

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BRENDA MANOELA  
BRUNO NOBERTO  
FERNANDA GABRIELLE

**A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DE ESTABILIDADE  
DOS MEDICAMENTOS NO CONTROLE FÍSICO-  
QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO.**

RECIFE/2023

**Brenda Manoela da Silva**  
**Bruno Noberto de Lima Gomes**  
**Fernanda Gabrielle do Nascimento Lima**

**A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DE ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS NO  
CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em  
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -  
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão  
do curso.

Orientador(a): Profa. Me. Andrezza Amanda Silva Lins

RECIFE  
2023

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S586i Silva, Brenda Manoela da.  
A importância do estudo de estabilidade dos medicamentos no controle físico-químico e microbiológico/ Brenda Manoela da Silva; Bruno Noberto de Lima Gomes; Fernanda Gabrielle do Nascimento Lima. - Recife: O Autor, 2023.  
29 p.

Orientador(a): Me. Andrezza Amanda Silva Lins.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Indústria Farmacêutica. 2. Estabilidade. 3. Físico-Químico. 4. Microbiológico. 5. Controle de Qualidade. I. Gomes, Bruno Noberto de Lima. II. Lima, Fernanda Gabrielle do Nascimento. III. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

## **AGRADECIMENTOS**

Ao concluir esse trabalho, expresso minha gratidão a todos que, de alguma maneira, colaboraram para sua realização.

Agradeço a Deus pelo presente da vida e por mais essa realização, sendo a fonte de nossa força e inspiração.

À Professora Dra. Andrezza, exemplar tanto como pessoa quanto profissional, agradeço especialmente pela confiança, amizade e dedicação na orientação deste trabalho. Sua vasta experiência proporcionou oportunidades únicas de crescimento profissional, fundamentais para alcançar esta etapa. Aos colegas de graduação que agora são companheiros de profissão, agradeço por cruzarem nossos caminhos acadêmicos.

Às nossas famílias e às pessoas que consideramos como apoio fundamental nos momentos desafiadores durante a graduação, expressamos nossa sincera gratidão

## RESUMO

A importância da estabilidade dos fármacos transcende a esfera comercial, constituindo-se em um atributo de índole legal, ética e moral, cujo atendimento é imperativo, dada sua estreita relação com a saúde da população. No âmbito da indústria farmacêutica, a estabilidade de medicamentos constitui um conjunto de operações com o desiderato de verificar e garantir que os produtos estejam em conformidade com os elevados padrões de qualidade estabelecidos pelas autoridades competentes, abrangendo a rigorosa supervisão microbiológica e físico-química. No território brasileiro, as empresas do setor são obrigadas a observar as exigências estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em consonância com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 318, datada de 06 de novembro de 2019. O presente estudo foi conduzido mediante uma meticolosa revisão bibliográfica, com o propósito de realizar um amplo levantamento da literatura acerca da significância da estabilidade no controle físico-químico e microbiológico. Ao término da investigação, tornou-se evidente que o controle físico-químico e microbiológico figura como elemento fundamental na rotina de produção de fármacos na indústria farmacêutica. Este imperativo não apenas em virtude da conformidade com os padrões estabelecidos, mas sobretudo pela mitigação do risco associado ao usuário final.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica; Estabilidade; Físico-Químico; Microbiológico; Controle de Qualidade.

## **ABSTRACT**

The importance of drug stability extends beyond the commercial sphere, constituting a legal, ethical, and moral attribute, the adherence to which is imperative given its close relationship with public health. Within the pharmaceutical industry, the stability of medications involves a series of operations aimed at verifying and ensuring that products comply with the high-quality standards established by competent authorities, including rigorous microbiological and physicochemical supervision. In the Brazilian context, companies in the sector are obliged to adhere to the requirements set by the National Health Surveillance Agency (ANVISA), in accordance with the Collegiate Board Resolution (RDC) No. 318, November 6, 2019. This study was conducted through a meticulous literature review, with the purpose of conducting a comprehensive survey of literature on the significance of stability in physicochemical and microbiological control. At the conclusion of the investigation, it became evident that physicochemical and microbiological control is a fundamental element in the routine production of pharmaceuticals in the industry. This imperative arises not only from compliance with established standards but especially from the mitigation of risks associated with the end user.

**Keywords:** Pharmaceutical Industry; Stability; Physicochemical; Microbiological; Quality Control.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Zonas climáticas e condições ambientais definidas----- 20

**Tabela 2** – Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas como graus A,B,C e D (Adaptação do ANVISA, 2013)----- 22-23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
ISSO	<i>International Organization for Standardization</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PFA	Produtos Farmacêuticos Acabados
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UR	Umidade Relativa



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. OBJETIVOS .....	11
2.1. Objetivo geral .....	11
2.2. Objetivos específicos .....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	12
3.1. Contexto Histórico.....	12
3.2. Durabilidade dos fármacos. ....	13
3.3. Fatores que alteram a estabilidade. ....	14
3.3.1. Estabilidade química.....	16
3.3.2. Estabilidade física.....	17
3.3.3. Estabilidade físico-química. ....	17
3.3.4. Umidade e pH.....	17
3.4. Inadequação da eficácia terapêutica.....	18
3.5. Ação do farmacêutico no controle de qualidade. ....	18
3.6. Estudos de Estabilidade.....	19
3.6.1. Estudo de Estabilidade de Acompanhamento .....	19
3.6.2. Estudo de Estabilidade Longa Duração.....	20
3.7. Controle Microbiológico.....	21
3.8. Classificações das áreas .....	22
3.9. Comportamento dos operadores em área higienizada .....	23
3.10. Papel do farmacêutico no controle microbiológico. ....	24
3.11. Controle Físico-Químico: métodos avaliativos físico-químicos .....	24
3.11.1 Reações físico-química.....	25
3.11.2. Identificação de desvio de qualidade .....	25
4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO .....	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	36
7. REFERÊNCIAS.....	37

## **1. INTRODUÇÃO**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é considerada a estabilidade farmacêutica quando o produto mantém suas características químicas, físicas e microbiológicas conforme os parâmetros indicados durante todo o período de validade. (Who, 2004).

