

**Estabilidade de fármacos e medicamentos: uma análise histórica das estratégias para a  
determinação do prazo de validade**

Stability of drugs and medicines: a historical analysis of strategies for determining shelf life

---

*Lucas Caike Oliveira Silva<sup>1</sup>, Gracielle Ferreira Andrade<sup>1</sup>, Marcelo Antonio de Oliveira<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus,  
Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Marcelo Antonio de Oliveira

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas, Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1749

Email: [marcelo.oliveira@ufes.br](mailto:marcelo.oliveira@ufes.br)

**Submetido em 02/10/2024**

**Aceito em 14/11/2024**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v5i3.46290>

## RESUMO

O desenvolvimento da indústria farmacêutica foi fortemente influenciado por mudanças nas técnicas e leis de estabilidade referente a medicamentos. Desde as primeiras regulamentações, que se concentravam principalmente na eficácia e segurança dos produtos, houve um progresso significativo na avaliação e controle da estabilidade. No início, as avaliações da estabilidade dos medicamentos eram mais simples e baseadas em testes físicos e químicos básicos. A incorporação de novas metodologias e diretrizes permitiram análises químicas mais detalhadas e precisas para IFA's e produtos de degradação. O objetivo deste trabalho é analisar as mudanças nas práticas e legislações sobre a estabilidade de fármacos e medicamentos, avaliando seu impacto na segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos. Trata-se de uma revisão narrativa onde foi realizada uma coleta de dados no ano de 2024, incluindo pesquisas que foram apresentadas nas bases de dados SciELO e PubMed. Os artigos e textos utilizados na revisão foram selecionados com base na sua data de publicação e relevância para o tema proposto. Este estudo é necessário para entender as mudanças nas práticas e legislações relacionadas à estabilidade de fármacos e medicamentos, pois essas mudanças têm um impacto direto na segurança, eficácia e qualidade dos produtos farmacêuticos. Assim, a análise das normas e práticas atuais é fundamental para garantir a conformidade e a inovação no desenvolvimento de medicamentos.

**Palavras-chave:** estabilidade de produtos farmacêuticos; estabilidade de fármacos; estabilidade farmacêutica.

## ABSTRACT

The development of the pharmaceutical industry has been strongly influenced by changes in drug stability techniques and laws. Since the first regulations, which focused mainly on the efficacy and safety of pharmaceutical products, there has been significant progress in the evaluation and control of stability. In the beginning, drug stability assessments were simpler and based on basic physical and chemical tests. The incorporation of new methodologies and guidelines allowed more detailed and accurate chemical analyses for APIs and degradation products. The objective of this work is to analyze the changes in practices and legislation on drugs and medicines stability, assessing their impact on the safety and quality of pharmaceutical products. This is a narrative review where data collection was carried out in the year 2024, including research that was presented in the SciELO and PubMed databases. The articles and texts used in the review were selected based on their publication date and relevance to the proposed topic. This study is necessary to understand the changes in practices and legislation related to drugs and medicines stability, as these changes have a direct impact on the safety, efficacy and quality of pharmaceutical products. Therefore, analysis of current standards and practices is essential to ensure compliance and innovation in drug development.

**Keywords:** stability of pharmaceutical products; stability of drugs; pharmaceutical stability.

## INTRODUÇÃO

Os padrões atuais da indústria farmacêutica divergem dos métodos rudimentares e falta de padronização na preparação de medicamentos no início do século XX. A produção de medicamentos nessa época costumava ocorrer em pequenas farmácias locais, onde os farmacêuticos preparavam os produtos manualmente, muitas vezes sem medidas ou procedimentos padronizados, conforme descrito por Hackmann et al. (1989). Essa abordagem resultava em uma grande variabilidade na qualidade e eficácia dos medicamentos, além de apresentar riscos de contaminação e deterioração.

Na década de 1940, foram estabelecidas as primeiras medidas para prever o prazo de validade de medicamentos, um avanço significativo na regulamentação farmacêutica, mas com poucos recursos analíticos. Antes disso, a determinação do prazo de validade era arbitrária. No entanto, com o surgimento de estudos sistemáticos sobre estabilidade de medicamentos e métodos analíticos mais avançados, diretrizes mais precisas foram desenvolvidas (CONSIGLIERE DE MATTA & OLIVEIRA, 2021).

Esse progresso foi impulsionado em parte por desastres farmacêuticos notórios, como o caso da talidomida e sulfanilamida, que destacou a necessidade de regulamentações mais rígidas e testes de estabilidade abrangentes. Assim, a década de 1950 marcou um ponto de virada na história da regulamentação farmacêutica, com um foco renovado na segurança e eficácia dos medicamentos (FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004).

Allen Jr. e colaboradores descrevem que um dos principais cenários no campo da tecnologia farmacêutica é a preocupação de entender como uma preparação farmacêutica se comporta ao longo do tempo, especialmente em condições normais de armazenamento. Isso nos permite garantir sua qualidade e segurança, estabelecendo um prazo de validade confiável. O compromisso da comunidade farmacêutica em fornecer tratamentos seguros e eficazes para os pacientes reflete nessa atenção particular à estabilidade dos medicamentos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Ao longo das décadas houve um grande progresso na evolução da estabilidade farmacêutica e das normas regulamentadoras no Brasil e no mundo. O objetivo inicial é garantir a integridade físico-química e microbiológica dos medicamentos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A evolução das exigências normativas relativas à estabilidade de insumos e produtos

farmacêuticos foi impulsionada pelo desenvolvimento dos métodos analíticos, que agora são mais eficazes e seletivos, o que resulta em resultados mais precisos e rápidos. Diante do exposto foi conduzida uma revisão de literatura a fim de realizar uma análise abrangente da evolução das estratégias de determinar a estabilidade de fármacos e medicamentos ao longo da história, e contextualizar com o cenário regulatório atual.

## MATERIAIS E MÉTODOS

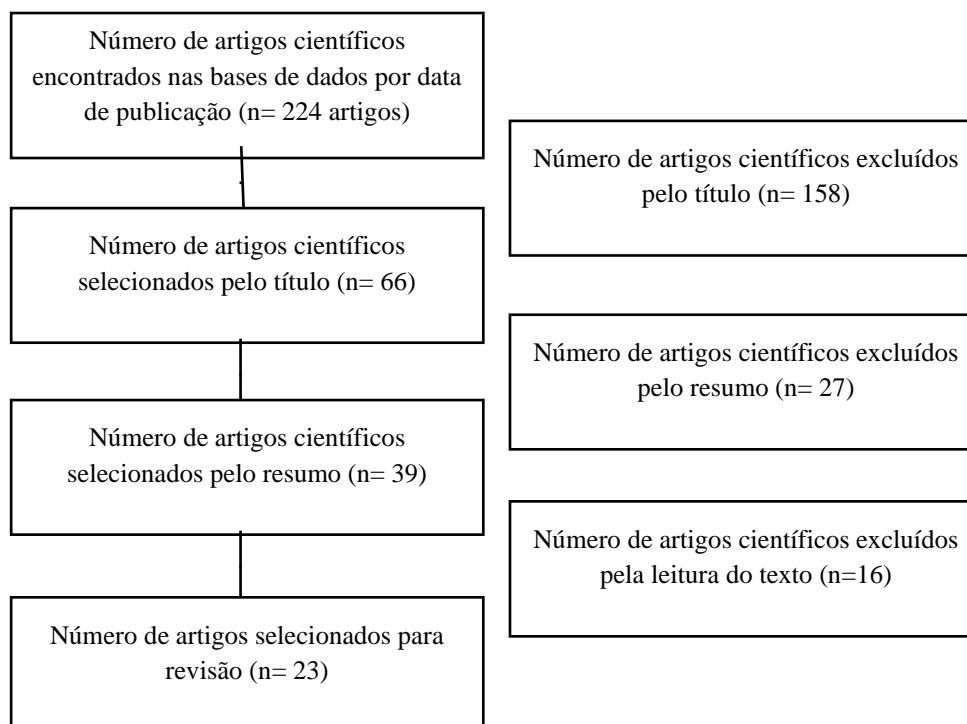
O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa realizada por meio de levantamento bibliográfico com o objetivo de analisar a evolução dos estudos de estabilidade de fármacos e medicamentos ao longo da história. A metodologia adotada consistiu em uma busca sistemática de livros de referência, guias (guidelines), normas e legislações vigentes no banco de dados do ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e OMS (Organização Mundial da Saúde), juntamente à artigos de revisão ou que tratam do assunto nas bases de dados acadêmicas Scielo, PubMed e Google Scholar. Foram selecionados artigos publicados no período de 1989 a 2024, utilizando os termos "estabilidade de medicamentos", "estabilidade de fármacos" e "estabilidade farmacêutica" como palavras-chave, e realizadas buscas em português e inglês. No desenvolvimento desta revisão uma análise detalhada foi conduzida com base em uma seleção criteriosa de artigos científicos. A análise dos artigos envolveu a extração de informações sobre ano de publicação, objetivo do estudo, principais resultados e conclusões. Artigos cujo foco não estivesse diretamente relacionado ao tema proposto, seja em seus títulos, resumos ou textos completos, foram excluídos do conjunto de dados. Os dados foram sintetizados em uma narrativa coesa, que abrange desde as práticas relacionadas à estabilidade de medicamentos até os desafios e perspectivas atuais na área.

