

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO**

**Aristóteles Batista Rangel Neto**

**ESTUDOS DE ESTABILIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Campos dos Goytacazes

2012

Aristóteles Batista Rangel Neto

## **ESTUDOS DE ESTABILIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada à  
Universidade Estadual do Norte  
Fluminense Darcy Ribeiro como  
requisito parcial para obtenção do  
título de Licenciado em Química.

**Orientador:** Luis Cesar Passoni

Campos dos Goytacazes

2012

Aristóteles Batista Rangel Neto

## **ESTUDOS DE ESTABILIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada junto ao Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Química.

### **Comissão Examinadora**

---

Orientador: Prof. Luis Cesar Passoni (Doutor em Química)

---

Prof. Rodrigo Rodrigues de Oliveira (Doutor em Química)

---

William Douglas Rangel Sales (MBA em Tecnologia Industrial Farmacêutica)

Campos dos Goytacazes, 02 de Julho de 2012.

## DEDICATÓRIA

À minha família que acreditou no meu sonho e me deu todo o apoio ao longo dessa caminhada.

À Agila Especialidades Farmacêuticas por abrir as portas e me fazer descobrir este fantástico mundo.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me conceder a bênção de cumprir mais esta etapa em minha vida; pela sabedoria e discernimento que me ajudaram a fazer as escolhas certas nos momentos certos.

A minha mãe Rosimar e meus irmãos Luana e Nicholas por serem os braços fortes da minha criação e educação, além de exemplos de determinação e força de vontade. Com eles, aprendi que não basta apenas sonhar, é preciso correr atrás para realizar.

Aos meus avós Noêmia Salvador e Oldemar (in memoriam) pelo carinho, admiração, dedicação e confiança que sempre tiveram em mim. Sem eles nada disso teria sido possível!

A meu pai Aroldo por mostrar que um homem depende da própria fé, trabalho e dedicação para alcançar o sucesso.

A minha namorada e eterna amiga Lívia pelo apoio, amor e paciência ao longo desses anos.

Aos meus companheiros e amigos da Agila Especialidades Farmacêuticas e da UENF, que contribuíram muito mais do que possam imaginar para que eu pudesse concluir este trabalho.

Aos meus supervisores e grandes amigos Roberto Costa Gonçalves e William Douglas Rangel Sales que foram determinantes ao longo da minha carreira.

Aos professores do LCQUI pelos ensinamentos durante o curso de química.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	<b>- 7 -</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>- 8 -</b>
<b>1. INTRODUÇÃO -----</b>	<b>- 9 -</b>
<b>1.1 CONCEITOS BÁSICOS -----</b>	<b>- 10 -</b>
<b>1.2 CRITÉRIOS PARA ELABORAÇÃO DE UM ESTUDO DE ESTABILIDADE -----</b>	<b>- 15 -</b>
<b>2. OBJETIVOS -----</b>	<b>- 26 -</b>
<b>3. MATERIAIS E METODOLOGIAS -----</b>	<b>- 28 -</b>
<b>3.1 CONDUÇÃO DAS AMOSTRAS PARA ESTABILIDADE -----</b>	<b>- 28 -</b>
<b>3.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS E REALIZAÇÃO DOS TESTES -----</b>	<b>- 28 -</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO -----</b>	<b>- 34 -</b>
<b>5. CONCLUSÕES -----</b>	<b>- 39 -</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----</b>	<b>- 40 -</b>

## RESUMO

Este trabalho tem como finalidade fazer uma breve introdução sobre a aplicação dos estudos de estabilidade realizados em uma indústria farmacêutica.

Com a finalidade de avaliar as características físicas, químicas e/ou microbiológicas, realiza-se uma série de testes. Dessa forma, os estudos de estabilidade permitem prever, determinar ou comprovar se uma substância química farmacêutica ou produto acabado farmacêutico é estável ou não durante o seu prazo de validade ou sob determinada condição de estresse.

Atualmente, os estudos de estabilidade são indispensáveis para registro e comercialização de produtos farmacêuticos, sendo requerido pelos principais órgãos reguladores em esfera nacional e global.

## **ABSTRACT**

This paper aims to make a brief introduction on the application of the stability studies conducted in a pharmaceutical industry.

In order to evaluate the physical, chemical and / or microbiological performs a series of tests. This way, the stability studies allow to predict, determine or verify whether the chemical pharmaceutical substance or finished goods is stable or not during shelf life or certain stress condition.

Currently, the stability studies are essential for registration and marketing of pharmaceuticals, as required by the main regulatory institutes in national and global scope.



## 1. INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, o ser humano tem buscado evoluir em diversas áreas de conhecimento, entre elas a farmacêutica. Inicialmente, apenas de forma corretiva e rudimentar, os conhecimentos eram aplicados por alguns poucos profissionais que se arriscavam ao utilizar plantas, ervas, dentre outras formas alternativas para o tratamento de doenças, ferimentos e enfermidades enquanto tais técnicas ainda não eram plenamente dominadas ou cientificamente comprovadas. Neste período, boticários tinham a responsabilidade de conhecer e curar as doenças, mas para exercer a profissão devia cumprir uma série de requisitos e ter local e equipamentos adequados para a preparação e guarda dos medicamentos. (EBAH, 2012).

À medida que os anos se passavam, as propriedades medicinais das plantas passaram a ser mais conhecidas e estudadas. O estudo dos remédios ganhou impulso considerável com a pesquisa sistemática dos princípios ativos das plantas e dos minerais capazes de curar doenças. (CRF-SP, 2012).

As práticas analíticas, cada vez mais aperfeiçoadas, permitiram que tais conceitos começassem a ser aplicados em maiores escalas e com maior precisão. Não bastava mais somente saber se este ou aquela substância ativa ou produto farmacêutico surtira determinado efeito, mas de que forma este efeito ocorreria.

As pesquisas passaram a ser um fator fundamental para a síntese de novos medicamentos. Os processos de obtenção dos princípios ativos, a exata proporção entre estes e suas formas de dosagem permitiam uma melhor ação do medicamento sobre patologias e enfermidades. Entretanto, os estudos não contemplavam os dados necessários para comprovar que medicamento conservava suas características físicas, químicas e biológicas com o decorrer do tempo após sua fabricação. Nesse momento, a realização dos estudos de estabilidade se fez necessária.

A estabilidade de medicamentos e produtos farmacêuticos pode ser atribuída e influenciada por diversos fatores como, por exemplo: luminosidade, temperatura e umidade, e as propriedades físicas e químicas intrínsecas de cada princípio ativo ou excipiente. Além disso, os processos de fabricação e os materiais de embalagem também podem impactar sobre a estabilidade.

Para avaliar o grau de impacto destas inúmeras variáveis em relação ao

prazo de validade, com o objetivo de prever, determinar, ou simplesmente acompanhar o tempo de vida do fármaco, é que são realizados os estudos de estabilidade. Esses testes permitem verificar como a qualidade de determinada substância ou droga varia em função do tempo e de específicas condições de estresse. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

Segundo visitas de campo, atualmente há uma tendência das indústrias químicas adotarem, para estudo de estabilidade de seus produtos, os Guias de Boas Práticas do International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, que foram montados especificamente para produtos farmacêuticos.

No caso das indústrias farmacêuticas, o Food and Drugs Administration, FDA, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, e outros órgãos regulatórios têm mostrado particular interesse nesta área e vêm requerendo maior precisão nas medidas e documentações.