Com o propósito de assegurar a preservação da qualidade química, física, microbiológica do medicamento e da sua forma farmacêutica dentro dos parâmetros estabelecidos, considerando a influência dos fatores ambientais ao longo do tempo, são recomendados estudos de estabilidade. (Duboc, 2005).

A data de validade é estabelecida como o prazo final para o uso de um produto farmacêutico em particular. O fabricante determina esse prazo baseado nos resultados alcançados durante a análise de estabilidade acelerada ou de longa duração. (Brasil, 2005).

As diretrizes nacionais e internacionais definem as normas, requisitos e procedimentos para o armazenamento apropriado durante a condução de estudos de estabilidade. Os entes reguladores, ao formular suas próprias diretrizes, têm como objetivo assegurar a qualidade, segurança e efetividade dos produtos destinados aos consumidores, levando em consideração a realidade específica de cada país. (Silva, 2009).

A necessidade de realizar o estudo de estabilidade dos medicamentos é embasada em razões diversas e essenciais, com o objetivo de garantir a qualidade e a segurança dos produtos farmacêuticos. Ao monitorar a estabilidade microbiológica, o estudo previne a contaminação do medicamento por microrganismos, garantindo que o produto seja seguro para o consumo e não represente riscos à saúde dos pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

- Realizar levantamento da importância de ensaios físico-químico e microbiológicos para garantir a estabilidade de medicamentos, levando a uma reflexão sobre os fatores que alteram esses parâmetros.

## **2.2. Objetivos específicos**

- Reconhecer os aspectos relevantes para a estabilidade de medicamentos e os controles, como microbiológico e físico-químico;
- Descrever os principais tipos de estudo de estabilidade;
- Descrever a importância da cinética de projeção do prazo de validade.

## **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1. Contexto Histórico**

Com o advento da Segunda Guerra Mundial (1939-1945) e o aprimoramento da indústria farmacêutica, ocorreu a transição dos

medicamentos, predominantemente derivados de fontes naturais, para um processo de isolamento, sujeitos a modificações químicas ou síntese. Adicionalmente, foram introduzidas na prática médica novas formas de apresentação de produtos farmacêuticos. Essa modificação na magnitude da produção submete os compostos medicinais a condições exigentes, ao mesmo tempo em que prolonga o período de exposição aos fatores ambientais. Isso aumenta os riscos potenciais de interações físicas, químicas e microbiológicas, com possíveis impactos na qualidade do produto final. Essa situação é decorrente do transporte extenso desses medicamentos, armazenamento por períodos prolongados e exposição a diversas condições climáticas que podem acelerar o processo de deterioração.

Até o início do século XX, as farmácias procediam à manufatura dos medicamentos conforme a prescrição médica no instante da solicitação, sendo estes utilizados pelo paciente imediatamente em seguida. Assim, o intervalo entre a produção e a administração era relativamente breve. Este contexto requer que a distribuição dos medicamentos não implicava desafios vinculados à durabilidade dos produtos. (Hackmann, 1989).

A estabilidade de um medicamento é crucial, sendo influenciada por vários fatores, incluindo a escolha técnica dos materiais de embalagem para acondicionar cada produto com base em critérios científicos. Essa seleção visa garantir a validade do medicamento desde a saída da indústria farmacêutica até o consumidor final, considerando toda a cadeia de distribuição e armazenamento. Além disso, propriedades físicas e químicas dos insumos farmacêuticos ativos e excipientes, juntamente com o tipo de forma farmacêutica e seu processo de fabricação, desempenham papéis cruciais na estabilidade. Fatores ambientais como temperatura, umidade e luz também têm efeitos variáveis em cada medicamento. Em resumo, a estabilidade do medicamento é impactada por diversos elementos ao longo do seu ciclo de vida, desde a produção até o consumo final. (SANT'ANNA, 2013; PAIVA, 2016).

### **3.2. Durabilidade dos fármacos.**

A determinação da durabilidade de uma formulação farmacêutica e a necessidade de compreender como ela se comporta em condições normais de estocagem representam, nos dias de hoje, a principal inquietação da área da

tecnologia farmacêutica. Somente dessa forma é possível avaliar de forma precisa o período durante o qual o produto se mantém em condições ideais para ser usado na prática clínica. Isso implica estabelecer um prazo de validade que assegure a qualidade do medicamento para futuras aplicações. (Ansel *et al.*, 2000).

A supervisão da durabilidade de medicamentos é uma das abordagens mais eficazes para avaliar, antecipar e evitar questões ligadas à excelência do produto ao longo de sua vida útil. (Carvalho *et al.*, 2005).

Um dos elementos fundamentais para garantir a durabilidade do fármaco é que o armazenamento seja realizado de maneira apropriada, em condições adequadas de temperatura, umidade e proteção contra a luz, visando preservar sua qualidade e estabilidade ao longo do tempo. (Martins, 2020).

No entanto, qualquer modificação no processo de desenvolvimento, produção, armazenamento e subsequente manipulação pode resultar na instabilidade do produto final. Por exemplo, a reatividade da substância ativa com o ambiente, a interação com todos os componentes do medicamento, incluindo excipientes, e com a embalagem de acondicionamento. (Huynh-Ba, 2008)

### **3.3. Fatores que alteram a estabilidade.**

Desvios na qualidade de medicamentos podem surgir devido ao transporte, armazenamento inadequado e manuseio, assim como condições inadequadas durante a produção. Fatores como vibração, choque mecânico, luz, umidade, temperatura e pressão podem alterar a qualidade do produto farmacêutico. A interação entre uma produção deficiente e um acondicionamento irregular é a principal origem dos desvios de qualidade em medicamentos, comprometendo a segurança do usuário. (ROSA, 2013; BITENCOURT *et al.*, 2018).