Além disso, nove obras de literatura que abordam conceitos fundamentais e históricos sobre o tema em questão foram incluídas na revisão, com o objetivo de contextualizar o estudo dentro das exigências regulatórias atuais. Documentos normativos, incluindo regulamentos, relatórios técnicos e guias (guidelines) foram examinados. Essa revisão proporciona uma compreensão abrangente e fundamentada sobre a estabilidade de fármacos e medicamentos, bem como seu contexto regulatório.

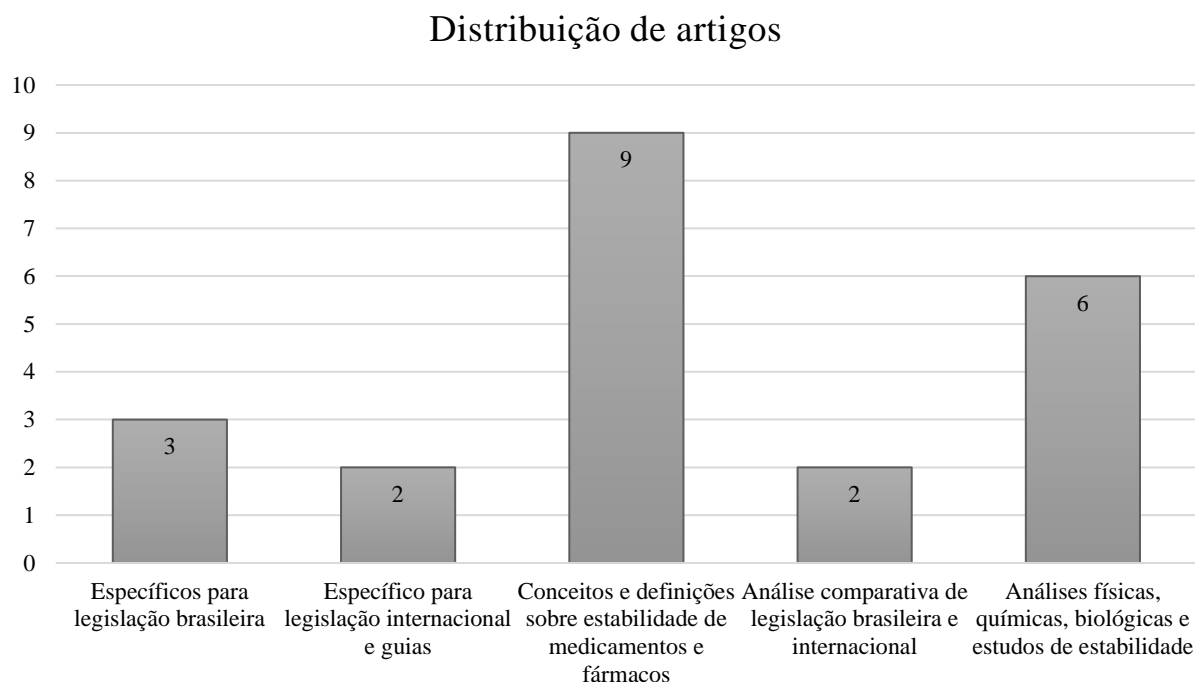
## RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 224 registros nas bases de dados ao utilizar descritores e o filtro por ano de publicação. A seguir, a figura 1 apresenta um fluxograma em relação ao processo de seleção dos artigos considerando critérios de inclusão e exclusão. Ao final do processo, foram selecionados 22 estudos que fizeram parte da elaboração desta revisão narrativa.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de artigos científicos e seu refinamento.



A distribuição dos artigos foi realizada em diferentes categorias para proporcionar uma visão clara e estruturada dos temas abordados (Figura 2).

**Figura 2.** Relação de tópicos encontrados nos artigos.

## REVISÃO DA LITERATURA

### *Guias internacionais*

Estes guias internacionais não têm efeito de lei, como uma resolução publicada pela ANVISA ou alguma normativa estabelecida pelo FDA (Food and Drug Administration), EMA (Agência Europeia de Medicamentos), PDMA (Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos do Japão). No entanto, são guias estabelecidos pelo ICH com orientações harmonizadas dos conceitos, e podem servir de fundamentação para estabelecer uma resolução.

Na década de 1980, várias nações e regiões criaram seus próprios padrões e diretrizes. Esses padrões mais tarde seriam adotados pelo ICH e pela OMS. A agência americana FDA publicou diretrizes sobre qualidade e estabilidade de medicamentos, estabelecendo padrões para testes e avaliações (ICH, 2003). A fim de garantir a qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos, a Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (PDMA) do Japão criou guias semelhantes. Na União Europeia, cada país membro criou suas próprias regulamentações, mas as autoridades reguladoras de saúde locais trabalharam juntas para harmonizá-las (DARROW; AVORN; KESSELHEIM, 2018; FACCI et al., 2020).

O empenho dos Estados Unidos, Japão e União Europeia, juntamente com a OMS, culminou em um esforço conjunto para a criação do ICH em 1990. Esse conselho foi criado para apoiar a harmonização das regulamentações farmacêuticas entre os mercados globais mais importantes. Esse esforço colaborativo marcou a história da regulação farmacêutica internacional, promovendo a colaboração e a uniformidade dos padrões regulatórios em todo o mundo (FACCI et al., 2020).

O guia Q1A, "Stability Testing of New Drug Substances and Products", publicado no ano de 1993, foi a primeira diretriz publicada pelo ICH (ICH, 2003). Este guia estabeleceu os princípios e procedimentos para a realização de estudos de estabilidade de substâncias e produtos farmacêuticos, especificando tipos de testes, frequência de testes e critérios de avaliação. Também aborda sobre as zonas climáticas como parte da orientação sobre testes de estabilidade. Ele define as condições de armazenamento que devem ser usadas para estudos de estabilidade, baseando-se em diferentes zonas climáticas globais. O guia Q1A(R1), versão revisada, marcou um primeiro grande passo para a harmonização mundial dos requisitos regulatórios relacionados à estabilidade de medicamentos, permitindo a aprovação e comercialização de medicamentos em vários mercados internacionais (ICH, 2003).

O guia Q1A(R1) define e aborda os estudos de estabilidade de longa e curta duração, fotoestabilidade tal como estudos de degradação forçada, também conhecidos como estudos de estresse. Esses estudos são conduzidos sob condições severas e específicas para avaliar a estabilidade intrínseca dos IFAs (insumos farmacêuticos ativos) e dos medicamentos. O objetivo é identificar os principais caminhos de degradação e os produtos de degradação que podem surgir, fornecendo uma compreensão aprofundada sobre a estabilidade do produto farmacêutico (ICH, 2003).

