

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS: REVISÃO E SINTETIZAÇÃO
DAS LEGISLAÇÕES E DOS REQUISITOS MÍNIMOS PARA
REGISTROS DE MEDICAMENTOS NO BRASIL.**

Beatriz Barbuy Paes de Almeida

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora:

Prof.(a). Vladi Olga Consigliere de Matta

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO.....	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	11
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
4.1. Principais conceitos.....	11
4.2. Tipos de estabilidade.....	13
4.2.1. Estabilidade Física	13
4.2.2. Estabilidade química	14
4.2.3. Estabilidade microbiológica	14
4.2.4. Estabilidade terapêutica.....	14
4.2.5. Estabilidade toxicológica.....	15
4.3. Fatores que influenciam a estabilidade	15
4.3.1. Fatores Extrínsecos	15
4.3.1.1. pH	16
4.3.1.2. Temperatura.....	16
4.3.1.3. Luz	16
4.3.1.4. Oxigênio.....	17
4.3.1.5. Umidade	17
4.3.2. Fatores Intrínsecos	17
4.3.2.1. Hidrólise	17
4.3.2.2. Oxidação.....	18
4.3.2.3. Fotólise	19
4.3.2.4. Material de Embalagem	19
4.3.2.5. Processo de formulação	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1. Estudos de estabilidade	21
5.2. Requisitos dos estudos de estabilidade	21
5.3. Condições de Armazenamento	23
5.4. Testes	24
5.5. Frequência.....	25
5.6. Fotoestabilidade e Degradação forçada	25

5.7.	Determinação do prazo de validade	27
5.8.	Avaliação do estudo de estabilidade.....	27
6.	CONCLUSÃO	29
7.	REFERÊNCIAS.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FDA Food and Drug Administration

HMP Histórico de Mudança de Protocolo

ICH The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Us

IFA Insumo Farmacêutico Ativo

OMS Organização Mundial da Saúde

RDC Resolução da Diretoria Colegiada

WHO World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das Zonas Climáticas conforme o ICH.....	9
Tabela 2 - Condições de armazenamento dos estudos de estabilidade de longa duração, de acompanhamento e acelerado, conforme a RDC 318 de 2019, da Anvisa.....	23
Tabela 3 - Ensaio específicos para cada forma farmacêutica, recomendados na RDC 318/2019 da ANVISA.	24

RESUMO

PAES DE ALMEIDA, B.B. **Estabilidade de medicamentos: revisão e sintetização das legislações e dos requisitos mínimos para registros de medicamentos no Brasil.** 2022. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: “estabilidade”, “prazo de validade”, “shelf-life”, “regulatório”.

INTRODUÇÃO: Na década de 50, após alguns acidentes graves, como a da talidomida surgiram medidas regulatórias definitivas e rigorosas para o registro, controle e acompanhamento de medicamentos no mercado. Além disso, simultaneamente, estabeleceram-se as primeiras medidas consolidadas para previsão do estado de estabilidade de medicamentos. Em 1991 foi criado o The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) com o propósito de harmonização dos dados, para o uso mais econômico de recursos humanos, animais e materiais e a eliminação de atrasos desnecessários no desenvolvimento e na disponibilidade global de novos medicamentos seguros e eficazes no mercado. **OBJETIVO:** O presente trabalho, teve como objetivos definir, analisar e resumir todos os requisitos necessários no protocolo e estudo de estabilidade para o registro inicial de medicamentos na Anvisa. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A metodologia adotada consistiu na revisão da literatura através da busca de artigos recentes com temas na estabilidade de medicamentos e prazo de validade como principais palavras chaves, onde a busca se baseia nos artigos publicados nos últimos 20 anos (2002 até 2020) e na leitura das legislações nacionais e internacionais mais recentes. **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:** Para estabelecer a segurança, a qualidade e a eficácia de um produto farmacêutico, é necessário avaliar e determinar o prazo de validade, que é o período em que o medicamento mantém suas propriedades farmacológicas, físicas, químicas, microbiológicas e toxicológicas, e, portanto, o prazo em que estaria agindo no organismo de forma segura e eficaz. O prazo de validade é determinado por estudos de estabilidade que tem entre seus objetivos, fornecer evidências sobre

como a qualidade do medicamento varia ao longo do tempo sob a influência de diversos fatores. Os estudos de estabilidade tem como propósito fornecer evidências quanto à variação da qualidade de um medicamento ao longo do tempo, quando sob a influência de fatores extrínsecos ou ambientais, como temperatura, umidade e luz, e intrínsecos ou relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas do próprio IFA e dos excipientes farmacêuticos adicionados a ele, como também da forma farmacêutica e sua composição, do processo de fabricação e do tipo e propriedades dos materiais de embalagem. CONCLUSÃO: Durante sua vida útil, os medicamentos estão sujeitos a degradação que pode acarretar na perda do efeito terapêutico ou na produção de substâncias tóxicas para o paciente. Dessa forma, o estudo de estabilidade tem uma grande importância visto que é praticado para determinar o prazo de validade e as condições de armazenamento e transporte do produto farmacêutico com o objetivo de garantir a qualidade, eficácia, segurança e estabilidade para produção e comercialização de medicamentos.

1. INTRODUÇÃO

Desde antes do século XX já se tinha ciência da possibilidade de os medicamentos produzirem reações adversas. Porém após alguns acidentes graves, surgiram medidas regulatórias definitivas para o registro, controle e acompanhamento dos medicamentos comercializados.

Mas foi apenas na década de 50 que se estabeleceram as primeiras medidas para previsão do prazo de validade de medicamentos, simultaneamente com os acidentes que envolviam a talidomida. Já se tinha o conhecimento da possibilidade de os medicamentos causarem reações adversas, mas até então não existia uma clara preocupação. Com a focomelia causada pela talidomida em 1961, foram estabelecidas as primeiras medidas regulatórias para registrar e acompanhar os medicamentos comercializados, assim como os primeiros estudos e regulamentações de vigilância pós-mercado.

Em 1963 iniciou-se a prática da farmacovigilância pela criação do projeto piloto de pesquisa da OMS (Organização Mundial da Saúde) na 16ª Assembleia Mundial em Saúde.

Já em 1985, o FDA (Food and Drug Administration), agência reguladora estadunidense, publicou a forma final do guia de testes de estabilidade do país. (FDA, 1985) Na mesma época, outros países como Japão, Reino Unido, Alemanha e França elaboraram guias para a realização dos estudos. Porém, esses guias apresentavam grandes divergências quanto aos seus conceitos, recomendações e condições de estudo, de armazenamento e de transporte já que cada país possui características climáticas diferentes (ICH, 2020).