O período de vigência pode ser explicado como o momento em que a concentração de um medicamento ou substância diminui para 90% de sua concentração inicial. Essa terminologia é usada para indicar a estabilidade do produto; o termo comumente utilizado no lugar de período de vigência e a data de validade. Existem alguns fatores ambientais que afetam a validade de produtos farmacêuticos, especialmente temperatura, luz, radiações e umidade.

Parâmetros físicos e químicos também estão envolvidos e influenciam a estabilidade de medicamentos farmacêuticos. (Aashigari et al. 2018).

Dessa forma, a duração de validade de um medicamento torna-se relevante na conversa, pois é durante esse intervalo que o produtor assegura a estabilidade e eficácia do fármaco (Facci et al, 2020). Essa situação está sujeita a diversos elementos, que podem ser intrínsecos ou extrínsecos à molécula, e a perda dessa condição pode resultar não em benefícios, mas em efeitos prejudiciais ao paciente (Souza, 2014).

Na atualidade, é reconhecido que as instabilidades dos medicamentos podem resultar na redução do teor da substância ativa, um fenômeno que pode ser ocasionado por variações nas condições de armazenamento ou pela interação da substância ativa com outros componentes da fórmula farmacêutica. Além disso, essas instabilidades também podem levar a modificações físicas na forma de apresentação do medicamento, o que destaca a importância da escolha de adjuvantes farmacotécnicos capazes de mitigar os problemas relacionados à estabilidade do medicamento. (Oliveira e Scarpa, 1999).

Destaca que variações nos medicamentos podem manifestar-se por alterações visíveis, como cor, sabor, cheiro ou textura, em certos casos. No entanto, modificações químicas subjacentes podem não ser facilmente percebidas e geralmente requerem análise química para serem identificadas. Muitos medicamentos estão sujeitos à degradação química, especialmente quando formulados em estado líquido ou em formas sólidas. Essa degradação não apenas diminui a eficácia do medicamento, mas também pode provocar mudanças na aparência física das formas farmacêuticas, como descoloração decorrente da decomposição fotoquímica do medicamento. Essa análise destaca a importância de métodos químicos para avaliar a estabilidade e a integridade dos medicamentos, garantindo a eficácia e a segurança do produto final. (Florence *et al*, 2006).

A avaliação da durabilidade em produtos farmacêuticos é dividida em estudos de estabilidade física, química, físico-química, microbiológica e terapêutica. A estabilidade física de uma formulação é de importância tanto para o profissional de saúde quanto para o paciente. Quaisquer mudanças visíveis, como descoloração ou escurecimento, deve ser motivo de preocupação. A consistência na dosagem da substância ativa deve ser garantida ao longo do

tempo, especialmente porque alguns produtos são acondicionados em embalagens com múltiplas doses. É fundamental que o fármaco mantenha sua eficácia durante o período de validade previsto da formulação. (Carvalho et al, 2005).

Diversos processos químicos podem levar à decomposição dos ingredientes ativos e dos componentes auxiliares. Qualquer modificação na composição do princípio ativo pode diminuir sua eficácia terapêutica e resultar na geração de substâncias nocivas, causando efeitos indesejados. A deterioração química dos componentes auxiliares pode acarretar desafios relacionados à integridade física ou microbiológica. (Carvalho et al, 2005; Oliveira e Scarpa, 1999).

### **3.3.1. Estabilidade química.**

A estabilidade química desempenha um papel importante em produtos farmacêuticos acabados (PFA) onde o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) está molecularmente disperso, como em soluções, mas também em formulações semissólidas e sólidas. Em medicamentos com alto teor de água, a avaliação da estabilidade microbiológica é importante, pois pode causar problemas críticos de assistência à saúde. Além da perda de potência e crescimento microbiológico, degradantes podem surgir ao longo do tempo e levar à toxicidade em pacientes, portanto, sua quantificação é fundamental para determinar o perfil de segurança geral da forma de dosagem (Jato, 2001).

Segundo Gil et al. (2005), os elementos que têm o potencial de afetar a durabilidade de medicamentos podem ser categorizados em duas categorias: Intrínsecos e Extrínsecos.

Os elementos intrínsecos são atribuídos à responsabilidade do produtor e estão vinculados à excelência da matéria-prima, do processo de fabricação, dos materiais de embalagem e da própria composição (ingredientes).

Do processo de fabricação à embalagem final, a estabilidade dos produtos farmacêuticos é mantida para sustentar sua identidade, eficácia, pureza, potência e qualidade. Portanto, testes de são realizados em diferentes estágios do desenvolvimento do produto. Esse tipo de procedimento de teste é relativamente caro e demorado, exigindo muitas habilidades técnicas (Bajaj et al. 2012).



### **3.3.2. Estabilidade física.**

Existe estabilidade física nos produtos farmacêuticos quando suas propriedades físicas especificadas são mantidas, incluindo a aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade. As características físicas das formas farmacêuticas podem se modificar ao longo do tempo, como a dureza e a taxa de dissolução em comprimidos, uniformidade, aparência, viscosidade, sabor, odor ou até mesmo a ocorrência de separação de fases e formação de precipitados. A confiança do paciente pode ser afetada se a cor, o sabor, o odor ou outras características do produto sofrerem alterações com o tempo. Portanto, mesmo que o fármaco apresente boa estabilidade química ou microbiológica, as alterações físicas podem reduzir o período de utilização do medicamento. A influência do pH na estabilidade física de um sistema bifásico, especialmente emulsões, também é significativa (Farmacopeia, 2012)

### **3.3.3. Estabilidade físico-química.**

Acredita-se que a estabilidade físico-química seja uma das mais cruciais, pois possibilita a identificação de incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes na formulação, bem como a escolha das condições apropriadas de armazenamento e acondicionamento. (MEIRELLES, 2014; ZHOU et al.,2017).