Em 1994 foi publicado pelo ICH a primeira versão do guia Q3A, de título "Impurities in New Drug Substances" (ICH, 2006). Esse guia trata da avaliação de impurezas em novas substâncias farmacêuticas e fornece diretrizes sobre como identificar, quantificar e controlar essas impurezas durante o processo de desenvolvimento e fabricação de medicamentos. Ao longo do tempo, o Q3A tem sido uma referência essencial para as autoridades reguladoras e para a indústria farmacêutica, fornecendo uma estrutura clara para a avaliação e o gerenciamento de impurezas em novas substâncias. O guia foi substituído pela sua atualização, correspondente ao documento Q3A(R2) em 2006 (ICH, 2006).

Publicado em 1995 pelo ICH, o guia Q1B denominado "Photostability Testing of New

Drug Substances and Products”, aborda especificamente os testes de fotodegradação, que avaliam a resistência dos medicamentos à luz. Este manual fornece instruções detalhadas sobre os requisitos para a fonte de luz, a intensidade da luz, os controles necessários e os parâmetros a serem monitorados durante os testes (ICH, 1996). A fotoestabilidade é uma característica importante a ser considerada durante o desenvolvimento e a fabricação de medicamentos, pois muitas substâncias podem sofrer degradação quando expostas à luz.

Posteriormente, em 2019, foi publicada a versão final do guia ICH Q3D (R1), "Guideline for Elemental Impurities", que fornece orientações sobre os limites aceitáveis de impurezas elementares em medicamentos, provenientes de IFAs, excipientes ou do processo de fabricação. A presença de impurezas elementares pode afetar a estabilidade dos medicamentos, pois metais pesados podem catalisar reações de degradação dos IFAs e interagir com excipientes, alterando suas propriedades físicas e químicas (ICH, 2019; 2022). Atualmente o guia conta com uma versão atualizada (Q3D(R2)), publicada no ano de 2022.

Ao longo dos anos, a ANVISA adotou gradualmente as diretrizes do ICH, sendo incorporadas às suas práticas regulatórias. A adoção de todas as diretrizes não ocorreu em um ano específico. Em vez disso, isso ocorreu ao longo de décadas, e à medida que o ICH publicava novas diretrizes e revisões, a ANVISA as incorporava ao seu sistema regulatório (MUNEKATA, 2020).

### *Legislações no Brasil*

Após a criação da ANVISA em 1999, o cenário regulatório brasileiro passou por importantes transformações. No que diz respeito à legislação específica para estudos de estabilidade de medicamentos no Brasil, critérios técnicos detalhados para conduzir estudos de estabilidade de medicamentos foram estabelecidos pela Resolução Específica (RE) nº 485 de 19 de março de 2002. Essa resolução descreve os tipos de estudos necessários, como acelerados e de longa duração, mas com menos especificidade. A determinação de condições de armazenamento, como temperatura e umidade relativa, e pesquisas de estabilidade acelerada e de longa duração, foram os principais critérios estabelecidos. Assim, com base nos resultados desses estudos, era necessário justificar o prazo de validade dos medicamentos. Os parâmetros de qualidade dos medicamentos, como suas propriedades químicas, físicas e microbiológicas deveriam ser avaliados regularmente (BRASIL, 2002).

Posteriormente, a publicação da Resolução nº 398, de 29 de julho de 2004, complementa



as normas anteriores e define requisitos detalhados para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos no Brasil. A resolução estabelece condições de armazenamento para várias zonas climáticas, incluindo temperaturas e umidade relativas específicas, classifica o Brasil como uma zona climática IV (quente e úmida) e exige estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, bem como estudos de estabilidade reduzido, acompanhamento e fotoestabilidade. Em resumo, a RE aprimorou as diretrizes para estudos de estabilidade, abordando pontos importantes com mais precisão, alinhada com as melhores práticas internacionais (BRASIL, 2004). A RE também apresenta um modelo de relatório de estabilidade, demonstrando como devem ser apresentados os resultados para a ANVISA. A classificação de zona climática posteriormente foi alterada de acordo com o guia Q1A(R2) de 2006, alterando o Brasil de Zona IV para IVb de clima quente e muito úmido. O ICH propôs uma divisão da Zona IV em IVa e IVb no Q1A (R2). Assim, considera-se que o fármaco ou medicamento deve ser estável pelo prazo de validade no Brasil na condição de 30 °C e 75% UR (Tabela 1).

**Tabela 1.** Classificação internacional de zonas climáticas segundo ICH Q1A(R2) (ICH, 2006).

Zona Climática	Classificação	Temperatura	Umidade Relativa (UR)	Países
Zona I	Clima temperado	21°C ± 2°C	45% ± 5%	Reino Unido, Canadá e outros.
Zona II	Clima subtropical com umidade moderada	25°C ± 2°C	60% ± 5%	Japão, Argentina e outros.
Zona III	Clima quente e seco	30°C ± 2°C	35% ± 5%	Botswana, Iraque e outros.
Zona IVa	Clima quente e úmido	30°C ± 2°C	65% ± 5%	Bolívia, Hong Kong e outros.
Zona IVb	Clima quente e muito úmido	30°C ± 2°C	75% ± 5%	Brasil, Índia

A RE nº 1, de 29 de julho de 2005, estabelece definições gerais sobre estabilidade: estudo em condições “acelerada” e “longa duração”; definição do prazo de validade e condições de armazenamento para este estudo; seleção de lotes, e frequência dos testes. Essa resolução introduziu uma mudança significativa, exigindo a realização de ensaios para quantificação e identificação de produtos de degradação. Além disso, a RE 1/2005 fornece instruções detalhadas sobre como realizar estudos de estabilidade. Essas instruções levam em consideração fatores intrínsecos, como as características físico-químicas dos IFAs e excipientes

e fatores extrínsecos como luz, temperatura e umidade, além do material de acondicionamento (BRASIL, 2005; MEIRELLES, 2014).

A ANVISA criou a instrução técnica IT nº 01 de 15 de julho de 2008 para explicar os requisitos para identificar e quantificar os produtos de degradação em medicamentos. Isso já havia sido solicitado na RE no 1/2005, mas não havia detalhes suficientes, o que deixava dúvidas nos responsáveis pelo cumprimento dessas normas. Esse informe técnico levantou a necessidade de realizar estudos de estresse para verificar a estabilidade dos medicamentos, contribuindo para a segurança e eficácia dos produtos (BRASIL, 2008; FACCI et al., 2020). Esta instrução técnica ainda é vigente até o presente momento.

A publicação da primeira Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) sobre estabilidade de medicamentos veio com a RDC nº 50/2011 da ANVISA, que introduziu conceitos e normas específicas para a realização de estudos de estabilidade para registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos. Entre as principais inovações, destacam-se os estudos de estabilidade cumulativa e de estresse, essenciais para avaliar o impacto de condições de armazenamento e manipulação. Além disso, a normativa estabelece que o prazo de validade dos produtos biológicos deve ser determinado exclusivamente por estudos de longa duração. Essa RDC ainda é vigente com alterações propostas pela RDC nº 25/2013 (BRASIL, 2011; FACCI et al., 2020).

A Resolução RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012, foi criada para estabelecer diretrizes claras sobre a realização de estudos de estabilidade de IFAs. Antes da RDC nº 45/2012, a legislação brasileira não possuía normas específicas detalhadas para a realização de estudos de estabilidade de IFAs. A normativa descreve condições controladas de temperatura e umidade, mostrando situações reais de armazenamento e transporte, e estabelece prazos mínimos para estudos acelerados e de longa duração. A criação dessa resolução foi motivada pela necessidade de preencher essa lacuna regulatória, proporcionando diretrizes claras para assegurar que os IFAs mantivessem suas características de qualidade, segurança e eficácia durante todo o período de armazenamento e uso (BRASIL, 2012; MEIRELLES, 2014).

Mesmo com a contínua evolução da legislação farmacêutica brasileira, focando na estabilidade de medicamentos, ainda havia lacunas específicas. Nesse contexto, a RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, foi criada para introduzir uma abordagem mais detalhada para a identificação, notificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Demanda uma documentação mais completa e relatórios detalhados para submissão à ANVISA, promovendo maior transparência e conformidade regulatória. A RDC ainda está

ativa, entretanto, com alterações presentes na RDC N° 171/201 (BRASIL, 2015).