A OMS iniciou sua colaboração a partir de 1988, quando publicou o “Guidelines on Stability Testing for Well Stability Drug on Conventional Dosage Forms” (WHO, 1988).

Com a internacionalização da indústria farmacêutica e com o objetivo de buscar novos mercados globais, as autoridades regulatórias da Europa, Japão e Estados Unidos e representantes de indústrias farmacêuticas, criaram, em 1991, o The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) com o propósito de harmonização dos dados, para o uso mais econômico de recursos humanos, animais e materiais e a eliminação de atrasos desnecessários no desenvolvimento e na disponibilidade global de novos medicamentos seguros e eficazes no mercado (ICH, 2020)

A principal relevância do ICH foi para a harmonização das zonas climáticas divididas de I a IV, conforme está ilustrado na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1. Classificação das Zonas Climáticas conforme o ICH (ICH, Q1F, 2006)

Zonas Climáticas	Definição	Temperatura Média	Umidade relativa (%)
I	Clima temperado	21	45
II	Clima subtropical e mediterrâneo	25	60
III	Clima quente e seco	30	35
IVa	Clima quente e úmido	30	65
IVb	Clima quente e muito úmido	30	75

As zonas climáticas, classificadas de I a IV, foram divididas de modo a estabelecer uma regra mundial para a padronização das normas, com base em cálculos de temperatura média dos países. Em seguida, devido às diferentes umidades nas diferentes zonas, a OMS, recomendou que a zona climática IV fosse dividida em duas: a IVa e a IVb. Para medicamentos comercializados no Brasil, nos casos em que for recomendado o armazenamento à temperatura ambiente, a estabilidade deve ser comprovada considerando-se a zona climática IVb, com temperatura média de 30°C e umidade relativa média de 75%. (ICH, Q1F, 2006)

Devido às consequências da talidomida e a diversos fatores, como a eclosão da AIDS na década de 80; a morte de 71 pessoas por problemas relacionados à água utilizada no processo de hemodiálise na cidade de Caruaru (PE) em 1996,

entre outros, criou-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999, visando a necessidade de melhorar a qualidade dos medicamentos uma vez que até então, o órgão regulador relacionado responsável pela Vigilância Sanitária não tinha estrutura que pudesse fiscalizar as indústrias e criar normas e requisitos mínimos para produção de medicamentos. (COSTA, 1999)

Em 2015, a Anvisa iniciou como observadora do ICH, passando a ser membro regular em 2016 e, no segundo semestre de 2019, tornou-se a única entidade de saúde da América Latina a conquistar uma vaga como membro do Comitê Gestor do ICH. Ao se juntar a esse comitê, a Agência ganha poder para opinar sobre questões administrativas e técnicas, levar novas sugestões para discussões, promover maior facilidade na exportação de produtos farmacêuticos produzidos pelas indústrias nacionais, além de facilitar as análises dos processos de registro/pós-registro das indústrias internacionais por meio de simplificações de análises (BASTOS, 2020). Com isso, é necessário que a Agência implemente os guias do ICH localmente e, dessa forma, foram estabelecidos primeiramente a implementação do Q1 (estabilidade de medicamentos e IFAs), Q7 (boas práticas de fabricação de IFA) e E6 (boas práticas clínicas). Em seguida, a implementação dos guias relacionados à farmacovigilância (E2A, E2B, E2D), M4 (CTD) e M1 (terminologia MedDRA); e por último os demais guias.

No Brasil, as primeiras diretrizes relacionadas a estabilidade foram estabelecidas pela Anvisa, por meio da RDC 500, em 2002, que introduziu o primeiro guia para esse tipo de estudo. Em 2004, um novo guia foi publicado a fim de harmonizar as diretrizes nacionais com aquelas estabelecidas pelo ICH. Recentemente, com a entrada da Anvisa no ICH, foi publicada a RDC nº 318 de 2019 sobre o estudo de estabilidade de medicamentos e IFAs, com o objetivo de alinhar os requerimentos (especificações) das normas locais com as do ICH.

O presente trabalho, irá definir, analisar e resumir todos os requisitos necessários no protocolo e estudo de estabilidade para o registro inicial de medicamentos na Anvisa.

2. OBJETIVO

O presente trabalho visou contextualizar a importância dos estudos de estabilidade dos medicamentos a fim de preservar a saúde pública considerando que a degradação do fármaco ou do medicamento pode acarretar na perda de eficácia ou na formação de produtos tóxicos e danosos à saúde. Foi realizada revisão e sintetização das legislações nacionais e internacionais com base nos requisitos mínimos para registro de medicamentos no Brasil.

Nesse sentido, no presente trabalho pretende-se contribuir para a sistematização da regulamentação existente, analisar os ensaios preconizados e discutir seu impacto na qualidade dos medicamentos e na saúde.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para composição deste trabalho realizou-se revisão da literatura, por meio da utilização das seguintes bases de dados: PubMed, Google Acadêmico, considerando o período de 2002 até o mês de dezembro de 2020 e também foram elencadas as normas e legislações vigentes relacionadas ao estudo de estabilidade no banco de dados do ICH e da ANVISA. Foram consultados compêndios oficiais, como a Farmacopeia Brasileira, e também regulamentações e diretrizes nacionais e internacionais estabelecidas pela Anvisa e ICH, utilizando-se as seguintes palavras-chave: estabilidade, medicamentos, prazo de validade, Anvisa e ICH, em português e inglês.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Principais conceitos

Segundo a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, o medicamento é definido como o produto farmacêutico que possui propriedades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico. (BRASIL, 1973) Além disso, o medicamento pode ser o insumo unicamente ou a associação de substâncias que exercem uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica. Já o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), segundo a RDC 200 de 2017, que também pode ser

denominado como fármaco, ou simplesmente princípio ativo, é a substância que atua como ingrediente ativo exercendo a atividade farmacológica. (ANVISA, 2017)

Para estabelecer a segurança, a qualidade e a eficácia de um produto farmacêutico, é necessário avaliar e determinar o tempo de vida útil, ou seja, o prazo de validade, que é o período em que o medicamento mantém suas propriedades farmacológicas, físicas, químicas, microbiológicas e toxicológicas, e, portanto, o prazo em que estaria agindo no organismo de forma segura e eficaz. O prazo de validade é determinado por estudos de estabilidade que tem entre seus objetivos, fornecer evidências sobre como a qualidade do medicamento varia ao longo do tempo sob a influência de diversos fatores intrínsecos ou ambientais. (REMINGTON, 2010)

A OMS define a estabilidade como a capacidade do produto farmacêutico em manter as suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu tempo de vida. Dessa forma, a perda da estabilidade pode estar diretamente relacionada com a diminuição o até mesmo perda do efeito terapêutico ou com a formação de impureza e produtos de degradação tóxicos. (WHO, 1996).