### **3.3.4. Umidade e pH.**

A quantidade de umidade presente na atmosfera causa modificações por meio da reação de hidrólise, enquanto o oxigênio tem o potencial de desencadear a degradação por oxidação. (Ferreira, 2002).

De acordo com Hackmann (1989), a presença de umidade exerce um impacto significativo na durabilidade de um medicamento. Alguns produtos são capazes de absorver do ambiente quantidades de água consideráveis, o suficiente para permitir sua completa dissolução.

A existência de água proporciona a ocorrência das reações de hidrólise e degradação da substância ativa ou do produto farmacêutico, levando em consideração que a umidade relativa do ar no nosso país se situa em torno de 60 a 80% (Ferreira, 2002).

A hidrólise pode ser induzida por ação ácida ou alcalina, portanto, em linhas gerais, um pH neutro proporciona uma maior preservação da estabilidade (Gil *et al.* 2005).

A avaliação do pH da composição auxilia na verificação da estabilidade e simplifica a detecção de problemas relacionados à decomposição do princípio ativo, o que pode prejudicar sua eficácia farmacológica (Ferreira; Souza, 2011).

O nível de acidez ou alcalinidade, representado pelo pH, é um dos elementos de maior relevância quando se trata de determinar a estabilidade de um produto farmacêutico. A degradação de muitos medicamentos, principalmente por meio da hidrólise, está diretamente relacionada às concentrações de íons hidroxila e íons hidrogênio. De maneira geral, as reações de hidrólise são estimuladas em ambientes com pH de neutro a alcalino; assim, o ajuste do pH para uma faixa ácida (por exemplo, entre 5 e 6) aprimora a estabilidade da formulação (Ferreira, 2002).

#### **3.4. Inadequação da eficácia terapêutica.**

As incongruências desempenham um papel essencial na farmacotécnica, podendo ter um impacto desfavorável na eficácia terapêutica e comprometer a precisão da dosagem de um medicamento. Adicionalmente, essas discrepâncias podem afetar a aparência da formulação, tornando-a esteticamente inadequada. Ao lidar com as disparidades no âmbito farmacêutico, é crucial considerar a amplitude da formulação, que pode englobar diferenças entre os princípios ativos, os excipientes, ou entre qualquer um deles e o material de embalagem, podendo resultar em perda total ou parcial da ação terapêutica, assim como na formação de substâncias tóxicas. Um exemplo ilustrativo é a reação da lactose, um excipiente, com anfetaminas, ocasionando na oxidação do princípio ativo e na subsequente perda de eficácia farmacológica (Thompson e Davidow, 2006).

#### **3.5. Ação do farmacêutico no controle de qualidade.**

A importância do farmacêutico encarregado da produção e controle de qualidade possuir a devida capacitação, obtida por meio de educação, experiência e um histórico comprovado de competência e confiabilidade. Isso é crucial para assegurar a integridade dos produtos farmacêuticos. A eficácia tanto do estabelecimento quanto da manutenção de um sistema de garantia de

qualidade e na fabricação de medicamentos depende das pessoas envolvidas. Portanto, é essencial ter uma equipe adequadamente qualificada em número suficiente para realizar todas as atividades sob responsabilidade do fabricante. Todas as responsabilidades individuais devem ser minuciosamente descritas em procedimentos por escrito e compreendidas por todas as partes envolvidas no processo (Almeida, 2007).

Cabe ao profissional farmacêutico garantir que o medicamento entregue ao paciente atenda aos padrões de durabilidade aceitáveis. Para isso, o farmacêutico deve ter plena consciência desses critérios ao manusear e armazenar os medicamentos. (Thompson, 2006).

### **3.6. Estudos de Estabilidade**

Conforme estabelecido na RDC 318/2019 (Anvisa, 2019a), que aborda os critérios para a realização de estudos de estabilidade, essas análises são delineadas para avaliar e comprovar a qualidade do IFA ou do medicamento ao longo do tempo, com o propósito de determinar o prazo de reteste e/ou o prazo de validade do IFA e do produto. Para todo medicamento destinado à comercialização no Brasil, tais estudos devem ser realizados, e os dados devem ser incluídos no registro ou nas alterações pós-registro para justificar o prazo de validade estipulado. Existem três modalidades de estudos a serem conduzidas: estudo de estabilidade de acompanhamento, acelerado e de longa duração.

#### **3.6.1. Estudo de Estabilidade de Acompanhamento**

De acordo com a RDC nº 318/2019 (Anvisa, 2019a) este estudo tem como objetivo acompanhar e confirmar a validade do medicamento ou IFA e o período de reteste do IFA, garantindo que o produto mantenha as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos testes de longa duração. São empregadas as mesmas condições ambientais recomendadas para o estudo de longa duração conforme estabelecido no Guia nº 28/2019 (Anvisa, 2019b), e as análises correspondentes devem ser realizadas em sequência àquele estudo, com avaliações a cada seis meses no segundo ano de estudo e anualmente de acordo com o prazo de validade estabelecido.

#### **3.6.2. Estudo de Estabilidade Acelerado**

Estudo projetado com a finalidade de acelerar o processo de degradação química e/ou de alterações físicas em um produto farmacêutico, submetendo-o a condições extremas de armazenamento. Os dados obtidos dessa abordagem, quando combinados com aqueles provenientes de estudos de prazo estendido, podem ser empregados para analisar os efeitos químicos e físicos de longa durabilidade em condições normais. Além disso, permitem avaliar o impacto de exposições breves a condições diversas das especificadas na embalagem do produto, as quais podem ocorrer durante o transporte (Silva, 2009).