Por fim, a RDC N° 318 de 6 de novembro de 2019, emitida pela ANVISA, representa um marco significativo no cenário regulatório relacionado à estabilidade de medicamentos no Brasil. Esta resolução estabelece critérios específicos para a condução de Estudos de Estabilidade de IFAs e de uma ampla gama de medicamentos, incluindo novos, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos. A RDC 318/2019 enfatiza que os estudos de estabilidade acelerados e de longa duração são essenciais para a avaliação da qualidade e segurança de produtos. O estudo de longa duração e de acompanhamento avalia a estabilidade ao longo do tempo até o prazo de validade, enquanto o estudo acelerado ajuda a prever o comportamento do produto em condições extremas em um período mais curto. Implementou-se também o acompanhamento do estudo de estabilidade em uso para medicamentos multidoses (MINÉ & MORAIS, 2013; BRASIL, 2019).

Uma diferença significativa da RDC 318/2019 em relação às resoluções anteriores específicas para estabilidade de medicamentos é a sua abordagem mais abrangente e integrada, revogando as principais RDCs 398/2001, 01/2005 e 45/2012 que serviram como base para essa integração. Além disso, a adoção da abordagem baseada em risco é uma mudança significativa, pois incentiva uma análise mais detalhada e contextualizada dos elementos que afetam a estabilidade dos medicamentos, o que resulta em uma avaliação mais precisa dos riscos associados. Outras diferenças podem incluir padrões mais precisos para a validade dos dados de estabilidade, especificações para estudos de estabilidade acelerada e de vida útil, e um foco maior na avaliação regular da estabilidade dos produtos. Assim, a RDC alinha-se às práticas internacionais, incorporando diretrizes estabelecidas por organizações como a ICH e OMS, o que promove uma maior harmonização (BRASIL, 2019; GUIMARÃES, 2020).

A entrada da ANVISA para o Conselho Internacional de Harmonização marcou um importante avanço para a regulação de medicamentos no Brasil. Em novembro de 2016, a ANVISA tornou-se membro observador da ICH, iniciando um processo de integração às melhores práticas regulatórias internacionais. Em novembro de 2019 a ANVISA foi oficialmente aceita como membro pleno da ICH, um reconhecimento de sua capacidade regulatória e compromisso com a harmonização global (BRASIL, 2022).

Como resultado dessa adesão, a ANVISA pode participar ativamente da elaboração e revisão das diretrizes da ICH, contribuindo para o desenvolvimento de padrões que garantam a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. A ANVISA ajudou a promover a

harmonização dos padrões regulatórios do Brasil com os internacionais, por meio da adoção de várias diretrizes da ICH, beneficiando a indústria farmacêutica brasileira, pois permite acesso mais rápido a medicamentos novos e seguros (BRASIL, 2022).

### *Tipos de estabilidade de um IFA ou Medicamentos*

O conceito de estabilidade de medicamentos (Tabela 2) refere-se à capacidade de um medicamento de manter suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro de especificações apropriadas por um tempo específico, conforme relatado por Carvalho e colaboradores (2005).

**Tabela 2.** Conceitos dos tipos de estabilidade.

<b>Estabilidade química</b>	Capacidade de um composto farmacêutico manter sua identidade química, pureza e teor ao longo do tempo, dentro dos limites especificados ao longo do prazo de validade (CARSTENSEN & RHODES, 2000).
<b>Estabilidade física</b>	Capacidade de um produto farmacêutico manter suas propriedades físicas originais, como aspecto, dureza, friabilidade, desintegração, tamanho de partícula, redispersibilidade, viscosidade, e outras ao longo do prazo de validade (CARSTENSEN & RHODES, 2000).
<b>Estabilidade microbiológica</b>	Capacidade de uma formulação farmacêutica de resistir ao crescimento de micro-organismos ou de manter-se na condição microbiológica especificada para a forma farmacêutica durante seu período de validade (AULTON & TAYLOR, 2018; BRASIL, 2019).
<b>Estabilidade terapêutica</b>	Capacidade de um produto farmacêutico manter sua eficácia terapêutica ao longo do prazo de validade. Deve-se garantir resultados consistentes e previsíveis no tratamento da condição médica para a qual o medicamento é prescrito (ICH, 2003; ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).
<b>Estabilidade toxicológica</b>	Capacidade de um produto farmacêutico manter-se livre de substâncias tóxicas ou degradantes que possam representar riscos à saúde do paciente ao longo do seu prazo de validade. Isso inclui evitar impurezas ou produtos de degradação que podem comprometer a segurança do medicamento e causar efeitos prejudiciais (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

### *Acompanhamento da estabilidade de um medicamento*

Os estudos de estabilidade são uma série de testes que avaliam como as propriedades de um produto mudam em diferentes condições ambientais dentro de um intervalo de tempo determinado (Tabela 3). Esses testes fornecem informações importantes para determinar seu prazo de validade e condições adequadas de armazenamento (BRASIL, 2019). O estudo de longa duração avalia a estabilidade ao longo do tempo até o prazo de validade, enquanto o estudo acelerado ajuda a prever o comportamento do produto em condições extremas em um período mais curto. Ambos são essenciais para manter os medicamentos e proteger a saúde pública.

Além disso, os estudos de estabilidade são essenciais para cumprir os regulamentos da ANVISA, da FDA e da EMA. Essas agências exigem dados de estabilidade para a aprovação e registro de medicamentos, garantindo que os produtos no mercado atendam aos padrões de qualidade necessários. É impossível garantir que os medicamentos mantenham suas propriedades terapêuticas e não causem danos ao longo do tempo sem esses estudos (WATERMAN & ADAMI, 2005).

Para solicitações de regularização de IFA e registro de medicamento com um novo IFA no país, é necessário apresentar estudos de estabilidade de longa duração concluídos, com resultados de no mínimo doze meses, além de estudos de estabilidade acelerados concluídos no momento do protocolo.

**Tabela 3.** Comparativo das condições de estudos de estabilidade entre a legislação americana (Zona I) e a legislação brasileira (Zona IVa) para medicamentos armazenamento em temperatura ambiente.

	<b>Zona</b>	<b>Estabilidade longo prazo</b>	<b>Estabilidade Acelerada</b>	<b>Degradação forçada</b>	<b>Estabilidade de acompanhamento</b>
<b>US Pharmacopeia</b>	I	25°C ± 2°C / 60% ± 5% U.R. em 12 meses	40°C ± 2°C / 75% ± 5% U.R. durante 6 meses	50°C ou 60°C / 75% ± 5% U.R.	25°C ± 2°C / 60% ± 5% U.R. pelo tempo de prazo de validade
<b>RDC 318/2019</b>	IVb	30 °C ± 75 % U.R. pelo tempo de prazo de validade	40 °C / 75 % U.R. durante 6 meses	40°C ou 50°C / 75% ± 5% U.R. dependendo do produto e sensibilidade	30°C ± 2°C / 75% ± 5% U.R.

### *Estudo de estabilidade de longa duração*

O estudo visa verificar a estabilidade física, química, biológica e microbiológica do medicamento para garantir que ele atenda às especificações aceitáveis durante o prazo de validade. Os estudos de estabilidade de longa duração (Tabela 4) devem ser realizados nas condições recomendadas para o armazenamento do produto, que incluem temperatura e umidade relativas controladas (BRASIL, 2005).

Os estudos devem ser realizados por um período mínimo que cubra o prazo de validade pretendido do medicamento; isso pode variar de 12, 24 meses ou mais, dependendo do prazo de validade que o fabricante deseja estabelecer.

**Tabela 4.** Condições de armazenamento para realização de estudos de estabilidade de longa duração e acompanhamento para medicamentos, preconizados na RDC 318/2019 (BRASIL, 2019).