## **1.1 CONCEITOS BÁSICOS**

### **ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO**

Esse estudo é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas 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 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, por exemplo, durante o transporte.

Observação: Este tipo de estudo vem demonstrando empiricamente e com grande probabilidade de acerto o que ocorreria no produto farmacêutico quando este é submetido a condições normais de armazenamento por longo período de tempo. Na grande maioria das vezes, o estudo de longa duração confirma o prognóstico dado pelo estudo acelerado. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

## ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Esse estudo é projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

## ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO

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

O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração.

O estudo de estabilidade de acompanhamento sempre deverá ser conduzido nas mesmas condições de estabilidade de longa duração. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

## LOTE

Quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade. (ANVISA, 2010).

## LOTE EM ESCALA PILOTO

Um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo (utilizando as mesmas matérias-primas, matérias de embalagem e equipamentos) simulando o lote de produção industrial e estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou

quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

#### PRAZO DE VALIDADE

O prazo de validade é o prazo limite para se utilizar determinado produto. O fabricante do produto farmacêutico determina este prazo limite tendo como base os resultados obtidos nos testes de estabilidade acelerado e/ou de longa duração, desde que o usuário mantenha as condições de armazenamento definidas na rotulagem do produto. Quando o prazo de validade é estimado pelos resultados do teste acelerado, este prazo deve ser confirmado pelos resultados do estudo de longa duração. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

#### TESTE DE ESTABILIDADE

O teste de estabilidade trata-se de uma bateria de testes 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, desde que o produto esteja em determinada embalagem e em condições de armazenamento especificadas.

A distinção entre prazo de validade e período de utilização pode ser resumida abaixo:

Prazo de validade é a data limite de uso do produto farmacêutico antes de sua abertura e período de utilização é a data limite de uso do produto farmacêutico após sua abertura. (ANVISA, 2005; FDA 1998 - 2003).

#### ZONAS CLIMÁTICAS

No intuito de reduzir a quantidade de testes de estabilidade, principalmente os de longa duração, foram definidas quatro condições para testes de longa duração que simulam as condições climáticas dos mercados alvo, categorizados em quatro zonas climáticas diferentes, conforme a tabela abaixo:

Zona Climática	Temperatura Cinética Média (°C)	Umidade Relativa (%)
Zona I (temperado)	21	45
Zona II (subtropical)	25	60
Zona III (quente e seco)	30	35
Zona IV (quente e úmido)	30	70

Tabela 1 – Definições e Condições de Estocagem para as quatro Zonas Climáticas.

Esta delimitação do mundo em quatro zonas climáticas foi realizada de acordo com os critérios de temperatura cinética média e umidade relativa. Esses dados possuem grande relevância nos estudos de estabilidade e na definição do prazo de validade. (MARKENS & ULRICH, 2010).

No 40º Encontro da Organização Mundial de Saúde em Genebra, em 2005, foi recomendada a divisão da Zona Climática IV (quente e úmida) em Zona climática IV-A, que manteria as condições padrões vigentes (30°C/65% UR) e Zona climática IV-B, onde adotar-se-ia 30°C/75% UR como condição para testes de longa duração. A Tabela 2 apresenta os parâmetros na nova divisão.

Zona Climática	Definição do clima	Temperatura Cinética Média (°C)	Umidade Relativa (%)
I	Temperado	21	45
II	Subtropical e mediterrâneo	25	60
III	Quente e seco	30	35
IV - A	Quente e úmido	30	65
IV - B	Quente e muito úmido	30	75

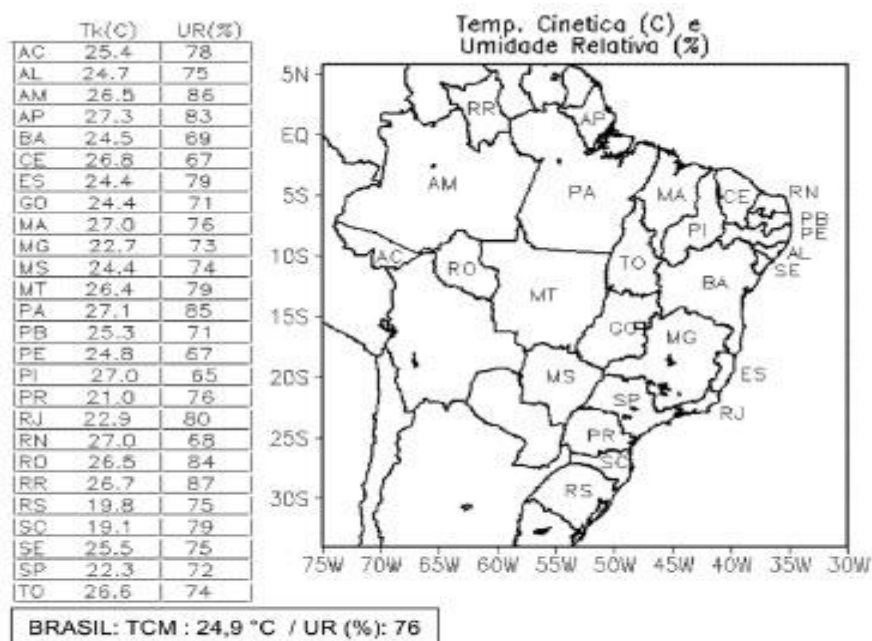
Tabela 2 – Definições e Condições de Estocagem para zonas climáticas após a divisão da Zona Climática IV.

Para estabelecer quais as condições de estocagem do estudo em questão deve-se ter em mente o tipo de mercado este produto será utilizado e então adequá-los a esta realidade. (WHO, 2004; ICH, 2003 – 2011; FDA, 1998 – 2003).

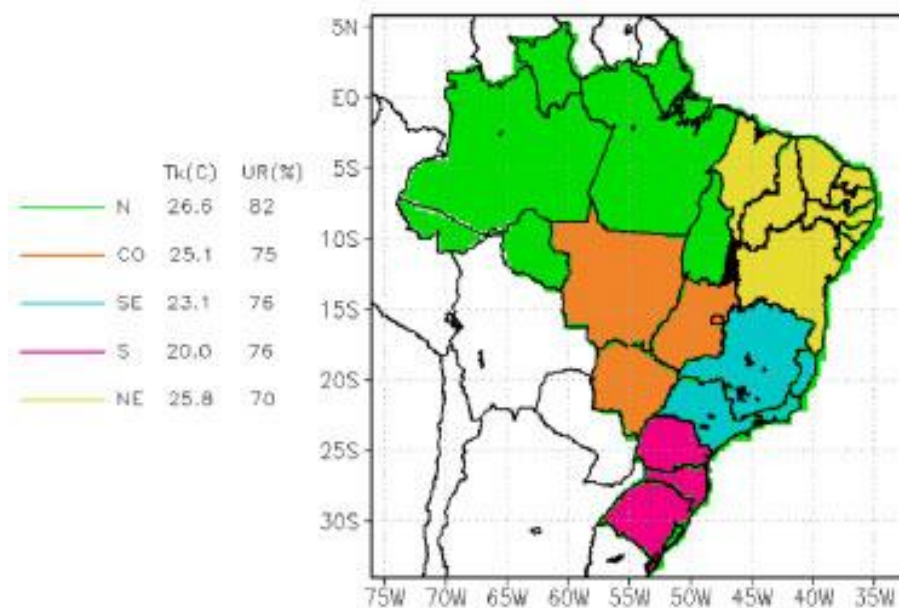
A ANVISA, em 2005, considerou as condições da região IV-B como sendo as do Brasil e adotou  $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ UR}$  para testes de estudo de estabilidade dos produtos farmacêuticos no país.