A perda da estabilidade se encontra reduzida, porém, com a necessidade de produção em larga escala por conta do avanço das tecnologias e da industrialização, não é possível prever a sua utilização imediata. Este problema compromete a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e levam à questionamentos por meio de exigências, o que representa um retardo para a aprovação do registro sanitário. O atraso na liberação de medicamentos poderá refletir em prejuízos terapêuticos à população, administrativos e institucionais à ANVISA e econômicos ao setor regulado (ANSEL, 2013).

Dessa forma, os estudos de estabilidade tem por objetivo fornecer evidências quanto à variação da qualidade de um medicamento ao longo do tempo, quando sob a influência de fatores extrínsecos ou ambientais, como temperatura, umidade e luz, e intrínsecos ou relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas do próprio IFA e dos excipientes farmacêuticos adicionados a ele, como

também da forma farmacêutica e sua composição, do processo de fabricação e do tipo e propriedades dos materiais de embalagem. (ANVISA, 2019)

O estudo de estabilidade acelerada e de longa duração tem como finalidade a determinação do prazo de validade de um IFA ou do medicamento acabado. Além também de determinar o material de embalagem primária adequado e as condições de armazenamento e transporte. Ademais, também tem como objetivo detectar a degradação de compostos tóxicos que podem resultar na redução de teor ou da potência de modo a comprometer a segurança e/ou a eficácia do produto. Também deve detectar possíveis alterações nas propriedades físico-químicas dos excipientes que podem resultar em perfil de liberação do fármaco diferente do desejado e detectar o crescimento de microrganismos que podem causar infecções e causar deterioração do produto. (ANVISA, 2019)

4.2. Tipos de estabilidade

Os estudos de estabilidade necessários para registros de medicamentos no Brasil são realizados expondo o produto a condições ambientais, de temperatura, luz e umidade, que simulam aquelas às quais o medicamento será exposto ao longo de sua vida útil.

Existem cinco importantes tipos de estabilidades que devem ser definidas para a determinação da estabilidade, entre elas temos as estabilidades física, química, microbiológica, terapêutica e toxicológica. (REMINGTON, 2010)

4.2.1. Estabilidade Física

Durante o armazenamento e transporte, a forma farmacêutica pode sofrer alterações que podem resultar em graves implicações à estabilidade do medicamento. Portanto, é imperativo que o medicamento mantenha, dentro de critérios e margens pré-estabelecidas, as características correspondentes às especificações. A manutenção dessa estabilidade relativa à integridade das características físicas é conhecida como estabilidade física. Há alterações físicas como a solubilidade e dureza do comprimido, por exemplo, que podem comprometer outras características, no caso as terapêuticas por meio da diminuição da biodisponibilidade (indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio

ativo na forma de dosagem, a partir de sua curva concentração e tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina). (CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021)

A forma física original do produto deve ser mantida, assim como as suas características organolépticas, aparência, uniformidade e dissolução. Exemplos de alterações físicas são formação de cristais em soluções e formas semissólidas, alterações na velocidade de desintegração, formação de sedimento e descoloração, polimorfismo, alteração do ponto de fusão de supositórios, entre outras (ANVISA, 2017).

4.2.2. Estabilidade química

A capacidade do fármaco em manter suas características químicas como, a identidade molecular e a conformação espacial, é conhecida como estabilidade química. Essa estabilidade determina as incompatibilidades fármaco-excipiente na formulação, permitindo definir as condições de armazenamento e acondicionamento compatíveis ao produto. Os principais fatores para a determinação são: temperatura, umidade, luz e pH, presença e/ou interação com gases do ambiente, entre outros. (ANSEL, 2013; CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021)

4.2.3. Estabilidade microbiológica

Essa estabilidade está relacionada à carga microbiana presente no medicamento, ela analisa a esterilidade ou a resistência ao crescimento de microrganismos, a fim de verificar se encontra dentro dos limites especificados durante o prazo de validade no medicamento. (ANSEL, 2013; CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021)

4.2.4. Estabilidade terapêutica

A manutenção da estabilidade terapêutica significa que possíveis alterações provocadas por modificações físicas, químicas, microbiológicas ou tecnológicas não incidam sobre a ação farmacológica do produto. Os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos são essenciais para a definição da indicação terapêutica e posologia.

A perda da estabilidade pode ocorrer através de uma reação química, física ou microbiológica, o que resulta numa redução de sua potência e qualidade com a diminuição da concentração de princípio ativo. (ANSEL, 2013; CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021)

4.2.5. Estabilidade toxicológica

A determinação da estabilidade toxicológica é feita por uma análise da ação nociva dos produtos de degradação e de impurezas formadas no processo de decomposição do produto. Podem tornar-se tóxicos tanto derivados da substância ativa, como do excipiente ou produtos da interação fármaco-excipiente. (ANSEL, 2013; CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021)

4.3. Fatores que influenciam a estabilidade

Dentre os fatores que afetam a estabilidade dos medicamentos podemos citar aqueles intrínsecos e os extrínsecos. A estabilidade é estudada por meio de testes para gerar evidências de como a qualidade de um produto varia quando sob a influência de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz, entre outros. Dessa forma, outros 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 deve ser considerados no planejamento do estudo de estabilidade visto que também podem afetar a estabilidade (CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021).

Os 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 foram acondicionadas durante o estudo (ADEJARE, A et al. 2020).

4.3.1. Fatores Extrínsecos

Fatores extrínsecos são fatores ambientais e estão ligados diretamente às condições de transporte, estocagem e armazenamento no qual os fármacos podem sofrer alterações devido a temperatura, luminosidade, ar e umidade (ANSEL, 2013).

4.3.1.1. pH

O pH é um fator capaz de acelerar ou diminuir a velocidade de certas reações, portanto durante a formulação de um medicamento nas formas líquida e semissólida, é necessário saber a faixa de pH em que o mesmo se encontra estável. O pH fora da faixa de estabilidade do medicamento, provocará a sua degradação pois as principais reações envolvidas na degradação de fármacos são a hidrólise e a oxidação e ambas podem ser catalisadas por pH ácidos e básicos. (ADEJARE, et al. 2020).