### 3.6.2. Estudo de Estabilidade Longa Duração

Conforme estipulado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 318/2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2019a), que trata dos critérios para a condução de estudos de estabilidade, essas análises são delineadas para avaliar e confirmar a qualidade do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) ou do medicamento ao longo do tempo. O objetivo é determinar os prazos de reteste e/ou validade tanto para o IFA quanto para o produto final. Para todos os medicamentos destinados à comercialização no Brasil, é imperativo realizar tais estudos, e os dados resultantes devem ser incorporados ao registro ou às alterações pós-registro para fundamentar os prazos de validade estipulados. Existem três modalidades de estudos a serem conduzidas: estudo de estabilidade de acompanhamento, acelerado e de longa duração (Who, 2018). (Tabela 1)

Tabela 1. Zonas climáticas e condições ambientais definidas

Zona climática	Definição	Condição de armazenamento
Zona I	Temperada	21°C//45% UR
Zona II	Mediterrânea	25°C//60% UR
Zona III	Quente e seca	30°C//35% UR
Zona IVa	Quente e úmida	30°C//65% UR
Zona IVb	Quente e úmida	30°C//75% UR

Fonte: Adaptado de WHO (2018).

O Brasil, de acordo com a classificação internacional, encontra-se na zona climática IVb. Portanto, o Guia nº 28/2019 (Anvisa, 2019b) estabelece que os

medicamentos destinados à comercialização no país devem demonstrar estabilidade em uma temperatura média de 30°C e umidade relativa de 75% para IFAs e produtos condicionados à temperatura ambiente, sem a necessidade de controle de umidade. Para produtos à base aquosa, a condição recomendada é de 30°C/35% UR. Para IFAs suscetíveis à umidade, a orientação é de 30°C/70% ou 65% UR. IFAs que requerem temperatura controlada devem ser submetidos a 25°C/60% UR. Nestes casos, a variação aceitável é de  $\pm 2^\circ\text{C}$  e  $\pm 5\%$  UR.

Para IFA e produtos mantidos em refrigeração, considera-se apenas a temperatura de  $5\pm 3^\circ\text{C}$ , e para temperaturas negativas,  $-20\pm 5^\circ\text{C}$ , sem a utilização da Umidade Relativa (UR). A extensão mínima desse estudo deve ser de 12 meses a partir da data de fabricação, com análises realizadas a cada trimestre. (Berdague et al. 2022)

### **3.7. Controle Microbiológico**

A microbiologia na área da farmácia está ligada ao estudo de microrganismos associados à produção de produtos farmacêuticos. Isso engloba a utilização de microrganismos para auxiliar na fabricação de produtos farmacêuticos ou para controlar a quantidade de microrganismos em um ambiente de produção. A última preocupação tem como objetivo assegurar que o produto final esteja estéril ou livre das cepas específicas consideradas indesejáveis. Essa abordagem se estende ao longo de todo o processo de fabricação, incluindo matérias-primas e a qualidade da água (Black, 1996).

Os microrganismos relevantes para a indústria farmacêutica são categorizados em três grupos: bactérias, fungos e vírus. Bactérias e fungos possuem estruturas celulares que lhes permitem se replicar, enquanto os vírus, sendo menores e mais simples, dependem das células eucarióticas e procarióticas para sua replicação. Para investigar os microrganismos presentes nos produtos farmacêuticos, é crucial compreender as fontes e os mecanismos responsáveis por essa contaminação. Caso haja microrganismos contaminantes nas matérias-primas utilizadas na fabricação, estes serão transferidos para o produto. Além disso, há a possibilidade de contaminação proveniente de equipamentos, do ambiente de produção, dos materiais de embalagem e dos operadores envolvidos (Pinto, T.; Kaneko; Pinto, A., 2015).

Para os ensaios microbiológicos que requerem meios de cultura para execução, é essencial submetê-los a um controle de qualidade. Esse processo visa garantir a fertilidade e a qualidade desses meios, assegurando condições propícias para o crescimento microbiano. Além disso, o controle de qualidade microbiológico deve examinar as condições de armazenamento dos meios de cultura, certificar-se de que o método de preparação está adequado e verificar se suas propriedades de funcionamento estão dentro das especificações estabelecidas (Sutton e Jimenez, 2012)

A deterioração da estabilidade microbiológica pode indicar tanto a presença de microrganismos em quantidades superiores às permitidas para uma forma farmacêutica específica quanto a diminuição da atividade biológica de um produto. (Nunes *et al.* 1999).

### 3.8. Classificações das áreas

A norma mais amplamente adotada globalmente é a ISO 14644, que classifica salas limpas em nove categorias com base na quantidade de partículas específicas por metro cúbico. As áreas limpas designadas como Classe A abrangem zonas de operações de alto risco, sendo reservadas para atividades que demandam um nível máximo de esterilidade. As Classe B são destinadas a condições assépticas de preparação e enchimento, estando conectadas à zona de Classe A. Nestas áreas, são realizadas etapas críticas para garantir a esterilidade do produto, embora com um nível menor de risco em comparação com a Classe A. As Classes C e D representam áreas limpas utilizadas para conduzir etapas menos críticas na produção de medicamentos estéreis. Apesar de requererem menos rigor em termos de controle de contaminação, essas áreas ainda são mantidas sob condições controladas para assegurar a qualidade dos produtos (Eudralex, 2008). Os limites para cada classe de área classificada são apresentados na tabela.

