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A. e KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 1. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, vol. I, 2001.

MERCOSUL. Resolução GMC 53, 1996. Aprova o regulamento técnico denominado **“Estabilidade de Produtos Farmacêuticos”** para aplicação da resolução GMC 23/95. Disponível em <

<http://www.mercosul.gov.br/normativa/resolucao/1996/mercosul-gmc-res-nb0-53-96/mercosul-gmc-res-nb0-53-96/> >. Acesso em 16/01/2014.

NUDELMAN, S.N. **Estabilidade de medicamentos**. Buenos Aires: Ateneo, 1975.

OLIVEIRA, M.A., Yoshida, M.I., Gomes, E.C.L. **Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica**. Química Nova, 34 (7), p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, A. G. **Estabilidade de Medicamentos: Realidade Brasileira**. Revista Pharmacia Brasileira. V.20, p.4-8, jan/fev, 2001.

ORIQUEI. Luciana R; Milton Mori; Pedro Wongtschowski; Saulo R. Freitas; José Guilherme M. Santos. **Definição de *shelf life* para produtos químicos - a importância de um guia de estabilidade específico para o segmento**. Quím. Nova vol.34 nº.10, São Paulo 2011.

SILVA, K.E.R., Alves, L.D.S., Soares, M.F.R., Passos, R.C.S., Faria, A.R., Neto, P.J.R. **Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 30 (2), p. 1-8, 2009.

WHO, World Health Organization Vol 18, Nº. 2, 2004; **Aspects of Quality Assurance; Stability testing for hot and humid climates**.