## ESTUDOS DE ESTABILIDADE NO BRASIL

Segundo o IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a área geográfica brasileira corresponde a  $8.514.876,599 \text{ km}^2$  e possui uma diversidade climatológica bastante significativa entre as várias regiões do país. Justamente por estas características, em parceria com o INPE - CPTEC, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos, foram desenvolvidos alguns mapas (figuras 1S e 2S) que pudessem ser indicativos para a proposição de novos parâmetros para estudos de estabilidade no país.



**Figura 1S.** Mapa da temperatura cinética média (°C) e umidade relativa média (%) no Brasil, por estado, no período 1961 a 1990



*Figura 2S. Mapa da temperatura cinética média (°C) e umidade relativa média (%) no Brasil, por regiões, no período 1961 a 1990*

A base de dados utilizada nos cálculos refere-se a um período de 30 anos, entre 1961 e 1990, é chamada de "Normas Climatológicas" e foi obtida usando vasta rede de pluviômetros de institutos como CPTEC (Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos) e INMET (Instituto Nacional de Meteorologia), entre outros.

Os mapas construídos com os valores das temperaturas médias mensais no período foram usados para o cálculo da temperatura cinética média anual. (ORIQUI, MORI, WONGTSCHOWSKI, FREITAS, & SANTOS; 2011)

## 1.2 CRITÉRIOS PARA ELABORAÇÃO DE UM ESTUDO DE ESTABILIDADE

### CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM:

A duração e as condições de estocagem das amostras são fatores primordiais para a estabilidade de fármacos. É a aplicação destes parâmetros ao produto a fim de estressá-lo que possibilitará a avaliação da qualidade ao longo do tempo. Geralmente, os parâmetros de estocagem mais estudados são: ação de temperatura e umidade relativa. Em casos específicos, luminosidade ou algum outro parâmetro pode ser adotado.

No caso de sólidos injetáveis (alvo de nossos estudos) subentende-se que ação da umidade não deve causar impacto no produto, por se tratar de frasco hermeticamente fechado. Portanto, o foco das avaliações, em sua maioria, será sobre o parâmetro de 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.

Do ponto de vista termodinâmico, aumentando a temperatura aumenta a energia cinética média das moléculas reagentes. No entanto, se a temperatura média é calculada e a diferença entre estas temperaturas é maior que 5°C, deve ser calculada a temperatura cinética média ao invés da média aritmética da temperatura. Isso deriva do fato de que a dependência da temperatura não é linear, mas logarítmica de acordo com a equação de Arrhenius. (LEVINE, 1988).

De acordo com a teoria das colisões, este aumento de temperatura aumenta a energia de impacto da colisão a qual faz com que aumente a probabilidade de mais moléculas excederem a energia de ativação, produzindo mais produtos a um aumento da velocidade. Como isto é observado se a concentração não é alterada. De acordo com a lei da velocidade a única coisa que poderia afetar a velocidade além da concentração dos reagentes é a própria constante da velocidade. Arrhenius investigou a relação entre a constante da velocidade e a variação da temperatura. Ele encontrou que quando se colocava o logaritmo natural (ln) da constante da velocidade como uma função do inverso da temperatura Kelvin (1/T), resultava em uma linha reta com uma inclinação negativa. A inclinação é  $E_a/R$  onde  $E_a$  é a energia de ativação (energia mínima exigida para formação dos produtos) e  $R$  é a constante da lei dos gases ( $8,314 \times 10^{-3}$  KJ/mol x K).

A equação de Arrhenius define a relação logarítmica entre a constante da velocidade e a temperatura:

Para determinar as condições de temperatura de armazenamento, foi adotada a temperatura cinética média, TCM ( $T_k$ ), é definida pela farmacopéia



americana como “uma única temperatura calculada na qual a degradação ocorrida em um determinado período é a mesma que a soma das degradações individuais que ocorreriam em diferentes temperaturas neste mesmo período”.

A seguinte equação representa a fórmula desenvolvida por Haynes, baseada na Equação de Arrhenius para cálculo da temperatura cinética média.

$$T_k = \frac{-Ea}{R} + \frac{\ln \left( \frac{e^{-\frac{Ea}{RT_1}} + \dots + e^{-\frac{Ea}{RT_n}}}{n} \right)}{\ln e}$$

Equação 1 – Fórmula de Haynes baseada na Equação de Arrhenius para cálculo da temperatura cinética média.

Onde:

$T_k$  = temperatura cinética média em Kelvin;

$Ea$  = energia de ativação (kJ/mol);

$R$  = constante gasosa universal ( $\approx 8.314$  (J/K mol));

$T$  = temperatura em graus Kelvin (isto é,  $T^\circ\text{C} + 273,15$ );

$n$  = número total de intervalos de tempo (iguais) em que os dados são coletados;

$e$  = base logarítmica natural.

Como a taxa de degradação de um produto cresce exponencialmente com o aumento de temperatura, a TCM é mais precisa que a temperatura média aritmética, para definição de condições de armazenamento. (HAYNES, 1971).

## CÂMARAS DE ESTABILIDADE

O monitoramento dos ambientes de armazenamento e produção tem se tornado uma questão importante na indústria farmacêutica. O FDA, a ANVISA e outros órgãos regulatórios exigem, não apenas a medição precisa e os parâmetros da sala de armazenamento, mas se o meio de armazenagem eletrônico e os métodos utilizados estão em conformidade.

O Monitoramento da Estabilidade de produtos medicinais é uma área também endereçada ao ICH é agora adotado na Europa, Japão e Estados Unidos.

O FDA também estabelece que fabricantes, distribuidores autorizados de drogas e seus representantes devem armazenar e manusear todas as amostras de drogas sob condições que mantenham e estabilidade, integridade e efetividade, e garantir que as amostras de drogas estão livres de contaminação e deteriorização e adulteração.

Junto com as câmaras, a temperatura, umidade, contagens de partículas, pressão diferencial, iluminação, níveis de gases e outras condições ambientais podem ser controladas.

Os órgãos regulatórios exigem que os seguintes critérios sejam atendidos:

- Documentação apropriada e relatórios periódicos;
- Muitas prateleiras e em vários níveis de modo para armazenamento organizado e para exposição adequada ao ambiente controlado (figuras 1a e 1b);
- As câmaras e salas devem estar equipadas com vários sensores espalhados através de toda a área controlada (figuras 2a, 2b e 2c);
- Equipamento com monitoramento aceitável (figuras 2b, 2c e 3).



Figura 1a – Disposição das amostras nas prateleiras (vista do fundo).



Figura 1b – Disposição das amostras nas prateleiras (vista do corredor).