Tabela 2 – Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas como graus A,B,C e D (Adaptação do ANVISA, 2013)

<b>Grau</b>	<b>Amostra de ar (UFC/M<sup>3</sup>)</b>	<b>Placas (diâmetro de</b>	<b>Placas de contato (diâmetro</b>	<b>Impressão de luva de</b>

		<b>90mm) (UFC/4horas)</b>	<b>de 55mm) (UFC/placa</b>	<b>5 dedos (UFC/luva)</b>
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-----
D	200	100	50	-----

Não reconhece o monitoramento ambiental como uma medida direta de esterilidade de produtos, devido à variabilidade dos métodos e à ausência de uma correlação direta entre os níveis de monitoramento ambiental e a esterilidade de um lote. Em vez disso, considera-o uma ferramenta para avaliar a eficácia das medidas de controle de contaminação, devendo ser avaliado ao decidir a liberação de um lote. O estado de controle também é enfatizado neste guia ao afirmar que o monitoramento "fornece dados do perfil microbiano (...) e informações que permitem identificar novas tendências de contagens microbianas e crescimento de uma microflora dentro das salas limpas ou ambientes controlados" (Anvisa, 2013).

### **3.9. Comportamento dos operadores em área higienizada**

Os indivíduos desempenham uma função essencial como transportadores de micro-organismos, uma vez que dispersam partículas através da pele e das vestimentas que utilizam. Portanto, ao realizar atividades em uma área de controle rigoroso, é fundamental que empreguem vestimentas especialmente projetadas para minimizar essa dispersão. As indumentárias destinadas a ambientes controlados são fabricadas com tecidos que emitem quantidades reduzidas de partículas. Todos os colaboradores envolvidos em atividades nessas áreas devem participar de treinamentos abrangentes, visando adquirir conhecimento sobre o comportamento apropriado e a forma correta de vestir essas roupas específicas. A realização regular desses treinamentos é imperativa para assegurar a manutenção da atualização dos operadores nesse contexto (Whyte, 2013)

### **3.10. Papel do farmacêutico no controle microbiológico.**

Seria inadequado conceber a microbiologia farmacêutica como restrita a uma série de procedimentos laboratoriais. No intuito de mitigar os potenciais riscos de contaminação, a microbiologia farmacêutica coloca uma ênfase significativa no controle de agentes contaminantes. É por esse motivo que os profissionais que atuam na área farmacêutica desempenham uma função ativa em várias etapas do processo produtivo, na gestão de recursos e na preservação de ambientes assépticos. Isso comumente implica na condução de testes e análises de dados, na realização de avaliações de risco, tanto de maneira preventiva quanto em resposta a problemas identificados, e na contribuição para a concepção de sistemas como parte integrante de uma estratégia abrangente de controle de contaminação (Sandle, 2015).

### **3.11. Controle Físico-Químico: métodos avaliativos físico-químicos**

O monitoramento da qualidade físico-química na indústria farmacêutica desempenha um papel crucial, garantindo a conformidade de um produto para o seu uso. Os procedimentos de avaliação físico-química constituem uma fase vital para identificar se o fármaco foi fabricado de acordo com padrões adequados, incluindo a utilização de matérias-primas apropriadas e quantidades precisas (Knappmann *et al.*, 2010).

Os procedimentos físico-químicos conduzidos durante os ensaios de qualidade englobam diversas análises, tais como peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, uniformidade de dose, doseamento e perfil de dissolução. No caso de formas farmacêuticas sólidas orais, como comprimidos, a friabilidade e a dureza desempenham um papel crucial na determinação da estabilidade física do medicamento. O tempo de desintegração é um parâmetro utilizado para avaliar a biodisponibilidade do fármaco liberado por essas formas farmacêuticas. Por outro lado, os testes de uniformidade de dose e peso médio são empregados para avaliar aspectos posológicos relevantes. O teste de doseamento, por sua vez, é de importância fundamental para quantificar a presença do princípio ativo no fármaco. Por fim, o perfil de dissolução proporciona informações sobre as quantidades de fármaco que se dissolvem ao longo do tempo em um meio específico de liberação (Gil e Machado, 2010).



### **3.11.1 Reações físico-química**

As reações de degradação, como oxidação, redução e hidrólise, desempenham um papel essencial na estabilidade de produtos farmacêuticos, sendo influenciadas por variáveis como concentração de reagentes, pH, radiação e catalisadores. Fatores como materiais crus e o intervalo entre a fabricação e o uso também impactam essas reações. Produtos farmacêuticos podem sofrer alterações em características como aparência, consistência e pH, afetando a estabilidade devido a fatores como impacto, vibração e flutuações de temperatura. Além disso, reações químicas como solvólise, oxidação e hidrólise podem resultar em produtos de degradação, levando à redução da potência do ingrediente ativo e perda de atividade de excipientes, como conservantes e antioxidantes (Carstensen *et al.*, 2000).

### **3.11.2. Identificação de desvio de qualidade**

Os perigos associados são basicamente idênticos aos que são encontrados em contextos de fabricação de medicamentos, incluindo identificação inadequada, desvios, contaminação e a possibilidade de contaminação cruzada. Muitas companhias, organizações, órgãos e indivíduos desempenham um papel na gestão, estocagem e entrega de medicamentos, produtos da área farmacêutica e dispositivos médicos até que estes alcancem o seu destinatário final (Brasil, 2009).