4.3.1.2. Temperatura

A temperatura é o mais importante dentre os fatores ambientais envolvidos na degradação de produtos farmacêuticos visto que é o fator que mais contribui para a perda da estabilidade de uma substância em razão da velocidade da degradação química aumentar com o aumento da temperatura e não existir um acondicionamento capaz de protegê-lo dos efeitos do calor. Dessa forma, um mesmo produto pode apresentar diferentes prazos de validade dependendo das condições ambientais do lugar em que ele é exposto. (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999)

A influência da temperatura pode ser diminuída através de um controle eficiente nos serviços de transporte e pela escolha correta da forma de estocagem e armazenamento.

4.3.1.3. Luz

A luz é um fator ambiental que em determinados comprimentos de onda pode fornecer a energia de ativação necessária para desencadear reações de degradação tais como oxidação e redução, rupturas de ligações, polimerização, rearranjo de anéis, isomerização e racemização promovendo instabilidade farmacêutica. Além disso, a exposição à luz juntamente com o calor também pode proporcionar a decomposição fotoquímica provocada pela exposição a raios ultravioletas (ADEJARE, et al. 2020)

Isto pode ser evitado com a utilização de embalagens âmbar ou opacos, blister composto de alumínio, PVDC e outros resistentes à luz, podendo minimizar os efeitos da luz sobre produtos farmacêuticos e também através da utilização de antioxidantes, de revestimentos (ANSEL, 2013).

4.3.1.4. Oxigênio

O oxigênio é o gás atmosférico que tem maior participação nos processos de degradação química, gerando oxidação dos medicamentos. Esta degradação pode ser reduzida pela remoção do ar contido no interior do recipiente de acondicionamento, ou por seu preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio (ADEJARE, et al. 2020)

4.3.1.5. Umidade

A umidade, por sua vez, também exerce grande influência na estabilidade de medicamentos e IFAs. A umidade pode promover reações de hidrólise e afetar a cinética da degradação de fármacos, essas reações químicas ocasionadas pela umidade são catalisadas pelas moléculas de água. Isso pode ser evitado com a utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de dessecante ao recipiente de acondicionamento (O'DONNEL, 2005).

4.3.2. Fatores Intrínsecos

Já os fatores intrínsecos estão ligados à tecnologia de fabricação, ou seja, não são interferências ambientais e são inerentes à formulação. Podem ser interações entre fármacos, interação entre fármaco e solvente ou excipiente, pH do meio, tamanho das partículas, qualidade da embalagem, condições de hidrólise de fármacos, oxidação, fotólise e qualidade do recipiente (O'DONNEL, 2005).

4.3.2.1. Hidrólise

Muitos fármacos apresentam em sua estrutura química grupamentos funcionais como ésteres, amidas e lactonas que são suscetíveis à hidrólise pois liberam íons H⁺ ou OH⁻ que são catalisados, promovendo a reação. Dessa forma, a

hidrólise é uma reação de degradação muito comum em produtos farmacêuticos. (O'DONNELL, 2005).

A água é conhecida como um dos principais catalisadores em reações de degradação. A principal maneira para se evitar a hidrólise é optar pelo uso de dessecantes, ou embalagens impermeáveis nas preparações sólidas, como pós, cápsulas e comprimidos.

No caso de soluções, pode-se substituir a água por solventes não aquosos como glicerina, sorbitol ou propilenoglicol, entretanto, nem sempre é possível e, nesses casos, devem-se pesquisar condições em que a hidrólise exibe menor velocidade de cinética de reação. Um importante catalizador de hidrólise é o pH, o que significa que, em geral, existe um pH no qual a velocidade de reação é mínima. Assim, a solução ou suspensão deve ter ajustado seu pH para diminuir a degradação devida à hidrólise e, muitas vezes, o uso de soluções tampão é necessário (CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021).

Outro importante catalizador de reações de hidrólise é a presença de traços de metais alcalinos e, portanto, substâncias capazes de complexar metais, os quelantes, são usados como adjuvantes, como por exemplo EDTA, ácido cítrico e derivados (CONSIGLIERE DE MATTA, BATISTUZZO, 2021).

4.3.2.2. Oxidação

A oxidação é uma via de degradação química bem estabelecida, de forma que o oxigênio que participa da maioria das reações de oxidação é abundante no ambiente onde os medicamentos são processados e armazenados a longo prazo (LEITE, 2005). A oxidação envolve a adição de um átomo eletronegativo ou radical ou a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron.

Para evitar esta reação, a estabilidade dos fármacos pode envolver o acondicionamento em ambientes anaeróbicos, o uso de antioxidantes e quelantes em suas formulações, e procedimentos como remoção de metais, uma vez que estes participam como catalisadores de reações de óxido-redução. (ANSEL, 2013).

4.3.2.3. Fotólise

A fotólise resulta da absorção de radiação pela substância ativa presente no medicamento. Todas as substâncias ativas são capazes de absorver radiações eletromagnéticas, porém os compostos com grupamento cromóforos são mais sensíveis às radiações. (ANSEL, 2013)

No Brasil, é indicado pela Anvisa a realização do estudo de fotoestabilidade para avaliar se o medicamento é estável quando exposto à luz, ou seja se seus princípios ativos são fotoestáveis.

Os medicamentos que são acondicionados de acordo com a recomendação da Agência, em embalagens primárias completamente fotoprotetoras, como blister alumínio-alumínio, tubo PVDC, latas de alumínio, vidro âmbar, são isentos destes testes.

4.3.2.4. Material de Embalagem

As embalagens utilizadas para acondicionamento de produtos farmacêuticos possuem importante papel na manutenção de estabilidade farmacêutica, uma vez que os componentes da embalagem podem interagir com o produto farmacêutico promovendo sua instabilidade. Esta interação pode ocorrer quando se desprende do material de embalagem algum componente que pode reagir com componentes presentes na formulação (exemplo: alguns componentes presentes nos plásticos). Pode ocorrer também dos componentes do produto farmacêutico interagirem com o material de embalagem. Durante o desenvolvimento de um produto é essencial a escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e excipientes (LEITE, 2005). A embalagem deve prover a apresentação, proteção, identificação, informação, acondicionamento, praticidade e aceitabilidade do produto durante seu armazenamento, transporte, exposição e uso (WATERMAN, 2005).