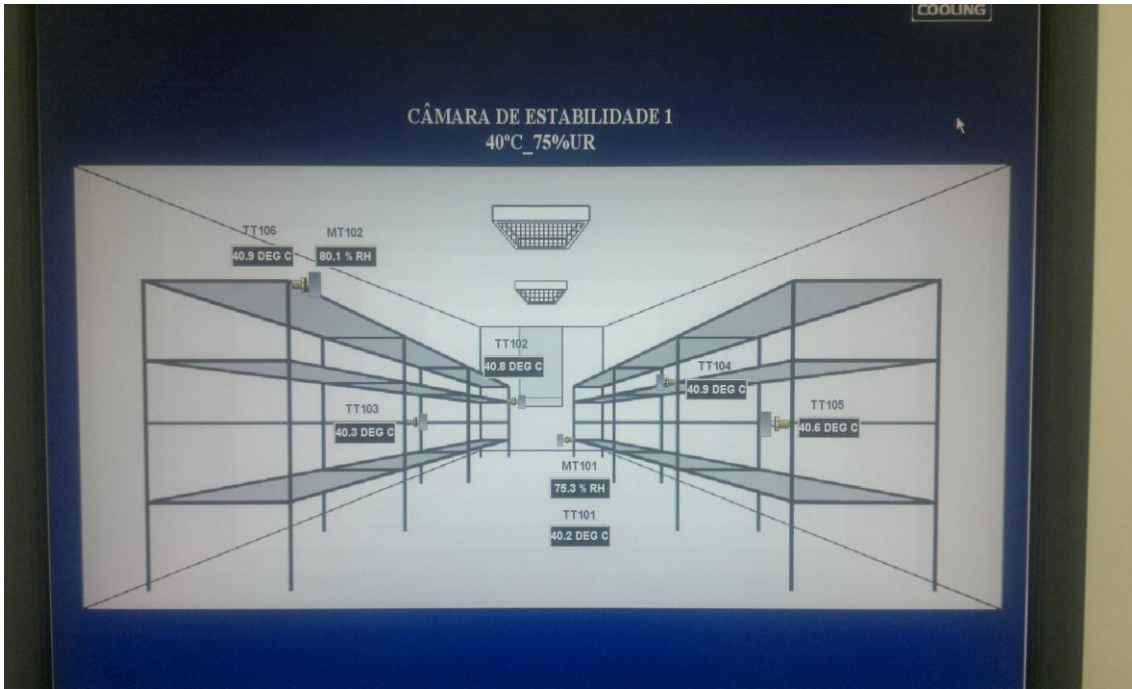


Figura 2a – Esquema disposição dos sensores de temperatura e umidade relativa na câmara de estabilidade.



Figura 2b – Disposição dos sensores de temperatura e umidade relativa na câmara de estabilidade.



Figura 2c – Disposição do termohigrômetro e dos sensores de temperatura e umidade relativa na câmara de estabilidade.





Figura 3 – Vista externa das câmaras de estabilidade.

## SELEÇÃO DOS LOTES

Para melhor avaliação de um estudo de estabilidade, recomenda-se que ao menos três lotes do produto em questão sejam postos em estudo. Dessa forma, a avaliação dos dados obtidos tende a ser mais eficaz, uma vez que qualquer possível variação encontrada em um dos lotes pode ser imediatamente confrontada com os outros dois.

É facultativa à instituição que irá realizar um estudo de estabilidade a opção de determinar se este será feito em escala piloto ou em escala industrial. Entretanto, geralmente o primeiro lote produzido é em escala piloto, com o intuito de otimizar custos de produção. Uma vez concluído os estudos do lote piloto e evidenciado o cumprimento dos níveis de qualidade especificados, três outros lotes são postos em estudos. Estes, já produzidos em escala industrial, serão utilizados para validação do processo.

Para os estudos de acompanhamento deverão ser realizadas as amostragens seguindo os parâmetros descritos a seguir:

1 – Novos Produtos: os primeiros 03 lotes devem ser mantidos para estudos de longa duração e acelerado.

2 – Produtos existentes:

a) Produto Produzido Atualmente (sem modificações):

- 03 lotes comerciais produzidos com processo validado devem ser submetidos ao teste de estabilidade acelerada conforme respectivo protocolo

(anexo 1).

- Estabelecer 01 lote por ano dos produtos produzidos atualmente nas condições de longa duração para ser submetido ao estudo de estabilidade.

- Garantir representatividade pela escolha de um lote aleatório para 1 ano, com conformidade em relação a especificação de produto acabado.

b) Produtos Produzidos Atualmente (com modificações): Manter o produto produzido para estudo de estabilidade nos seguintes casos:

- Mudança no local de embalagem e/ou de produção.

- Mudança no tamanho do lote.

- Mudança na fonte de Ingrediente Ativo (fabricante), no seu processo de síntese ou no uso de diferentes polimorfos.

- Mudanças de processo autorizadas, quando a GQ recomenda o monitoramento da estabilidade.

- Revisão da fórmula surgida fora do controle de mudança autorizado.

- Mudança no modo de embalagem, ex: em material de embalagem primário e em embalagem secundária para produtos sensíveis a luz.

- Lotes que possuem intermediários que tenham excedido o seu período de validade.

- Todas ou algumas das mudanças no item 2.b. serão tratadas e seguirão procedimento de controle de mudança quando aplicável. (ANVISA, 2005)

## TESTES APLICADOS, CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO E ESPECIFICAÇÕES.

A escolha dos testes a serem aplicados a um estudo de estabilidade varia de acordo com os objetivos do estudo. Todavia, todos os testes que possam sofrer algum tipo de influência ou impacto das condições de estocagem aplicadas a este produto devem ser realizados.

Os limites de aceitação dos resultados obtidos devem racionalmente estar relacionados aos documentos de referência desenvolvidos pelos órgãos reguladores, que estão diretamente ligados à qualidade do produto. As especificações necessariamente precisam conter limites mínimos e/ou máximos permitidos ou alguma outra forma de avaliação que possibilite claramente a distinção e classificação dos resultados obtidos.

Para que um estudo seja considerado aprovado, devem ser obtidos resultados considerados satisfatórios em todos os itens avaliados.

Para aprovação do prazo de validade provisório, os estudos de estabilidade devem apresentar variação do doseamento menor ou igual a 5,0% do valor de análise inicial do lote, mantidas as demais especificações. Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1 e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será reduzido à metade.

Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou provenientes de métodos validados e, mantidas as demais características do produto. (ANVISA, 2005)

## FREQUÊNCIA DOS TESTES

A frequência dos testes deve ser suficiente para estabelecer uma clara relação da estabilidade do produto com o tempo no qual este fica exposto as condições de estresse. Ou seja, determinar a partir de quanto tempo após a análise inicial as propriedades e características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas sofrem algum tipo de impacto e se este é suficiente para interferir na qualidade do produto como um todo.

Em virtude dessas variáveis, foram estabelecidas as seguintes faixas de frequência:

- \* A partir da análise inicial, de 3 em 3 meses até completar 1 (um) ano. Ou seja: 0, 3, 6, 9 e 12 meses;

**Nota:** Caso necessário, para atender legislação regulatória de outros países para exportação de produtos, poderão ser incluídos os períodos de 1 e 2 meses, a ser definido no protocolo específico.

- \* A cada 6 meses no segundo ano. Ou seja: 18 e 24 meses;
- \* Anualmente, a partir do segundo ano, até a data de validade do produto farmacêutico.

Os testes de teor ou doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável), obrigatoriamente, devem ser realizados em todos os períodos de testes supracitados. Os demais testes podem ser feitos somente na análise inicial e no último mês do estudo, salvo disposição em contrário.