#### **4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO**

O estudo presente consiste em uma pesquisa de natureza qualitativa que analisou 34 trabalhos por meio de revisão bibliográfica, com foco em artigos científicos de reconhecida importância sobre o assunto em questão. Esses artigos foram encontrados em diversos locais, tais como: Scientific Electronic Library Online (Scielo), sites da OMS e do CFF, livros científicos, site do Ministério da Saúde e Google Acadêmico, abrangendo o período de referência de 1989 a 2022. A coleta de dados ocorreu entre agosto e dezembro de 2023. Para a inclusão, foram considerados artigos que abordassem a relevância das zonas climáticas na modificação de suas propriedades físicas, bem como a importância do controle de qualidade na mitigação de desvios na análise de estabilidade. Já para a exclusão, foram selecionados apenas os artigos que estavam alinhados com os objetivos do trabalho. As seguintes palavras-chave foram utilizadas para a pesquisa. 1. Indústria Farmacêutica 2. Estabilidade. 3. Físico-Químico. 4. Microbiológico. 5. Controle de Qualidade.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Trabalho foi baseado através de 41 artigos com trabalhos diferentes, no entanto para os resultados e discussões foram selecionados 10 artigos que se enquadram melhor na temática abordada.

Título	Citação/ Ano de publicação	Objetivos	Resultados encontrados
Estudos de Estabilidade de produtos farmacêuticos	Aashigari <i>et al.</i> 2018.	Visa a manutenção da qualidade, segurança e eficácia do produto em todo o prazo de validade são considerados pré-requisitos para aceitação e aprovação de quaisquer produtos farmacêuticos.	Os resultados obtidos mostram que durante a comercialização de um local para o outro durante o tempo de transporte o medicamento tem a compatibilidade para alterar suas propriedades físicas.
A Evolução do Conceito da Qualidade na Indústria Farmacêutica.	Almeida, 2007	O objetivo deste trabalho é evidenciar a evolução do conceito de qualidade na indústria farmacêutica, levando em consideração os	O conceito de qualidade na indústria farmacêutica evoluiu de uma responsabilidade individual para uma consciência de Responsabilidade Compartilhada,

		fatos históricos e a própria evolução humana.	onde todos são responsáveis pela satisfação do cliente.
Guia de Estudos de Estabilidade.	Anvisa, 2019	O objetivo deste guia é explicar o cumprimento da Resolução RDC n.º 318/2019 (doravante chamada simplesmente RESOLUÇÃO), que dispõe sobre a realização dos estudos de estabilidade.	Conforme descrito na RESOLUÇÃO, o estudo de estabilidade tem o objetivo de fornecer evidências sobre como a qualidade de um IFA ou medicamento varia ao longo do tempo, quando sob a influência de diversos fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz.
Teste de estabilidade de produtos farmacêuticos.	Bajaj, 2012	Visa identificar que a principal razão para testes de estabilidade é a preocupação com o bem-estar do paciente que sofre da doença para a qual	Neste estudo, amostras de estabilidade, para armazenamento retido por pelo menos um lote, por ano são selecionados. Se o

		os produtos são projetados.	número de lotes comercializados excede 50, amostras de estabilidade de recomenda-se que dois lotes sejam tomados. Na hora do primeiro introdução do produto no mercado, as amostras de estabilidade do cada lote pode ser retirado, o que pode ser reduzido para apenas 2% para 5% dos lotes comercializados numa fase posterior.
Avaliação da influência do tempo de armazenamento entre etapas do processamento na estabilidade do produto.	Berdague <i>et al.</i> 2022.	Identificar as possíveis alterações entre as etapas produtivas na estabilidade do medicamento.	Os resultados alcançados evidenciam que, dentre as análises efetuadas, a estimativa mínima compatível com o

			produto é suficiente para sustentar o prazo de validade indicado.
Estabilidade, Princípios e Práticas de Medicamentos.	Carstensen, 2000	Esse trabalho tem por objetivo identificar possíveis alterações no medicamento em condições de estresse.	Conforme a conclusão dos resultados a exposição de produtos farmacêuticos à radiação pode afetar a estabilidade da formulação, resultando em alterações nas propriedades físicas e químicas do produto.
Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância.	Carvalho <i>et al.</i> 2005	Identificar possíveis alterações na durabilidade dos medicamentos causando degradação.	O estudo indica para fim de análise dos possíveis produtos de degradação, a definição dos parâmetros específicos de análise e a justificativa de qualquer sinal no cromatograma

			são elementos essenciais à identificação e avaliação dos produtos de degradação em medicamentos.
O transporte de Produtos com Temperatura Controlada.	Duboc, 2005	Visa orientar sobre as boas práticas de distribuição e transporte com temperaturas controladas para garantir a eficácia do produto final.	Os resultados apontam que a logística de medicamentos, a temperatura é um fator crucial. O estado do compartimento do veículo, o número de embalagens, a distância da rota, a duração da viagem e o processo de carregamento e descarregamento podem afetar diretamente a eficácia do produto devido às variações de temperatura.
Controle físico-químico de	Gil E.S, 2010.	O controle de qualidade é fundamental na	O estudo aponta que para a realização dos

qualidade de medicamentos		indústria farmacêutica para garantir a segurança, eficácia,	testes sendo os medicamentos de (referência, similar e genérico) deve-se ter um lote para cada uma das apresentações.
Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica.	Silva <i>et al.</i> 2009	Esse trabalho tem por objetivo trazer uma revisão atualizada sobre estabilidade de medicamentos e fármacos, proporcionando atualização aos profissionais da área, para as adequações que deverão ser estabelecidas a partir da legislação vigente.	Desde os anos 80, a Comunidade Europeia e os Estados Unidos investigam produtos de degradação. No Brasil, as resoluções da ANVISA sobre estabilidade seguem essa abordagem. As novas exigências para métodos indicativos de estabilidade desafiam indústrias farmacêuticas e Centros de Pesquisa & Desenvolvimento



			<p>devido à complexidade de cada fármaco. O grupo colabora com laboratórios farmacêuticos, aplicando metodologias para estudar estabilidade e ativos, focalizando doenças negligenciadas e de alto custo, tanto em monoterapia quanto em doses fixas combinadas.</p>
--	--	--	--

De acordo com alguns autores podemos identificar que a estabilidade dos produtos farmacêuticos é a principal contribuição procedural no programa de desenvolvimento de medicamentos, assim como de novas formulações.