Condição de armazenamento	Temperatura (°C)	Umidade relativa
Temperatura ambiente	30°C ± 2°C	75% ± 5%
Refrigeração	5°C ± 3°C	-
Congelamento	-20°C ± 5°C	-

Ao longo dos estudos de longa duração os ensaios de qualidade como identificação e teor do fármaco, quantificação de produtos de degradação, e avaliação dos ensaios característicos para cada forma farmacêutica em estudo, como pH, determinação de peso, determinação de volume, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e outros, devem ser realizados para garantir que o medicamento permaneça estável e dentro dos parâmetros especificados (ICH, 2003).

É importante ressaltar que as câmaras climáticas, previstas na RDC nº 318/2019, desempenham um papel crucial nos estudos de estabilidade de medicamentos, assegurando a conformidade com as exigências regulatórias específicas do Brasil para os estudos de longa duração e acelerado. Essas câmaras permitem, ainda, simular e controlar condições específicas de temperatura e umidade, reproduzindo ambientes extremos e variados que os produtos farmacêuticos podem encontrar durante seu armazenamento e uso (LUIZE; JANZ, LEITE, 2016).

### *Estudo de estabilidade acelerada*

O estudo de estabilidade acelerada avalia a estabilidade de um medicamento em ambientes mais severos do que os padrões de armazenamento (Tabela 5). O objetivo é acelerar as reações de degradação e garantir uma previsão rápida da vida útil do produto em condições normais de armazenamento. Este método é particularmente útil durante o desenvolvimento de medicamentos, pois permite identificar problemas potenciais de estabilidade em um curto período, fornecendo dados essenciais para ajustar formulações, embalagens e processos de fabricação (BRASIL, 2005).

**Tabela 5.** Condições de armazenamento para realização de estudos de estabilidade acelerado para medicamentos, preconizados na RDC 318/2019 (BRASIL, 2019).

<b>Condição de armazenamento do medicamento</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Umidade relativa</b>	<b>Duração de estudo</b>
Temperatura ambiente	40°C±2°C	75% ± 5%	0,3 e 6 meses
Congelamento	Não necessário	Não necessário	-
Refrigeração (2-8°C)	25°C±2 ou 30°C±2	60%UR ou 65%UR ou 75%UR±5%	0, 3 e 6 meses

Os ensaios de teor, quantificação de produtos de degradação, dissolução e demais testes preconizados para o controle de qualidade do medicamento devem ser realizados. Os testes são feitos no início e no intervalo de três e seis meses (BRASIL, 2005). A legislação brasileira permite o registro provisório de um medicamento com prazo estipulado de 18 meses caso o estudo acelerado mostre resultados satisfatórios, no entanto é obrigatório a entrega dos resultados do estudo de longo prazo o fabricante faça a opção de registro provisório.

### *Estudo de estabilidade de acompanhamento*

O Mercosul e a RE 01/05 exigem estudos de acompanhamento. Estes devem ser feitos anualmente com base nas condições climáticas, exceto para produtos que não mudaram desde o registro. No momento da inspeção, esses estudos devem ser entregues à ANVISA (BRASIL, 2005).

Embora as diretrizes do ICH não mencionem especificamente o termo "estudo de prateleira", a indústria farmacêutica o usa com frequência para se referir a estudos de estabilidade realizados em condições representativas do ambiente de armazenamento em

prateleiras, descrito nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) (BRASIL, 2013; BRASIL, 2019).

Atualmente, no âmbito nacional, o estudo de acompanhamento (ou monitoramento contínuo) de estabilidade de medicamentos é regulamentado pela Resolução RDC nº 318/2019. Após a aprovação inicial e entrada no mercado, o objetivo do estudo de acompanhamento da estabilidade de medicamentos, também conhecido como "estudo de prateleira", é garantir que os produtos se mantenham como estáveis (Tabela 6), de acordo com os resultados realizados no estudo de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2019).

**Tabela 6.** Exemplo de relatório de estudos de estabilidade de um comprimido ao longo do tempo.

Relatório de estudo de estabilidade					
<b>Produto:</b> Paracetamol 500 mg comprimidos					
<b>Lote:</b> PCT132465					
<b>Embalagem primária:</b> Blister de alumínio/PVC					
<b>Princípio(s) ativo(s):</b> acetaminofeno					
<b>Nome IUPAC:</b> N-(4-Hidroxifenil)-acetamida					
<b>Plano de estudo:</b> Estudo de estabilidade de longo prazo, acelerado e acompanhamento					
<b>Início de estudo:</b> 01 de março de 2024			<b>Validade prevista:</b> 24 meses		
Estudo		Longa duração (30°C/75% UR)	Acelerado (40°C/75% UR)	Acompanhamento	
<b>Tempo (meses)</b>		0 3 6 9 12 18 24	0 3 6	12 24	
<b>Ensaio</b>	<b>Limites</b>	-	-	-	
<b>Aparência</b>	devem manter coloração, forma e superfície sem defeitos	Os resultados são inseridos para cada intervalo de tempo.	Os resultados são inseridos para cada intervalo de tempo.	Os resultados são inseridos para cada intervalo de tempo.	
<b>Umidade</b>	Máx. 3,0%				
<b>Teor</b>	90,0-110,0% do valor declarado				
<b>Dissolução</b>	≥ 80% em 30 minutos				
<b>Dureza</b>	Informativo				
<b>Friabilidade</b>	Máx. 1,5%				
<b>Desintegração</b>	Máx. 15 min				



### *Estudo de fotoestabilidade*

Testes de fotoestabilidade avaliam a resistência de um medicamento à luz. Essas pesquisas simulam os efeitos da luz solar e artificial expondo um produto farmacêutico à luz intensa em condições controladas. Os estudos de fotoestabilidade incluem exposição controlada de medicamentos a fontes de luz que emitem luz visível e luz ultravioleta. Após a exposição, as amostras são analisadas para identificar mudanças químicas, como a degradação do fármaco, formação de produtos de degradação, mudanças físicas, como mudanças de cor ou odor. Os resultados desses estudos ajudam a definir as condições adequadas de armazenamento e, se necessário, a criação de embalagens que protejam o medicamento da luz (MEIRELLES, 2014, BRASIL, 2019).

### *Estudo de estabilidade em uso*

O estudo de estabilidade em uso, também conhecido como estudo de estabilidade após abertura, avalia a estabilidade de um produto farmacêutico multidoso sob condições de uso normais após sua primeira abertura.

Os estudos de estabilidade em uso são geralmente realizados para formas farmacêuticas que, uma vez abertas ou preparadas, podem estar sujeitas a condições que diferem significativamente das condições de armazenamento inicial. O objetivo deste estudo é determinar a duração em que a qualidade, segurança e eficácia de um produto permanecem inalteradas durante o tempo em que está em uso (ICH 2003; BRASIL, 2019).

De acordo com o artigo nº 29 da RDC 318/2019, um estudo de estabilidade em uso deve ser realizado sob uma das condições especificadas nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