Todavia, como já fora citado anteriormente, todos os testes cujos resultados possam sofrer algum tipo de influência ou impacto das condições de estocagem aplicadas a este produto devem ser realizados. (ANVISA, 2005)

## MATERIAIS DE EMBALAGEM

Os materiais de embalagem usados no produto farmacêutico em estudo devem ser do mesmo tipo e qualidade dos materiais rotineiramente utilizados na produção para comercialização em mercado. Além disso, a embalagem, final também deve ser estável pelo menos até a data de validade proposta para o produto.

Possíveis alterações nos materiais de embalagem devem ser analisadas caso a caso. Em determinadas situações, outro estudo de estabilidade pode ser realizado simultaneamente para avaliação de impacto. (ANVISA, 2005)

## ADEQUAÇÃO DOS RESULTADOS

A avaliação dos estudos de estabilidade permite concluir se o produto farmacêutico mantém ou não suas propriedades e características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas. Para tal, é obrigatória a apresentação de estudos de estabilidade no momento de todas as renovações de registro do produto.

Avaliação dos dados de estabilidade ou cada produto deve ser executado conforme especificado abaixo:

- Para cada estágio de tempo.
- Para cada lote.
- Para cada concentração (se aplicável).
- Para cada embalagem primária (se aplicável).

Garantir que a avaliação dos dados consiste de:

- Verificar a conformidade com as especificações em um dado protocolo.
- Avaliar os dados compilados até a data.
- Extrapolar a data (quando aplicável).
- Análises Estatísticas (quando aplicável).

Se “mudanças significativas” acontecerem alguma vez durante os 6

meses do programa de teste de estabilidade acelerada para o produto sobre desenvolvimento e validação, dados de testes adicionais nas condições de estocagem intermediária devem ser avaliados próximo do critério de mudança significativa. No geral, mudanças significantes para um produto são definidas como:

- Uma variação de 5,0% do teor do seu valor inicial.
- Alguma degradação específica excedendo seu limite de especificação.
- Dissolução excedendo os limites de especificação para 12 cápsulas ou comprimidos.
- Falha para atender o critério de aceitação para pH.
- Falha para atender o critério de aceitação para aparência, características físicas (ex: cor, separação de fase, ressuspensibilidade e dureza, etc).

Continuar testando o produto em uma condição de estocagem intermediária para auditorias aceitáveis de data e consideração de prazo de vida útil.

Todavia, é natural que qualquer substância ativa sofra uma degradação natural, que pode ser mensurada através de alguma função aritmética linear, quadrática ou cúbica, ou em escala logarítmica. Dessa forma, é aceitável que haja um determinado grau de variabilidade entre, por exemplo, os resultados obtidos na análise inicial e em cada estudo em andamento. Em contrapartida, não basta que o produto farmacêutico seja estável ao longo de todo o estudo (que os resultados obtidos estejam sempre dentro dos limites especificados), este ainda deve possuir um grau de variabilidade igual ou inferior a 5% em todos os testes de teor quando comparado à análise inicial, comprovando a eficácia da substância ativa independente de qualquer condição de estresse. (ANVISA, 2005)

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo geral desta monografia é apresentar ao leitor os conceitos básicos sobre os estudos de estabilidade realizados em uma indústria farmacêutica e sua importância como modo de avaliação da qualidade do produto farmacêutico tanto pelo controle de qualidade da própria instituição

quanto pelos órgãos regulatórios responsáveis pelo pleno cumprimento das normas de legislação.

De modo geral, os estudos de estabilidade devem ser realizados em todos os produtos, incluindo produtos em desenvolvimento, produtos que estarão sendo lançados comercialmente, lotes de validação, modificação na fórmula de produtos, mudanças de fornecedor e para aqueles decididos pela Garantia da Qualidade, realizados em lotes piloto ou não. Além disso, trata também da preparação dos protocolos de estabilidade, coleta de amostras de estabilidade, análises e relatório dos resultados. (ANVISA, 2005)

Objetivo	Tipo de Estudo	Uso
Selecionar formulações e recipientes adequados (do ponto de vista da estabilidade).	Acelerado	Desenvolvimento do Produto
Determinar o prazo de validade e as condições de estocagem.	Acelerado e Longa Duração	Desenvolvimento do Produto e Documentação de Registro
Substanciar vida-média da estabilidade declarada	Longa Duração	Documentação de Registro
Verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto	Longa Duração	Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade.

Tabela 3 – Principais objetivos dos estudos de estabilidade e seus respectivos usos.

### **3. MATERIAIS E METODOLOGIAS**

#### **3.1 CONDUÇÃO DAS AMOSTRAS PARA ESTABILIDADE**

As amostras a serem analisadas foram devidamente identificadas e incubadas nas respectivas câmaras de estabilidade, conforme descrição do Protocolo de Estudos de Estabilidade.

A partir da data de incubação, ou seja, a data na qual as amostras foram colocadas dentro das câmaras de estabilidade, iniciou-se a contagem dos períodos dos estudos.

Dentro de cada uma das câmaras de estabilidade, os respectivos parâmetros de temperatura (T) e umidade relativa (UR) são monitorados e controlados de forma automática e contínua, de modo que seja efetuado o estresse das amostras de acordo com as especificações de trabalho e não haja qualquer ocorrência que comprometa o andamento dos estudos.

No entanto, neste trabalho, foram selecionados os testes mais críticos (aqueles que causam um maior impacto) para a qualidade do produto farmacêutico, sendo teor do princípio ativo e pureza (possível formação de produtos de degradação).

#### **3.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS E REALIZAÇÃO DOS TESTES**

As análises de Teor e de Pureza Cromatográfica foram realizadas em Cromatógrafo Agilent Quaternary Modelo VWD - G1314B N° de Série DE7135971 - Detector FID.

##### Teste de Teor (por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

Reagentes usados:

Hidróxido de Tetrabutylamônio	Grau Reagente
Ácido fosfórico	Grau Reagente
Acetonitrila	Grau HPLC
Metanol	Grau HPLC

#### Preparo da Fase Móvel:

1. Foram diluídos 9,4mL de solução de hidróxido de tetrabutilamônio 40% (em água) com água a 750mL.
2. Em seguida, o pH foi ajustado com ácido fosfórico (1:10) para  $7,5 \pm 0,1$ .
3. Adicionou-se nesta solução 150mL de acetonitrila e 100mL de metanol, que foi levada ao ultra-som, fazendo ajustes quando necessário.

#### Preparo da solução padrão:

1. Para a preparação da solução padrão foram pesados cerca de 25mg de padrão de meropenem monohidratado, que foram transferidos para um balão volumétrico de 200mL.
2. Este padrão teve seu volume diluído e completado com a fase móvel preparada anteriormente. A solução resultante contém aproximadamente 0,1mg/mL de meropenem.

Nota: esta solução, imediatamente após a preparação, foi armazenada em refrigerador, tendo seu uso limitado ao prazo de 24 horas.

#### Preparo da Solução Amostra:

1. O conteúdo de 5 frascos foi misturado e a partir desta mistura, pesou-se uma quantidade de pó equivalente a 100mg de meropenem, posteriormente transferida para balão volumétrico de 100mL, onde teve seu volume diluído e completado com água.
2. Desta solução, Transferiu-se 10mL para um frasco volumétrico de 100mL, sendo feita diluição ao volume com a fase móvel.