4.3.2.5. Processo de formulação

Este fator intrínseco é composto entre as interferências entre componentes da formulação com o pH do meio no processo de fabricação do medicamento. Sendo o principal deles o polimorfismo, que é a existência de formas cristalinas distintas de

uma mesma substância química, que diferem nas suas energias de cristalização. A ocorrência de polimorfismo pode ser reduzida evitando os seus agentes causadores, como por exemplo, o aquecimento seguido de resfriamento brusco (FIGUEIREDO e LAPORTA, 2003).

O polimorfismo tem como principais consequências para a formulação farmacêutica a dificuldades de solubilidade e de compressibilidade, tornando o processo de fabricação do fármaco mais difícil e demorado (LEITE, 2005).

Os fármacos raramente são administrados isoladamente, normalmente são veiculados nos excipientes que constituem a forma farmacêutica, que podem conter mais de um fármaco associado, dessa forma, outro fator importante é a incompatibilidade, pois os fármacos podem reagir entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto (LEITE, 2005).

As consequências geradas pela incompatibilidade, podem ser as reações entre fármacos, fármacos e excipientes ou entre fármacos e material de embalagem, podendo levar à degradação do fármaco (LEITE, 2005).

Um outro fator importante no processo de formulação de preparações sólidas é o tamanho das partículas dos componentes da fórmula, quanto menor é a área superficial da partícula, maior será a reatividade do produto, interferindo assim na estabilidade química. O aumento da reatividade traz como consequência alterações físico-químicas, onde ocorrem alterações na aparência do medicamento, na uniformidade da dose e na biodisponibilidade (LEITE, 2005). Além disso, à medida em que o tamanho de partículas é diminuído, há a formação de cargas eletrostática que podem interferir no preparo e na estabilidade física de suspensões.

A vaporização que é a perda do solvente ou líquido na formulação ocorre com o aumento da temperatura, podendo levar a um aumento na concentração do fármaco e em uma possível sobredosagem, podendo levar o paciente a administrar níveis tóxicos do medicamento (FIGUEIREDO; LAPORTA, 2003).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade são realizados para assegurar a qualidade, segurança e eficácia do IFA e do medicamento dentro de um determinado intervalo de tempo. É necessário realizar estudos adicionais que simulem excursões de temperatura que suportem mudanças sazonais ou na cadeia de transporte para a obtenção de dados mais robustos. Especialmente para os casos em que os produtos sejam mais sensíveis, e que assim podem perder a eficácia e segurança a depender da condição e período de exposição fora do intervalo testado e permitido.

O estudo de estabilidade trata-se de um conjunto de métodos quali e quantitativos realizados pelos fabricantes, que juntos fornecem informações sobre a estabilidade do produto com o objetivo de definir o prazo de validade e período de utilização de um produto (BRASIL, 2005).

No Guia de Estabilidade da ANVISA, a estabilidade é definida como a capacidade de um medicamento de se manter dentro das especificações já estabelecidas; e atribui o prazo de validade como a data limite para a utilização de determinado produto farmacêutico seguro, eficaz, puro e de qualidade. (ANVISA, 2019)

5.2. Requisitos dos estudos de estabilidade

De acordo com a RDC 318/2019, que estabelece os critérios para petições de registro de medicamentos com novo IFA no Brasil a empresa deverá apresentar no momento do protocolo, o Estudo de Estabilidade de Longa Duração em andamento (com resultado no mínimo de 12 meses) e os estudos de estabilidade acelerados concluídos. Já para registro de medicamentos com IFA já registrado no país, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de medicamentos com IFA já existentes no Brasil, deverão ser apresentados no momento do protocolo o Estudo de Estabilidade de Longa Duração em andamento (com resultados de no mínimo 6 meses) e os Estudos de Estabilidade acelerados concluídos (ANVISA, 2019). Mesmo que o estudo de estabilidade de longa duração

esteja finalizado, há a obrigatoriedade da apresentação do Estudo de Estabilidade Acelerado concluído (ANVISA, RDC 318; 2019).

Nessa Resolução, são apresentadas as definições de estudos acelerados, de acompanhamento e os de longa duração (ANVISA, RDC 318; 2019):

”XVI- Estudo de Estabilidade Acelerado: estudo projetado para avaliar possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas de IFA ou medicamentos, em condições forçadas de armazenamento, visando a auxiliar na determinação do Prazo de Reteste do IFA ou Prazo de Validade do IFA e do medicamento e a avaliar o efeito de curtas excursões fora dos Cuidados de Conservação preconizados; XVII- Estudo de Estabilidade de Acompanhamento: estudo realizado com o objetivo de monitorar e confirmar o Prazo de Validade para medicamento ou IFA e o Prazo de Reteste de IFA; XVIII- Estudo de Estabilidade de Longa Duração: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas e microbiológicas de IFA ou medicamento, nas Condições de Armazenamento e Prazo de Validade propostos, podendo também ser utilizado para definição do prazo de reteste do IFA;”.

Como o próprio nome diz, o estudo de estabilidade acelerado submete o medicamento a condições forçadas de armazenamento a fim de avaliar o efeito de curtas excursões fora dos cuidados de conservação preconizados. Este estudo é projetado para acelerar a degradação química e mudanças físicas de um produto em condições forçadas, para avaliar assim os efeitos químicos e físicos prolongados em condições fora daquelas estabelecidas em rótulos, mas que podem ocorrer eventualmente durante o armazenamento ou transporte do produto. (ANVISA, 2019)

Já o estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado para verificar que o produto mantém suas características conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. (ANVISA, 2019)

O estudo de estabilidade de longa duração tem o objetivo de verificar as características do produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado sob as condições ambientes de temperatura e umidade. Os resultados deste estudo serviram para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento mais adequadas. (ANVISA, 2019)

5.3. Condições de Armazenamento

Os estudos de estabilidade de Longa Duração, de Acompanhamento e Acelerado para medicamentos, deverão ser realizados de acordo com as condições de armazenamento apresentadas pela Tabela 2.

Tabela 2. Condições de armazenamento dos estudos de estabilidade de longa duração, de acompanhamento e acelerado, conforme a RDC 318 de 2019, da Anvisa.