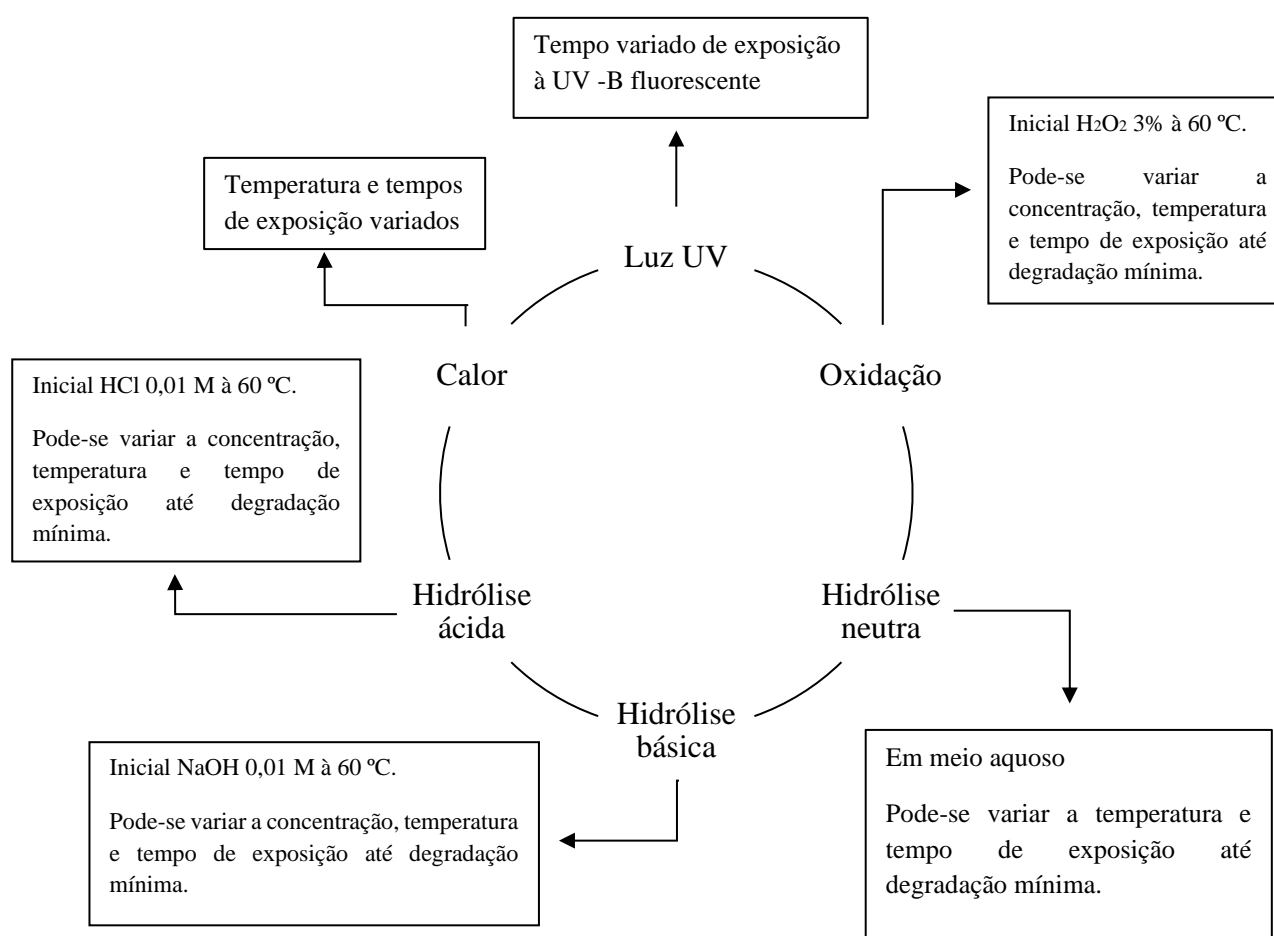
### *Estudo de degradação forçada do IFA*

Os estudos de degradação forçada são uma abordagem para a análise da estabilidade de compostos farmacêuticos com o objetivo de identificar produtos de degradação e compreender como a degradação ocorre. Para acelerar a decomposição e observar como o fármaco se degrada, esses estudos expõem o IFA a condições extremas de estresse como calor, luz, umidade, pHs extremos e oxidação (Figura 3) (BRASIL, 2015).

As empresas devem fazer estudos de degradação forçada para se adequar às normativas da ANVISA, expondo amostras de IFAs à umidade, calor, soluções ácidas e básicas, condições

de oxidação, e exposição à luz. Um exame abrangente do perfil de degradação é necessário para a conclusão desses estudos. Isso incluirá uma descrição dos resultados e as técnicas analíticas utilizadas para detectar, identificar, caracterizar e quantificar os produtos de degradação presentes no IFA e no medicamento (BRASIL, 2015).

**Figura 3.** Proposta de condições de estresse do IFA, a ser considerada em diferentes concentrações do agente de estresse, por diferentes tempos de exposição e temperatura até degradação mínima de 10%.



As condições experimentais de agentes de estresse precisam ser alteradas constantemente nos ensaios até obtenção de uma degradação satisfatória, isto quando o fármaco é passível de degradação. O objetivo é descobrir rotas de degradação e a cinética de degradação do fármaco para avaliar a real importância do evento. Embora haja padrões gerais de reações de degradação, a complexidade das moléculas e sua obtenção exige que as condições de estresse sejam avaliadas (BRASIL, 2015).

Para considerar uma reação de degradação do IFA, a ANVISA exige um grau de degradação superior a 10% e inferior à degradação total. Além disso, existem referências que podem ser utilizadas como base para determinar os endpoints de cada condição de estresse a ser avaliada. Existem relatos que algumas empresas propõem um endpoint de degradação de 30% (BRASIL, 2015; COSTA et al., 2018), mas outros valores podem ser considerados.

Os estudos forçados de degradação nem sempre resultam em decomposição do IFA. Em alguns casos, os produtos de degradação não se formam mesmo após o IFA ou o medicamento serem submetidos às condições de estresse extrema e isto ocorre devido à alta estabilidade deste fármaco. Quando a degradação nos testes for inferior a 10%, a empresa deve fornecer uma justificativa técnica bem fundamentada, mostrando que o IFA ou o medicamento são estáveis nas condições testadas e, portanto, não existe degradação significativa a ser considerada (PLETISKAITZ, 2019). A estabilidade do medicamento deve ser suficiente para garantir que a substância ativa mantenha sua eficácia e segurança aceitáveis ao longo de sua vida útil (prazo de validade). Quando o fármaco é passível de degradação deve-se também avaliar a significância do agente estressante utilizado na condição real de armazenamento do medicamento. Possíveis reações de degradação de um IFA podem influenciar as escolhas de excipientes, embalagem, condições de armazenamento e condições de fabricação de medicamentos, com o objetivo de reduzir as reações de degradação da substância ativa.

#### *Fatores que alteram a estabilidade de fármacos e medicamentos*

Alguns fatores que exercem grande influência na estabilidade dos produtos farmacêuticos incluem os extrínsecos, intrínsecos, relativos à formulação, processo de fabricação, material de embalagem e transporte (OLIVEIRA, 2001; LEITE, 2006).

Segundo Lachman; Lieberman; Kanig (2001), a estabilidade dos medicamentos é crucial para evitar a perda de eficácia terapêutica, formação de produtos tóxicos e variações na concentração do fármaco. Compreende-se que vários fatores como temperatura, pH, polimorfismo, oxidação, umidade, luz e interações entre os componentes do medicamento são considerados as principais fontes que tem potencial para alterar a estabilidade de um medicamento, levando à perda parcial ou total da atividade farmacológica.

#### *Fatores extrínsecos*

Fatores extrínsecos são influências ambientais que podem afetar a estabilidade dos medicamentos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A **temperatura** é um fator crítico na estabilidade de medicamentos, pois influencia diretamente os processos de degradação química e física. Flutuações extremas de temperatura, tanto para cima quanto para baixo, podem acelerar esses processos, dependendo se a reação é endotérmica ou exotérmica, e comprometer a qualidade do produto farmacêutico. Como exemplo, medicamentos sensíveis ao calor podem sofrer degradação do fármaco com formação de produtos de degradação em temperaturas elevadas, enquanto temperaturas baixas podem causar cristalização de soluções, reduzindo sua eficácia terapêutica (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011; USP, 2020). O aumento da temperatura pode levar à ruptura de ligações químicas. As reações de degradação mais comuns são a descarboxilação e a desidratação, e os grupos químicos sensíveis nos fármacos são as carboxilas, álcoois e polióis. É aconselhado controlar a temperatura de exposição tanto de fármacos quanto dos medicamentos para evitar reações de degradação.

A **exposição à luz** é um fator crítico na estabilidade dos medicamentos, pois pode desencadear reações fotoquímicas que levam à degradação dos componentes ativos. A luz ultravioleta é conhecida por causar danos significativos, alterando as estruturas moleculares dos medicamentos e produzindo produtos de degradação indesejados (SOUZA, 2014; USP, 2020).