Manter esta solução por cerca de 2 horas a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  antes do teste.

#### Condições cromatográficas:

- Coluna: coluna de 4,6mm x 25cm que contém L1, C18, 5 $\mu\text{m}$ .
- Comprimento de onda: 300nm.
- Fluxo: 1,5mL / minuto ou, se necessário, ajustar o fluxo de modo que o tempo de retenção do meropenem fique entre 6 e 8 minutos.
- Volume de injeção: 20 $\mu\text{l}$ .

- Tempo de corrida: 12 minutos

#### Adequação de Sistema:

O parâmetro de adequação de sistema está aprovado nas seguintes condições:

- Eficiência da coluna não é inferior a 2500 pratos teóricos;
- O fator de cauda não é maior que 1,5 e;
- O desvio padrão relativo (RSD) entre as injeções da solução padrão não é maior que 2,0%.

#### Procedimento:

1. Foi realizada injeção do branco como solvente e 5 injeções da solução padrão no cromatógrafo para avaliação da adequação do sistema.
2. Após a adequação do sistema, duas injeções da solução amostra foram feitas.
3. Os cromatogramas foram registrados para medição da resposta para os principais picos.

O percentual de meropenem por frasco pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$= \frac{AT \times WS \times DT \times P \times 100}{AS \times DS \times WT \times 100 \times LC}$$

O teor de meropenem em mg por frasco pode ser calculado usando a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Conteúdo de meropenem em percentual por frasco} \times LC}{100}$$

Onde,

AT = Área do pico de meropenem obtida na solução amostra.

AS = Área do pico de meropenem obtida na solução padrão.

WS = Peso do padrão de meropenem expresso em mg.

DS = Diluição da solução padrão.

WT = Peso da amostra expresso em mg

DT = Diluição da solução amostra.

P = Pureza tal qual do padrão de meropenem em % p/p

LC = Teor declarado de meropenem em mg por frasco.

### Teste de Pureza Cromatográfica (por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

Reagentes:

Ácido fosfórico	Grau Reagente
Trietilamina	Grau Reagente
Acetonitrila	Grau HPLC

Preparo de reagente:

Ácido fosfórico diluído: Diluir 10mL de ácido fosfórico com água para fazer 100mL de solução.

Solvente:

1. Transferir 1,0mL de trietilamina para um frasco volumétrico de 1000mL contendo 900mL de água. Ajustar com ácido fosfórico diluído para um pH de  $5,0 \pm 0,1$ , completar ao volume com água e misturar.

Fase móvel:

1. Transferir 1,0mL de trietilamina para um frasco volumétrico de 1000mL contendo 900mL de água.
2. Ajustar com ácido fosfórico diluído para um pH de  $5,0 \pm 0,1$ , completar com água ao volume e misturar.
3. Misturar a solução anterior com 70mL de acetonitrila. Fazer ajustes se necessário.

Preparo da Solução Padrão:

1. Pesar acuradamente 29,0mg do padrão de meropenem e transferir para um frasco volumétrico de 100mL. Dissolver e diluir ao volume com o

solvente.

2. Diluir 10mL desta solução para 100mL com o solvente.
3. Nota: Imediatamente após o preparo, guardar esta solução na geladeira. Ela deve ser usada dentro de 24 horas.

#### Preparo da Solução Amostra:

1. Pesar acuradamente 62,0mg da amostra (equivalente a 50mg de meropenem) em um frasco volumétrico de 10mL. Dissolver e diluir ao volume com solvente e misturar.

Nota: Use esta solução imediatamente.

#### Condições cromatográficas:

- Coluna: coluna de 4,6mm x 25cm que contém L1, C18, 5µm.
- Comprimento de onda: 220nm.
- Temperatura da coluna: 40°C.
- Fluxo: 1,6mL / minuto e é ajustado de modo que o tempo de retenção do meropenem fique entre 5 e 7 minutos.
- Volume de injeção: 10µl.
- Tempo de corrida:
- solução padrão – 12 minutos
- solução amostra – 3 vezes o tempo de eluição do meropenem

#### Adequação de Sistema:

O parâmetro de adequação de sistema está aprovado nas seguintes condições:

- Eficiência da coluna não é inferior a 2500 pratos teóricos;
- O fator de cauda não é maior que 1,5 e;
- O desvio padrão relativo (RSD) para injeções em replicata não é maior que 2,0%.

#### Procedimento:

1. Realizar uma injeção do solvente como branco e 5 injeções da solução padrão no cromatógrafo e avaliar a adequação do sistema.



2. Se passar realize uma injeção da solução amostra.

Medir as respostas de todos os picos.

Cálculo:

Calcular a porcentagem de cada impureza com o respectivo TRR na porção da amostra usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de qualquer impureza} = \frac{AT \times WS \times DT \times P \times 100 \times PM}{AS \times DS \times WT \times 100 \times LC}$$

Calcular a porcentagem de qualquer outra impureza na porção da amostra usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de qualquer impureza} = \frac{ATa \times WS \times DT \times P \times 100 \times PM}{AS \times DS \times WT \times 100 \times LC}$$

Onde,

AT = Área de impurezas de TRR de 0,45 e 1,9 encontrada no cromatograma da amostra.

ATa = Área de qualquer outra impureza encontrada no cromatograma da amostra.

AS = Área média de meropenem no cromatograma do padrão.

WS = Massa do padrão de meropenem em mg.

DS = Diluição da solução padrão.

WT = Massa da amostra em mg.

DT = Diluição da solução amostra.

P = Pureza tal qual do padrão de meropenem em % p/p.

LC = Teor declarado de meropenem em mg por frasco.

PM = Peso médio de enchimento em mg

Total de impurezas = soma de todas as impurezas em percentual.

(AGILA ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2011)



Figura 4 – Cromatógrafo Quaternary Agilent.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para traçar os perfis de degradação do Meropenem, antes das amostras serem incubadas nas câmaras de estabilidade, foram realizados os testes de teor e pureza cromatográfica. Em ambos os casos, os resultados obtidos estão dentro dos limites especificados.

Especificamente para o teste de teor, para atendimento às legislações da ANVISA, a variação aceitável nos resultados não pode exceder a  $\pm 5,0\%$ . A tabela abaixo descreve, além destes limites, os teores obtidos e o erro experimental previsto para este procedimento.

Lote	Teor - análise inicial (90,0 – 120,0%)	Erro Experimental ( $\pm 2,0\%$ )	Varição Aceitável - ANVISA ( $\pm 5,0\%$ )
Y001	101,7%	99,7 – 103,7%	96,6 – 106,8%
Y002	102,6%	100,5 – 104,7%	97,5 – 107,7%
Y003	104,1%	102,0 – 106,2%	98,9 – 109,3%

Tabela 4 – Resultados de Teor para as análises iniciais.

Lote	Pureza Cromatográfica			
	Impureza TRR =0,45 (≤0,8%)	Impureza TRR =1,9 (≤0,6%)	Outras Impurezas (≤0,2%)	Total de Outras Impurezas (≤2,0%)
Y001	ALQ	0,10%	ND	ND
Y002	ALQ	0,10%	ALQ	0,10%
Y003	ND	0,10%	0,10%	0,20%

Tabela 5 – Resultados de Pureza Cromatográfica para as análises iniciais.