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 30°C) produtos de base aquosa	30°C±2°C/35%UR±5%UR	40°C±2°C/25%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – demais produtos	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

Os estudos de estabilidade devem ser realizados com o medicamento na embalagem proposta para comercialização, incluindo, caso aplicável a embalagem secundária ou o envoltório intermediário. E o impacto da composição da embalagem e seu sistema de fechamento na estabilidade do produto deve ser avaliado durante todo o Prazo de Validade. (ICH, Q1A0029)

Os lotes selecionados para o estudo deverão ter a mesma fórmula e a mesma embalagem primária que as pleiteadas na petição e cumprir com os requisitos para ser classificado como lote piloto ou lote industrial. Segundo a RDC 381/2019, os Estudos de Estabilidade devem ser realizados para cada volume e concentração, em cada tamanho de embalagem primária e em cada acondicionamento específico, inclusive considerando o volume e tamanho de amostras grátis, quando forem suas características impactarem em diferença de estabilidade do produto. Naturalmente, nesse caso e em todos os outros, pode ser verificada a aplicabilidade de estudos de estabilidade reduzidos. (ICH, Q1A)

5.4. Testes

Para todas as formas farmacêuticas são necessários os testes de aspecto, teor e produtos de degradação, bem como a quantificação de antioxidantes e conservantes se estes estiverem presentes. São também necessários os ensaios microbiológicos, principalmente em embalagens multidoses e em produtos estéreis. Além disso, se o produto contiver conservantes, deverão ser realizados também testes estes de eficácia de conservantes.

A perda de peso deve ser avaliada para todas as embalagens que não são comprovadamente impermeáveis, conforme descrito anteriormente na RDC 581.

A depender da forma farmacêutica são necessários alguns testes específicos, como demonstrado na Tabela 3, a seguir:

Tabela 3. Ensaio específicos para cada forma farmacêutica, recomendados na RDC 318/2019 da ANVISA. (ANVISA, 2019).

Forma Farmacêutica	Testes
Cremes, pomadas, loções, pastas, géis, soluções e sprays de uso tópico	Limpidez (no caso de soluções), homogeneidade, pH, suspensibilidade (para loções), consistência, viscosidade e distribuição de tamanho de partícula (para suspensões).
Comprimidos	Dissolução, desintegração, umidade, dureza e friabilidade. No caso de comprimidos dispersíveis, recomenda-se uma especificação de não mais que três minutos para a desintegração e, também, é necessário testar o grau de dispersão
Cápsulas	Cápsulas gelatinosas duras: resistência da cápsula, desintegração, dissolução e umidade; Cápsulas gelatinosas moles: dissolução, desintegração, pH, teste de vazamento e formação de película.
Soluções	Formação de precipitado, limpidez, pH, viscosidade e quantificação de lixiviáveis.
Suspensões	Dispersibilidade, pH, viscosidade e outras propriedades reológicas, dissolução, tamanho médio da partícula, distribuição de tamanho de partículas e quantificação de lixiviáveis. Pode ser necessário avaliar a conversão entre diferentes formas polimórficas.
Emulsões	Separação de fase, pH, viscosidade, tamanho médio da gotícula/glóbulo, distribuição de tamanho de gotículas/glóbulos e quantificação de

	lixiviáveis
Pó para solução ou suspensão	Antes da reconstituição: umidade; Tempo de reconstituição; Após reconstituição: conforme recomendado para soluções ou suspensões.

5.5. Frequência

Segundo a RDC 318, a frequência dos testes de Estabilidade Acelerada deve ser feita no tempo inicial, no 3º mês e no 6º mês do estudo, com os testes de aspecto, teor, quantificação de produtos de degradação, dissolução ou teste de desempenho do produto, a depender da forma farmacêutica, pH e quantificação de antimicrobianos e antioxidantes. (ICH, Q1A, 2003) (ANVISA, 2019).

O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado nas condições da zona IVb, 30°C ± 2°C/ 75% ± 5% UR, na frequência de 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. (ICH, Q1A, 2003) (ANVISA, 2019).

A frequência dos testes do estudo de estabilidade de longa duração, deve ser feita no tempo inicial, a cada três meses durante o primeiro ano, a cada seis meses durante o segundo ano e anualmente a partir do terceiro ano do Prazo de Validade proposto. Os testes realizados devem ser aspecto, teor, quantificação de produtos de degradação, dissolução ou teste de desempenho do produto, a depender da forma farmacêutica, pH e quantificação de antimicrobianos e antioxidantes, estabelece a RDC 318. (ICH, Q1A, 2003) (ANVISA, 2019).

5.6. Fotoestabilidade e Degradação forçada

De acordo com a RDC 318/2019 da Anvisa, o estudo de fotoestabilidade tem como finalidade demonstrar que o medicamento, quando exposto à luz, não resulta em alterações significativas para o produto, portanto mantém-se dentro das especificações. O estudo deve ser realizado com o produto no menor grau de proteção possível, ou seja, a exposição total do produto fora de sua embalagem

primária. Dessa forma, o estudo nessa condição fornece informações de quanto e qualquer cuidado quanto à luz que deve ser tomado. (ANVISA, 2019).

O estudo é dividido na seguinte sistemática, primeiro, testes com o fármaco isoladamente; após, testes com o medicamento diretamente exposto; e, se necessário, testes com o medicamento na embalagem primária; e, se necessário e por último, testes com o produto na embalagem secundária. Durante o estudo são recomendadas duas opções de fontes de luz: a lâmpada fluorescente combinando saídas ultravioleta e visível, de xenônio ou de haleto metálico; ou a lâmpada fluorescente branca fria e lâmpada fluorescente ultravioleta próximo com espectro de 320nm a 400nm. (ICH, Q1B, 1998)

A Anvisa estabelece por meio da RDC 53 de 2015 os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Nessa Resolução, é estabelecida a definição de estudo de degradação forçada:

“I - estudo de degradação forçada: estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica e oxidação, entre outras. Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto;”

Este estudo tem por objetivo avaliar a susceptibilidade do ativo em condições adversas que podem resultar na formação de produtos de degradação, que são impurezas resultantes de alterações químicas, que podem surgir durante a fabricação ou armazenamento do medicamento. A impureza é qualquer componente presente no medicamento que não seja o próprio princípio ativo ou os excipientes adicionados a ele na formulação. (ANVISA, 2015)

As empresas devem enviar à ANVISA os estudos submetendo as amostras dos produtos às seguintes condições de degradação forçada: aquecimento, umidade, solução ácida, solução básica, solução oxidante, exposição fotolítica e íons metálicos. Como conclusão do estudo, a empresa deve fazer uma análise

crítica do perfil de degradação, ou seja, a descrição dos resultados e das atividades analíticas utilizadas na detecção, identificação, elucidação estrutural e determinação quantitativa dos produtos de degradação presentes no medicamento, verificando a pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo no medicamento e a avaliação dos fatores que podem de alguma forma interferir na estabilidade do medicamento. (ANVISA, 2015)

5.7. Determinação do prazo de validade

De acordo com a RDC 318/2019, o prazo de validade será determinado pelos Estudos de Estabilidade Acelerado e de Longa duração, realizados de acordo com os parâmetros definidos pela Agência. Porém o prazo será fixado de forma definitiva apenas na finalização do Estudo de Estabilidade de Longa Duração. Dessa forma, nos casos em que for apresentado Estudo Acelerado concluído e de Longa Duração em andamento, o Prazo de Validade provisório será estabelecido a partir da análise estatística dos resultados apresentados e de dados históricos relevantes, limitado à adição de no máximo 12 meses. (ANVISA, 2019).