Este processo de fotólise envolve a absorção de luz na região do visível ou ultravioleta pelo fármaco, que quebra ligações químicas e cria produtos de degradação. Estas reações são complexas, como a isomerização, polimerização, rearranjos, ruptura de ligações, e racemização. Para garantir a segurança e a eficácia de medicamentos sensíveis à luz, eles devem ser protegidos da exposição. Para proteger esses medicamentos, é imprescindível o uso de embalagens que evitam ou bloqueiam a exposição à luz, como frascos de vidro âmbar, blisters de alumínio opaco ou materiais plásticos com proteção contra radiação ultravioleta. Ao impedir que a luz provoque reações de fotólise, essas embalagens ajudam a preservar a estabilidade do medicamento. Isso garante que o produto manterá seu teor (potência) e integridade ao longo do tempo de prateleira (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O **oxigênio atmosférico** pode desempenhar um papel importante na degradação de medicamentos, particularmente em formulações sensíveis à oxidação. A oxidação pode causar produtos de degradação indesejados e é especialmente preocupante (OLIVEIRA, 2001; USP, 2020). As principais alterações em um produto oxidado são a cor, odor e precipitação.

A oxidação é uma preocupação importante no que diz respeito à estabilidade de medicamentos. Na reação de oxidação ocorre a perda de elétrons de um átomo ou molécula ou

perda de hidrogênio (desidrogenação). A presença de alguns grupos funcionais na molécula do fármaco indica possibilidades destas reações. Hidroxilas alcoólicas, hidroxilas fenólicas, insaturações e carbonilas aldeídicas tornam a molécula susceptível à oxidação, e é importante ressaltar que a presença destes grupos não garante a ocorrência da reação. Estas reações de oxidação são catalisadas por calor, luz (natural ou artificial), e traços de metais. Para evitar ou reduzir a oxidação deve-se remover traços de metais, evitar a luz e controlar a temperatura. Agentes quelantes como o EDTA, agentes antioxidantes e embalagens protetoras (da luz) são frequentes nas formulações de fármacos que oxidam. Deve-se evitar a exposição ao oxigênio atmosférico no ato de fabricação do medicamento, antes e após o envase. Existem alternativas para proteção do fármaco ao longo do processo produtivo e devem ser consideradas em fármacos susceptíveis.

A **umidade** é o principal fator de perda de estabilidade dos medicamentos, particularmente pelas reações de hidrólise ou formação de aglomerados. A umidade pode causar reações de hidrólise em alguns fármacos ou excipientes. Isso pode quebrar ligações químicas, produzir produtos de degradação indesejados e reduzir o teor do fármaco. A umidade também pode afetar a uniformidade de dose e a solubilidade de medicamentos sólidos, como comprimidos e cápsulas, prejudicando o produto (UETI, 2018). Por exemplo, os medicamentos com componentes higroscópicos podem absorver a umidade do ambiente, resultando em aglomerados ou mudanças na consistência (SILVA et al., 2009).

De acordo com Allen Jr., Popovich e Ansel (2013) a hidrólise é uma reação química na qual uma molécula de água interage com uma substância, resultando na quebra de uma ligação química (clivagem) e a formação de dois ou mais produtos. Essa reação é uma das principais causas de degradação de fármacos, particularmente aqueles contendo grupos ésteres, amidas, imidas, lactonas, lactamas e carbamatos. A presença de água, mesmo em pequenas quantidades, pode iniciar a hidrólise, comprometendo a estabilidade. Para evitar a hidrólise dos medicamentos, é fundamental controlar a exposição à água. Os métodos eficazes para proteger os medicamentos incluem armazená-los em locais secos, usar dessecantes, usar embalagens herméticas impermeáveis à umidade, trocar excipientes aquosos, bem como preferir formulações sólidas nestes casos de degradação. Além disso, a seleção dos excipientes adequados e o ajuste do pH da formulação para níveis que reduzam a hidrólise ajudam a garantir a estabilidade do medicamento. É conhecido que a hidrólise pode ou não ser favorecida de acordo com o pH do meio. A estratégia mais importante para garantir a segurança e eficácia

dos medicamentos ao longo do tempo é o controle da umidade (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013; SOUZA, 2014).

A estabilidade pode ser significativamente alterada por **agentes biológicos**, como enzimas e microbiota. Enzimas presentes em medicamentos ou produzidas por microrganismos podem desencadear reações de degradação, alterando a estrutura química dos fármacos e afetando sua qualidade com o tempo. Além disso, os contaminantes biológicos podem fazer com que outros fatores comprometam a integridade dos medicamentos durante o armazenamento e uso (YOSHIOKA & STELLA, 2000; PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

### *Fatores intrínsecos*

Os elementos intrínsecos que alteram a estabilidade de medicamentos e fármacos são atribuídos às propriedades inerentes à formulação farmacêutica (SOUZA, 2014).

O **polimorfismo cristalino**, ou a capacidade de uma substância existir em diferentes formas cristalinas, pode afetar significativamente a estabilidade dos medicamentos. Cada cristal de um fármaco específico pode ter propriedades físico-químicas diferentes, como solubilidade, ponto de fusão e estabilidade, o que altera diretamente as questões de estabilidade e biodisponibilidade. Existe uma alteração de estabilidade significativa, tanto física quanto química, dependendo de cada cristal do fármaco (forma polimórfica cristalina). A estabilidade do medicamento durante o armazenamento e o uso pode ser diretamente impactada por essas diferenças entre os cristais (SILVA & IHA, 2010), caso sejam alterados ou formados cristais ao longo do prazo de validade. Assim, é importante conhecer, identificar e acompanhar a forma cristalina presente em uma formulação farmacêutica onde o fármaco é sólido.

A **compatibilidade fármaco-excipiente** refere-se à capacidade de um fármaco e um excipiente serem manipulados em conjunto e não terem reações químicas ou físicas. Em outras palavras, é a garantia de que a eficácia, segurança ou estabilidade do medicamento não serão prejudicadas pela combinação do fármaco com o excipiente. A compatibilidade é fundamental para garantir que o medicamento permaneça de qualidade e com desempenho durante o armazenamento e uso (MEIRELLES, 2014; GARCIA, 2022). Atualmente existem várias técnicas para avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente e prever possíveis interações antecipadamente. Assim, pode-se trocar o excipiente em casos de incompatibilidade.

A escolha adequada dos materiais de **embalagem** também é crucial para garantir a estabilidade dos medicamentos. O material de embalagem não pode interagir com o

medicamento e deve proteger quanto às possíveis reações que o fármaco seja suscetível, como a fotólise, oxidação e hidrólise. Materiais inadequados podem causar reações de degradação química ou física, que podem fazer com que os produtos farmacêuticos percam sua estabilidade (WHO, 2002). Ao longo do tempo, as embalagens feitas de materiais que liberam substâncias voláteis ou que absorvem umidade podem afetar a integridade dos medicamentos. Como resultado, a escolha de materiais de embalagem inertes é fundamental para garantir a estabilidade do produto durante seu armazenamento e uso (CARARINI, 2016).

## CONCLUSÃO

A qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos em todo o mundo dependem da harmonização internacional das diretrizes de estabilidade, promovidas pela ICH e pela WHO. Essas diretrizes fornecem uma estrutura consistente para a realização de estudos de estabilidade, promovendo a confiabilidade dos dados e facilitando o reconhecimento mútuo de resultados entre diferentes jurisdições através da padronização de requisitos. O impacto dessas diretrizes é claramente evidenciado na legislação mundial, com muitos países incorporando as recomendações da ICH e da WHO em suas próprias regulamentações farmacêuticas.

Além disso, as diretrizes de estabilidade são essenciais para o desenvolvimento de novos medicamentos para garantir que os produtos mantenham sua qualidade ao longo do prazo de validade. A adoção rigorosa dessas diretrizes ajuda a proteger a saúde pública porque permite a detecção precoce de problemas de deterioração e a adoção de medidas corretivas antes que os produtos cheguem ao mercado.

A ANVISA tem sido fundamental para a adoção e adaptação das diretrizes internacionais de estabilidade ao mercado nacional. A necessidade de estudos de estabilidade acelerada, que simulam temperaturas e umidade extremas para prever a durabilidade dos medicamentos ao longo do tempo, é um exemplo disso. Esta técnica garante que os medicamentos permaneçam eficazes e seguros mesmo em ambientes adversos, refletindo o compromisso da ANVISA com a qualidade e incentivando os fabricantes a investirem em processos de fabricação e conservação que garantam a longevidade e integridade dos produtos.