Onde:

TRR: Tempo de Retenção Relativo;

N: frascos acondicionados em sua posição normal;

I: frascos acondicionados em posição invertida (de cabeça para baixo).

ALQ: Abaixo do Limite de Quantificação.

ND: Não Detectado.

Para atender os parâmetros de temperatura e umidade relativa decorrentes da diversidade do Brasil, A ANVISA, estabelece um período de vida útil mínimo de 24 meses quando a substância ativa é considerada estável, ou seja, não facilmente degradável. Portanto, os estudos de longa duração foram realizados até o 24<sup>o</sup> mês.

Qualquer mudança física, química ou microbiológica que possa ocorrer, poderia significar em uma perda potencial da eficácia e/ou segurança final do produto e, portanto, afetar diretamente a saúde do paciente.

Com o intuito de verificar se a interação entre o pó estéril e a tampa bromobutílica causaria algum impacto na qualidade do produto, no 3<sup>o</sup> mês de cada estudo e ao final de cada um destes, foram realizadas análises nas condições normal (N – sem interação pó/tampa) e invertida (I – com interação pó/tampa). De acordo com os resultados obtidos e apresentados nas tabelas 6 e 7, esta interação não impactou na qualidade do produto.

Por sua vez, determinados estudos apresentaram um erro experimental acima do esperado, sendo eles:

a) Estudos de Estabilidade Acelerado:

☑ Lote Y001: resultados de 3 meses, com uma queda acentuada no teor de Meropenem, não condizente com os resultados obtidos na análise inicial, 1º, 2º e 6º meses de estabilidade;

☑ Lotes Y002 e Y003: resultados de 3 meses, com uma queda acentuada no teor de Meropenem, não condizentes com os resultados obtidos na análise inicial, 1º e 2º meses de estabilidade. No período de 6 meses, por sua vez, houve aumentos significativos não esperados num final de estudo de estabilidade.

Lote	Período/Cond. EE (40°C/75%UR)	Teor	Pureza Cromatográfica			
		(450,0 – 600,0mg / 90,0 – 120,0%)	Impureza TRR =0,45 (≤0,8%)	Impureza TRR=1,9 (≤0,6%)	Outras Impurezas (≤0,2%)	Total de Outras Impurezas (≤2,0%)
Y001	Inicial	508,5mg/ 101,7%	ALQ	0,10%	ND	ND
Y001	1Mês (I)	515,0mg/ 103,0%	ND	ND	ALQ	0,10%
Y001	2 Meses (I)	511,0mg/ 102,2%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y001	3 Meses (N)	484,5mg/ 96,9%	ND	ND	ND	ND
Y001	3 Meses (I)	489,0mg/ 97,8%	ND	ND	0,10%	0,10%
Y001	6 Meses (N)	508,0mg/ 101,6%	ND	ND	ND	ND
Y001	6 Meses (I)	511,5mg/ 102,3%	ND	ND	0,10%	0,10%
Y002	Inicial	513,0mg/ 102,6%	ALQ	0,10%	ALQ	0,10%
Y002	1Mês (I)	520,0mg/ 104,0%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y002	2 Meses (I)	508,0mg/ 101,6%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y002	3 Meses (N)	495,5mg/ 99,1%	ND	ND	ND	ND
Y002	3 Meses (I)	495,5mg/ 99,1%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y002	6 Meses (N)	533,0mg/ 106,6%	ND	ND	ND	ND
Y002	6 Meses (I)	536,0mg/ 107,2%	ND	ND	ND	ND
Y003	Inicial	520,5mg/ 104,1%	ND	0,10%	0,10%	0,20%
Y003	1Mês (I)	535,5mg/ 107,1%	ND	ND	ALQ	0,10%
Y003	2 Meses (I)	522,5mg/ 104,5%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y003	3 Meses (N)	498,0mg/ 99,6%	ND	ND	ND	ND
Y003	3 Meses (I)	505,5mg/ 101,1%	ND	ND	ND	ND
Y003	6 Meses (N)	540,0mg/ 108,0%	ND	ALQ	ND	ND
Y003	6 Meses (I)	542,5mg/ 108,5%	ND	ALQ	ND	ND

Tabela 6 – Resultados dos Estudos de Estabilidade Acelerado.

Onde:

TRR: Tempo de Retenção Relativo;

N: frascos acondicionados em sua posição normal;

I: frascos acondicionados em posição invertida (de cabeça para baixo).

ALQ: Abaixo do Limite de Quantificação.

ND: Não Detectado.

b) Estudos de Estabilidade de Longa Duração:

Lote Y001: os resultados de 3 a 9 meses não apresentaram variações significativas. No 12<sup>o</sup> mês houve um acentuado aumento do teor, mas nos meses seguintes (18 e 24 meses), os teores encontrados estão condizentes com os resultados iniciais;

Lotes Y002 e Y003: podem ser considerados os mais irregulares dos lotes, com acentuadas variações de acréscimo e decréscimo de teor ao longo de seu prazo de validade. Dentre os lotes analisados, o Y002 apresentou o maior índice de impurezas (o que pode ser detectado a partir do 12<sup>o</sup> mês de estudo).

Os resultados apresentados mostram que ao longo dos estudos, em determinado períodos das análises, o erro experimental encontrado foi superior ao previsto. Este evento pode estar relacionado a diversos fatores como, por exemplo:

- Variáveis do processo produtivo: procedimentos de mistura do pó, enchimento ou envase;
- Fatores de repetitividade e/ou reprodutividade durante a preparação das amostras, padrões ou de outras etapas do método analítico;
- Qualquer outro fator que possa, direta ou indiretamente, interferir na homogeneidade do material.

No entanto, os estudos apresentados neste trabalho evidenciam que o Meropenem mostrou-se estável tanto nas condições de estresse de estabilidade acelerada quanto nos estudos de longa duração. Nenhum dos estudos apresentou variação superior à  $\pm 5,0\%$  nos testes de teor ou resultados de pureza cromatográfica acima dos limites especificados.