5.8. Avaliação do estudo de estabilidade

Os resultados obtidos no estudo devem ser avaliados para verificar quais atributos são passíveis de alteração em função do tempo e que podem impactar na qualidade do medicamento, e no desempenho do medicamento.

O objetivo de um estudo de estabilidade é estabelecer, com base no teste de um mínimo de três lotes do medicamento ou produto, o prazo de validade e condições de armazenamento aplicáveis a todos os lotes futuros fabricados e embalados em circunstâncias semelhantes aos submetidos nos estudos. A avaliação estatística dos estudos de longa duração deve ser realizada quando necessário, para indicar prazo de validade provisório e para assegurar que o prazo de validade proposto seja aplicável para todos os lotes fabricados em condições semelhantes. (ICH, Q1E, 2003).

Embora sejam esperadas variações na fabricação, é importante que o medicamento seja formulado com a intenção de fornecer 100 por cento da quantidade da substância medicamentosa rotulada no momento da liberação do lote.

Se os valores dos estudos dos lotes utilizados para embasar o pedido de registro forem superiores a 100 por cento da alegação do rótulo no momento da liberação do lote, após levar em consideração as variações de fabricação e analíticas, a vida útil proposta no pedido pode ser superestimada. Por outro lado, se o valor do ensaio de um lote for inferior a 100 por cento da declaração do rótulo no momento da liberação do lote, ele pode cair abaixo do critério de aceitação inferior antes do final da vida útil proposta. (ICH, Q1E, 2003).

Para medicamentos destinados ao armazenamento à temperatura ambiente, a avaliação deve começar em casos que ocorreram qualquer mudança significativa na condição acelerada e, se apropriado, progredir pelas tendências e variabilidade dos dados de longo prazo. (ICH, Q1E, 2003). Caso não ocorra nenhuma mudança significativa na condição acelerada, o prazo de validade depende dos dados acelerados e de longo prazo. Já caso os dados acelerados e de longo prazo mostre pouca ou nenhuma mudança ao longo do tempo e pouca ou nenhuma variabilidade, pode ser aparente que o medicamento permanecerá dentro dos critérios de aceitação para aquele atributo durante o período de vida útil. Nestas circunstâncias, uma análise estatística é normalmente considerada desnecessária, mas deve ser fornecida uma justificativa para a omissão. O prazo de validade proposto pode ser de até duas vezes, mas não deve ser superior a 12 meses além do período coberto pelos dados de longo prazo. (ICH, Q1E, 2003).

Ainda para medicamentos destinados ao armazenamento em temperatura ambiente, caso os dados de longo prazo ou acelerados mostre mudanças ao longo do tempo e/ou variabilidade a análise estatística dos dados de longo prazo pode ser útil para estabelecer o prazo de validade. Quando houver diferenças na estabilidade observada entre os lotes ou entre outros fatores (por exemplo, concentração, tamanho do recipiente e/ou enchimento) ou combinações de fatores (por exemplo, força por tamanho do recipiente e/ou enchimento) que impeçam a combinação de dados, o prazo de validade não deve exceder o período mais curto suportado por qualquer lote, outro fator ou combinação de fatores. (ICH, Q1E, 2003).

A extrapolação para estender o período de vida útil além do período coberto pelos dados de longo prazo pode ser proposta no pedido de registro, principalmente se nenhuma mudança significativa for observada na condição acelerada. Se a

extrapolação dos dados de estabilidade é apropriada depende da extensão do conhecimento sobre o padrão de mudança, da qualidade do ajuste de qualquer modelo matemático e da existência de dados de suporte relevantes. Qualquer extrapolação deve ser realizada de forma que o período de reteste estendido ou o prazo de validade sejam válidos para um lote futuro liberado com resultados de teste próximos aos critérios de aceitação de liberação. (ICH, Q1E, 2003).

A análise de tendência faz parte da análise estatística que compõe os estudos, e é uma ferramenta que permite verificar a tendência de alteração do produto em função do tempo. Os parâmetros quantitativos como teor e produtos de degradação são geralmente passíveis de análise de tendência, enquanto parâmetros de desempenho, como dissolução, geralmente não tem tendência tão facilmente determinada. A análise estatística dos resultados do estudo de estabilidade é a ferramenta que torna possível a extrapolação dos resultados obtidos para o comportamento dos demais lotes, com a devida margem de segurança. Nos casos em que não houver variação estatisticamente significativa entre o início e o final do estudo, a ausência de análise de tendência poderá ser justificada.

A análise estatística e a margem de segurança serão consideradas, com base no estudo de estabilidade apresentado, quando da determinação das especificações de liberação e do prazo de validade do medicamento. Caso elas sejam desnecessárias, por não haver variação significativa em nenhum dos parâmetros, o prazo de validade concedido poderá ser de até 12 meses acima do prazo suportado pelos dados apresentados.

6. CONCLUSÃO

A ANVISA estabelece pela RDC 381 de 2019 os requisitos mínimos de estabilidade a que deve cumprir o registro de medicamentos no mercado brasileiro. A avaliação da estabilidade é a ferramenta através da qual um resultado ou um conjunto de resultados é traduzido em um padrão de comportamento para todos os

lotes futuros de certo produto, com o propósito de estabelecer o prazo de validade e condições de armazenamento do medicamento.

O objetivo do estudo de estabilidade é extrapolar o comportamento verificado nos lotes realizados nos estudos, permitindo assim a determinação das especificações de liberação de cada lote, e determinar um prazo de validade provisório no caso de estudos ainda em andamento.