Portanto, é evidente que os medicamentos comercializados são seguros, eficazes e de alta qualidade se as diretrizes de estabilidade forem cumpridas pelas indústrias farmacêuticas. Para enfrentar os desafios emergentes na indústria farmacêutica e promover a saúde e o bem-estar global, é necessária colaboração internacional contínua e atualização dessas diretrizes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN JR LV, POPOVICH NG, ANSEL HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos, 9.ed., São Paulo: Premier, 2013, 716p.
2. AULTON ME, TAYLOR K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5th.ed., Imprint: Elsevier, 2018, 1638p.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução Específica (RE) nº 485, de 19 de março de 2002. Aprova a documentação técnica para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 32, 20 de março de 2002. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0485\\_19\\_03\\_2002.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0485_19_03_2002.html). Acesso em 10 de agosto de 2024.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 398, de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 de novembro de 2004. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0398\\_12\\_11\\_2004.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0398_12_11_2004.html). Acesso em 10 de agosto de 2024.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Determina a publicação do Guia para realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 64., 1 de agosto de 2005. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001\\_29\\_07\\_2005.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001_29_07_2005.html). Acesso em 10 de agosto de 2024.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Informe Técnico nº 01, de 15.07. 2008. Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº1 de 29/07/2005, que trata do Guia para realização dos estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 de julho de 2008. Acesso em 10 de agosto de 2024.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre as condições e procedimentos para a realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, 2011. Disponível em:



[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0050\\_20\\_09\\_2011\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0050_20_09_2011_rep.html).

Acesso em 10 de agosto de 2024.

8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Diário Oficial da União, Brasília, 2012. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045\\_09\\_08\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045_09_08_2012.html). Acesso em 10 de agosto de 2024.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 de agosto de 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0039\\_14\\_08\\_2013.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0039_14_08_2013.pdf). Acesso em 10 de agosto de 2024.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015. Dispõe sobre o Guia para a realização de Estudos de Estabilidade de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 8 de dezembro de 2015. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC\\_53\\_2015\\_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC_53_2015_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892). Acesso em 10 de agosto de 2024.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2019. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/RDC\\_318\\_2019\\_.pdf/72014894-122d-433e-97b0-2c48bfb4ab54](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/RDC_318_2019_.pdf/72014894-122d-433e-97b0-2c48bfb4ab54). Acesso em 10 de agosto de 2024.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6.ed. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em 10 de agosto de 2024.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de atividades 2022. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/Relatrio deatividadesGVIMS2022.pdf>. Acesso em 15 de agosto de 2024.

14. CARARINE AP. Estabilidade de medicamentos: fatores interferentes com destaque em material de embalagem. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização), Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016, 29p.
15. CARSTENSEN JT, RHODES CT. Drug stability: principles and practices, 3.ed., New York: Marcel Dekker, 2000, 792p.
16. CARVALHO JP, SANTOS AS, SÁ AS, TEIXEIRA CS, NOGUEIRA MS. Estabilidade de medicamentos no âmbito farmacológico. *Fármacos & Medicamentos* 34(6): 22-27, 2005.
17. CONSIGLIERE DE MATTA VO, OLIVEIRA AG. Estabilidade e Conservação de Medicamentos. In: HELOU, CIMINO DAFFRE, Farmacotécnica, 2.ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 2021, p.47-64.
18. COSTA GN, VIANA M, LIMA FILHO UF, CABRAL L. Diretrizes para elaboração de um protocolo e relatório de estudo de degradação forçada de medicamentos de acordo com a RDC 53/2015. *Infarma Ciênc Farmac* 30(e.3): 194-202, 2018.
19. DARROW JJ, AVORN J, KESSELHEIM AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 323(2): 164-176, 2020.
20. FACCI J, DINIZ LF, REIS NFA, FERNANDES C. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. *Quim Nova* 43(7): 959-973, 2020.
21. FRANKS ME, MACPHERSON GR, FIGG WD. Thalidomide. *Lancet* 363(9423): 1802-1811, 2004.
22. GARCIA NLSA. As técnicas térmicas como ferramenta no estudo de compatibilidade IFA-excipientes: uma revisão. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022, 24p.
23. GUIMARÃES GP. Estabilidade de medicamentos sintéticos: visão geral da nova diretriz da Anvisa. Diadema. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2020, 44p.
24. HACKMANN ERM. Teste de estabilidade na indústria farmacêutica. Anais. São Paulo, p.1-65, 1989.
25. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH. Photostability testing of new drug substances and products Q1B, 1996. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em 15 de agosto de 2024.

26. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH. Guidelines on stability testing for new drug substances and products Q1A(R2), 2003. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em 15 de agosto de 2024.
27. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH. Impurities in new drug substances Q3A (R2). 2006. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em 15 de agosto de 2024.
28. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH. Guideline for Elemental Impurities Q3D (R1). 2019. Disponível em: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q3DR1EWG\\_Document\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_0322%20\(4\).pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q3DR1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322%20(4).pdf). Acesso em 15 de agosto de 2024.
29. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH. Guideline for Elemental Impurities Q3D (R2). 2022. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em 15 de agosto de 2024.
30. LACHMAN L, LIEBERMEN HA, KANIG JL. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica, 1.ed., v.2, Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001, p.509-1517.
31. LEITE, E. G. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006, 199f.
32. LUIZE TRR, JANZ FL, LEITE HD. Importance of stability study for registry, renewal and post registry changes of drugs. *Saúde em Foco* 8(1): 2, 2016.
33. MEIRELLES LMA. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. *REF* 11(4): 6-26, 2014.
34. MINÉ TMF, MORAIS DCM. Revisão das legislações que vigoram sobre a estabilidade dos medicamentos na indústria farmacêutica brasileira. *Cad Est e Pesq* 4: 21-38, 2013.
35. MUNEKATA IR. Ingresso da Anvisa no International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) e seu impacto nas indústrias farmacêuticas brasileiras. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2020, 43p.
36. OLIVEIRA AG. Estabilidade: Importante Parâmetro para Avaliar a Qualidade, Segurança e Eficácia de Fármacos e Medicamentos. *Rev Pharm Bras* 20: 4-8, 2001.
37. OLIVEIRA MA, YOSHIDA MI, GOMES ECL. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Quim Nova* 34(7): 1224-1230, 2011.
38. PINTO TJA, KANEKO TM, OHARA MT. Controle biológico de qualidade de produtos

- farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003, 325p.
39. PLETISKAITZ TMF. Faixa de degradação forçada requerida pela agência nacional de vigilância sanitária para fármacos e as principais técnicas envolvidas na identificação de produtos de degradação. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Análise Instrumental), Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, 2019, 242p.
  40. SILVA G, IHA K. Polimorfismo: caracterização e estudo das propriedades de uma fase cristalina. *JATM* 2(3): 331-338, 2010.
  41. SILVA KER, ALVES LDS, SOARES MFR, PASSOS RCS; FARIA AR, ROLIM NETO PJ. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 30(2): 129-135, 2009.
  42. SOUZA JN. Estudo de estabilidade: fatores que influenciam na estabilidade do medicamento. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização), Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014, 40p.
  43. UETI T. Fatores que afetam a estabilidade dos medicamentos e tipos de estudos aplicados na indústria farmacêutica. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2018, 37p.
  44. UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 1079 Good storage and shipping practices. United States Pharmacopeia, 2020. Disponível em: [http://ftp.uspbpep.com/v29240/usp29nf24s0\\_c1079.html](http://ftp.uspbpep.com/v29240/usp29nf24s0_c1079.html). Acesso em 10 de agosto de 2024.
  45. WATERMAN KC, ADAMI RC. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals, *Internat J Pharm* 293(1-2): 101-125, 2005.
  46. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Annex 9: Guidelines on packaging for pharmaceutical products. In WHO Technical Report Series, n. 902, 2002.
  47. YOSHIOKA S, STELLA VJ. Stability of Drugs and Dosage Forms. New York: Marcel Dekker, 2001, 270p.