Lote	Período/Cond. EE (30°C/75%UR)	Teor	Pureza Cromatográfica			
		(450,0 – 600,0mg / 90,0 – 120,0%)	Impureza TRR =0,45 (≤0,8%)	Impureza TRR=1,9 (≤0,6%)	Outras Impurezas (≤0,2%)	Total de Outras Impurezas (≤2,0%)
Y001	Inicial	508,5mg/ 101,7%	ALQ	0,10%	ND	ND
Y001	3 Meses (N)	491,0mg/ 98,2%	ND	ND	ND	ND
Y001	3 Meses (I)	499,0mg/ 99,8%	ND	ND	ND	ND
Y001	6 Meses (I)	511,0mg/ 102,2%	ND	ND	ND	ND
Y001	9 Meses (I)	502,5mg/ 100,5%	ND	ND	ND	ND
Y001	12 Meses (I)	528,5mg/ 105,7%	ND	ND	ND	ND
Y001	18 Meses (I)	488,0 mg/ 97,6%	ND	ND	ND	ND
Y001	24 Meses (N)	484,0mg/ 96,8%	ND	ND	ND	ND
Y001	24 Meses (I)	487,0mg/ 97,4%	ND	ND	ND	ND
Y002	Inicial	513,0mg/ 102,6%	ALQ	0,10%	ALQ	0,10%
Y002	3 Meses (N)	487,5mg/ 97,5%	ND	ND	ND	ND
Y002	3 Meses (I)	490,0mg/ 98,0%	ND	ND	ND	ND
Y002	6 Meses (I)	538,0mg/ 107,6%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y002	9 Meses (I)	492,5mg/ 98,5%	ND	ND	ALQ	ALQ
Y002	12 Meses (I)	505,0mg/ 101,0%	ND	ND	ND	ND
Y002	18 Meses (I)	489,5mg/ 97,9%	0,77%	ND	ND	ND
Y002	24 Meses (N)	490,0mg/ 98,0%	0,65%	ND	ND	ND
Y002	24 Meses (I)	491,0mg/ 98,2%	0,67%	ND	ND	ND
Y003	Inicial	520,5mg/ 104,1%	ND	0,10%	0,10%	0,20%
Y003	3 Meses (N)	498,0mg/ 99,6%	ND	ND	ND	ND
Y003	3 Meses (I)	502,0mg/ 100,4%	ND	ND	ND	ND
Y003	6 Meses (I)	544,5mg/ 108,9%	ND	ALQ	ND	ND
Y003	9 Meses (I)	504,5mg/ 100,9%	ND	ND	ND	ND
Y003	12 Meses (I)	524,5mg/ 104,9%	ND	ND	ND	ND
Y003	18 Meses (I)	494,5mg/ 98,9%	ND	ND	ND	ND
Y003	24 Meses (N)	500,0mg/ 100,0%	ND	ND	ND	ND
Y003	24 Meses (I)	495,5mg/ 99,1%	ND	ND	ND	ND

Tabela 7 – Resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

Onde:

TRR: Tempo de Retenção Relativo;

N: frascos acondicionados em sua posição normal;

I: frascos acondicionados em posição invertida (de cabeça para baixo).

ALQ: Abaixo do Limite de Quantificação.

ND: Não Detectado.

## **5. CONCLUSÕES**

Os estudos de estabilidade têm apresentado uma relevante importância não somente na indústria farmacêutica, mas em todas as empresas que apresentam processos em escalas industriais para produção de materiais com critérios de qualidade específicos.

Os parâmetros de estabilidade são acompanhados e frequentemente testados pelo controle de qualidade frente a métodos validados com o intuito de obter resultados confiáveis. Desta forma, estes resultados oferecem segurança na determinação dos prazos de validade do produto.

A partir dos resultados obtidos nos estudos, é possível avaliar o comportamento do material com um maior grau de confiabilidade, além de traçar as principais diretrizes referentes as variáveis que apresentam impacto na qualidade final do produto, tais como: variáveis no processo produtivo, tipos de materiais de embalagem, matérias-primas, condições de estocagem do material, metodologias analíticas e especificações de trabalho.

Mesmo com os estudos de longa duração com resultados que garantam vida útil superior ao previamente estabelecido, as empresas devem ter domínio dos parâmetros de qualidade que impactam no produto a fim de ter segurança quanto a possíveis extensões no prazo de validade de um produto.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 1. EBAH – **História das Ciências Farmacêuticas**

Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAATP0AL/historia-das-ciencias-farmaceticas>

Acessado em 10/01/2012.

### 2. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – **História da Farmácia.**

Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/historia-da-farmacia->

Acessado em 10/01/2012.

### 3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – **Guia para a Realização de estudos de Estabilidade** RESOLUÇÃO – RE nº 1, de 29 de julho de 2005 (DOU 01/08/05).

Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos>

Acessado em 29/12/2011.

### 4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** RDC 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010.

Disponível em: [http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/RDC17\\_2010c.pdf](http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/RDC17_2010c.pdf)

Acessado em 23/01/2012.

### 5. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, **Guidance for Industry - Stability Testing of Drug Substances and Drug Products** – FDA, 1998. p. 4 - 12, 28 - 35.

Disponível

em:

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm128179.htm>

Acessado em 29/12/2011.

### 6. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, **Stability Testing of New Drugs and Products - Revised Guideline** – ICH - Q1A-R2 step5 – February 2003 – p. 1 - 19.

Disponível em:



<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

Acessado em 30/12/2011.

7. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, **Stability Data Package for Registration in Climatic Zones III e IV – ICH - Q1F Guideline**. February 2003 - p. 1 - 4; 59 - 67 (comments for its application). Acessado em 30/12/2011.

8. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, **Evaluation for Stability Data ICH - Q1E step5** – February 2003 - p. 1 - 19.

Disponível em:

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

Acessado em 30/12/2011.

9. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION – **Impurities in New Drug Products Q3B(R2) Guideline**. 4<sup>th</sup> Version, 2<sup>nd</sup> June, 2006.

Disponível em:

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

Acessado em 30/12/2011.

10. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **STABILITY STUDIES IN A GLOBAL ENVIRONMENT** – Stability Recommendations. Geneva, 13<sup>rd</sup> -14<sup>th</sup> December 2004 p. 1 - 2.

Disponível

em:

[http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS05\\_146Stabilitywithcomments.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS05_146Stabilitywithcomments.pdf)

Acessado em 23/01/2012.

11. WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS - **Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms** – Thirty-fourth Report, Geneva, 1996. p. 1 - 6, 59 - 76.

Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5516e/4.html>

Acessado em 23/01/2012.

12. ORIQUI, LUCIANA R. e MORI, MILTON; WONGTSCHOWSKI, PEDRO; FREITAS, SAULO R. e SANTOS, JOSÉ GUILHERME M. **Definição de Shelf Life para Produtos Químicos - A IMPORTÂNCIA DE UM GUIA DE ESTABILIDADE ESPECÍFICO PARA O SEGMENTO.** Química Nova, Vol. 34, Nº. 10, 1869 - 1874, 2011 - Recebido em 23/3/11; aceito em 6/8/11; publicado na web em 20/9/11. Acessado em 23/01/2012.

13. EUROTHERM INVENSYS - **Monitoramento de Ambiente Farmacêutico e de Câmara de Estabilidade.**

Disponível

em:

[http://www.eurothermltda.com.br/lifesciences/aplicacoes\\_monito.htm](http://www.eurothermltda.com.br/lifesciences/aplicacoes_monito.htm)

Acessado em 15/02/2012.

14. MARKENS, ULRICH. **Conducting Stability Studies – Recent Changes to Climatic Zone IV.** Pharma Times – Vol. 42 – Nº 07 – July 2010.

Disponível em:

<http://www.ipapharma.org/pt/July2010/>

[http://www.pt.sgs.com/stability\\_studies\\_india\\_0307.pdf](http://www.pt.sgs.com/stability_studies_india_0307.pdf)

Acessado em 23/01/2012.

15. LEVINE, IRA N. **Physical Chemistry** – McGraw-Hill Editions, 3<sup>rd</sup> Edition, 1988 Capítulo 17 p. 528 - 542.

16. HUNYNH-BA, KIN; ZAHN, MANUEL; MELVEGER, ALVIN J. **Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development - Regulations, Methodologies and Best Practices.**

Ed: Springer: New York, 2008, Capítulos 2 – 4.

17. HAYNES, JOHN D. **Journal of Pharmaceutical Sciences** Volume 60, p. 927 – 929; 1971

18. AGILA ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, Campos dos Goytacazes  
**PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO / Controle de Qualidade:**  
**POP/CGY/CQ/116/05.** p. 1 – 26; 2011