Na avaliação da estabilidade, devem ser definidos os atributos de qualidade do produto passíveis de alteração durante o prazo de validade do medicamento, e deve-se assegurar que esses parâmetros se manterão dentro das especificações para todos os lotes.

O estudo da estabilidade em produtos farmacêuticos é muito importante para a saúde pública, visto que a degradação do fármaco pode acarretar na perda da sua eficácia ou na produção de substâncias tóxicas, que podem eventualmente causar danos ao paciente quando administrados. Dessa forma, a manutenção da estabilidade tem uma grande importância no mercado regulado para evitar consequências como a ocorrência de eventos adversos, graves ou não graves, ou até mesmo a perda do efeito terapêutico do medicamento que pode levar a consequências imprevisível a vida do paciente.

A ANVISA exige como aprovação prévia a comprovação da estabilidade e a determinação do prazo de validade de medicamentos para o registro e comercialização de medicamentos no Brasil. (ANVISA, 2019). Os critérios, procedimentos, condições de armazenamento e transporte para realização de estudos de estabilidade estão estabelecidos na legislação sanitária brasileira e em diretrizes internacionais.

Além disso, a ANVISA também exige em outras etapas do ciclo de vida do medicamento os estudos de estabilidade, como na renovação dos registros, nas petições de Histórico de Mudanças do Produto (HMP), processo que deve ser protocolado anualmente pelas empresas, relatórios periódicos de farmacovigilância e também em certos pós-registros de medicamentos.

Dessa forma, a determinação do prazo de validade por meio dos estudos de estabilidade é essencial para a validação da qualidade, eficácia e segurança para produção e comercialização de medicamentos e principalmente para saúde pública.

7. REFERÊNCIAS

ADEJARE, A. **REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty Third Edition**; 23 ed. 2020.

ANSEL, H. C.; LOYD, V. A. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems**. 10.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

BASTOS, ALESSANDRA. **A Anvisa no ICH – As principais conquistas**. [Entrevista concedida ao] ICTQ, 28 de maio de 2020. Disponível em: <<https://www.ictq.com.br/assuntos-regulatorios/1666-conheca-a-farmaceutica-queprotagonizou-inclusao-da-anvisa-em-comite-do-ich>> [Consultado em: 30/06/2020]

BRASIL. Lei nº5991, de 17 de dezembro de 1973. **Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências**. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm> [Consultado em 22/08/2021]

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. **Antecedentes. Os primórdios da vigilância sanitária no Brasil**. Disponível em: <<https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/avalia/antecedentes.htm>> [Consultado em 19/03/2021]

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019. Brasília, DF. **Guia para realização de estudos de estabilidade**. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 318, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2019**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Publicado em: 07/11/2019, Edição: 216, Seção: 1, Página: 97. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 53, DE 04 DE DEZEMBRO DE 2015**. Diário

Oficial da União, Brasília, DF, Publicado em: 07/12/2015, Edição: 233, Seção: 1, Página: 48-49. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. **Biblioteca de Medicamentos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/medicamentos>> Consultada em 19/03/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Publicado em: 29/01/2018, Edição: 20, Seção: 1, Página: 63. Estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2017.

Brasil. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos**, 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.

CONSIGLIERE DE MATTA, V.O.; OLIVEIRA, A.G. **Estabilidade e Conservação de Medicamentos**. Cap. 6. In: CONSIGLIERE DE MATTA, V.O. BATISTUZZO, J.A.O. Farmacotécnica Helou, Cimino Daffre. 2 ed. 2021. Rio de Janeiro, Atheneu. p. 47-64.

COSTA, E. A. Vigilância Sanitária: **Proteção e defesa da saúde**. São Paulo, Ed. Hucitec/Sobravime, 1999

ICH International Conference on Harmonisation. **Harmonisation for Better Health** Disponível em: <<https://www.ich.org/page/mission>> [Consultado em 22/03/2021].

ICH International Conference on Harmonisation. **History**. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/history>> [Consultado em 22/03/2021].

ICH International Council for Harmonisation. (2003). ICH Topic Q1A. **Stability Testing of New Drug Substances and Products**. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf [Consultado em 10/07/2022].

ICH International Council for Harmonisation. **Guidance for industry Q1F_ Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products**; 2018 [cited 2018, No.1010]. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1F_Stability_Guideline_WHO_2018.pdf> [Consultado em 15/07/2022].

ICH International Council for Harmonisation. ICH Topic Q1B. **Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products**. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products-step-5_en.pdf [Consultado em 10/07/2022].

ICH International Council for Harmonisation. ICH Topic Q1E. **Evaluation of Stability Data**. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-e-evaluation-stability-data-step-5_en.pdf> [Consultado em 10/07/2022].

ICH International Council for Harmonisation. ICH Topic Q1F. **Stability Data Package for Registration Applications**. Disponível em <in Climatic Zones III and IV. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-f-stability-data-package-registration-climatic-zones-iii-iv_en.pdf> [Consultado em 10/07/2022].

LEITE, E.G. (2005). **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

LUCAS TI, BIASHARA RH, SEEVERS RH. **A Stability program for the distribution of drug products**. Pharm Technol. 2004; 2:68-73.

O'DONNELL, P. In **Remington: The science and practice of Pharmacy. Stability of Pharmaceutical Products**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 21° ed. 2005. 2393 p.

OLIVEIRA MA, Yoshida MI, Gomes ECL. **Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica.** Quim Nova. 2011;34(7):1224-1230.

USA. FDA – Food and Drug Administration. **Expiration Dating and Stability Testing for Human Drug Products.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/expiration-dating-and-stability-testing-human-drug-products>> [Consultado em 22/03/2021].

WATERMAN, K.C., Adami, R.C. (2005). **Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals,** International Journal of Pharmaceutics, 293, pp. 101-125.

WHO - World Health Organization [Em linha]. **WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS.** Disponível em <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf_trs953.pdf>. [Consultado em 14/03/2021].

WHO – World Health Organization. **Internacional Stability Testing: guidelines for stability testing for pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms.** Anex 5, WHO Technical Report Series, 863, 1996

WHO – World Health Organization. **WHO guidelines on stability testing of pharmaceutical products containing well-established drug substances in conventional dosage forms.** Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/62169>> [Consultado em 22/03/2021].



Electronically signed by:
Beatriz Barbuy
Reason: I am the author of this document.
Date: Dec 11, 2022 11:27
GMT-3

Data e assinatura do aluno(a)



10/12/2022

Data e assinatura do orientador(a)