Esses testes têm facilitado a previsão do prazo de validade, levando em consideração os efeitos dos fatores ambientais na degradação do produto. Qualquer desvio do perfil de estabilidade estabelecido pode afetar sua qualidade, segurança e eficácia.

Os testes de estabilidade são realizados para que as condições de armazenamento recomendadas e o prazo de validade possam ser incluídos no rótulo, garantindo que o medicamento seja seguro e eficaz ao longo de toda sua vida útil. É fundamental que os testes de estabilidade sejam realizados seguindo os devidos princípios científicos, após uma compreensão dos requisitos regulamentares atuais e de acordo com as diferentes zonas climáticas.

A estabilidade é o período em que a droga ou matéria-prima, quando isolada, conserva as mesmas características e condições de sua produção, conforme os limites determinados, durante o armazenamento e uso.

Conforme, Anvisa (2013) explicitado na resolução, o estudo de estabilidade busca oferecer comprovações acerca das mudanças na qualidade do medicamento ao longo do tempo, quando sujeito a diferentes influências ambientais, como variações de temperatura, umidade e exposição à luz. Persistência ao longo do tempo é uma pesquisa concebida para examinar as propriedades físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto ao longo do período de validade previsto, e, se desejado, mesmo após a data de expiração.

Através de Carvalho (2005) particularmente, a avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos é subdividida em estudos de estabilidade física ou farmacêutico. Primeiramente, é fundamental que o produto farmacêutico mantenha uma aparência adequada, sendo que alterações como descoloração ou escurecimento devem ser consideradas como motivos para preocupação.

De acordo com Berdague et al. (2022) os resultados mostram que os estudos de tempo de espera são extremamente importantes, pois permitem maior flexibilidade para a empresa e sua produção, garantindo a qualidade dos produtos farmacêuticos intermediários e a granel, sob as condições normais de armazenamento, por um determinado período.

Diante disso é possível afirmar que um dos desafios enfrentados pela indústria farmacêutica é o tempo de espera entre as etapas de produção. Isso ocorre porque as diretrizes e regulamentações disponíveis fornecem informações detalhadas sobre o estudo de estabilidade de medicamentos finalizados, mas oferecem pouca orientação sobre a estabilidade de produtos intermediários e a granel. Ao comparar os resultados do estudo de estabilidade em diferentes períodos de armazenamento entre as etapas de produção, é possível constatar que o tempo de espera tem uma influência mínima nas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto farmacêutico.

Gil E.S. (2010) busca uma solução mostrando os principais fatores que o controle de qualidade é mitigar os desvios de qualidade em produtos farmacêuticos. Para esses testes são utilizados os teste de Peso médio, teste de

dureza, Tempo de desintegração, friabilidade, dosagem e uniformidade de dose unitária, o objetivo é comparar classes de medicamentos e avaliá-las em relação às especificações Farmacopeia e Berdague et al. (2022), reafirma a importância da realização de estudos de estabilidade dos medicamentos reforça a importância da orientação pelo profissional farmacêutico nos testes, pois esse acompanhamento assegura a integridade e eficácia do medicamento ao longo do tempo, garantindo resultados terapêuticos consistentes e seguros para os pacientes.

Podemos verificar de acordo com Almeida (2007) que é essencial que os profissionais farmacêuticos da equipe responsáveis pela produção e garantia de qualidade sejam devidamente qualificados, considerando sua formação, experiência, histórico de competência e confiabilidade, a fim de assegurar a integridade do produto. O sucesso na implementação e manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade, assim como na fabricação de medicamentos, está diretamente relacionado às habilidades e qualidades individuais das pessoas envolvidas.

Bajaj. (2012) identifica que O teste de estabilidade agora representa o componente processual mais importante no programa de desenvolvimento farmacêutico, tanto para novos medicamentos quanto para novas formulações. A realização dos testes de estabilidade é essencial para incluir no rótulo as condições de armazenamento recomendadas e o prazo de validade, garantindo, dessa forma, a segurança e eficácia do medicamento ao longo de toda a sua vida útil.

Com o passar do tempo e com a ampliação da experiência e atenção, os requisitos regulamentares se tornaram cada vez mais rigorosos, visando alcançar o objetivo mencionado em todas as possíveis condições a que o produto possa ser submetido durante sua vida útil. Dessa forma, os testes de estabilidade devem ser realizados seguindo princípios científicos apropriados e no cumprimento adequado dos requisitos regulamentares vigentes.

Podemos constar em conformidade com Duboc (2005) que a garantia do controle, eficácia e segurança dos produtos farmacêuticos requerem que as empresas responsáveis pela cadeia de produção atendam às Boas Práticas.

Isso inclui desde a aquisição das matérias-primas e insumos farmacêuticos até o armazenamento e embalagem, visando garantir a

conformidade dos medicamentos com as normas estabelecidas pela BPF. Além disso, é fundamental que todos os envolvidos no processo, como empresas de transporte, distribuidores, farmácias e drogarias, cumpram os requisitos legais e as Boas Práticas para assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos até o consumidor final.

Carstensen (2000) verifica que substâncias medicamentosas insensíveis muitas vezes causam problemas de formulação. As reações fotoquímicas são complexas e o processo de fotólise deve ser totalmente compreendido para otimizar a estabilidade do produto.

Na verdade, estudar a degradação de substâncias medicamentosas ou produtos sob a influência da luz UV/visível é relevante para o processo de desenvolvimento de medicamentos por diversas razões. Primeiro, a exposição à radiação pode afetar a estabilidade da formulação.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Logo, os estudos de estabilidade físico-químico e microbiológico são essenciais para determinar a durabilidade e eficácia dos medicamentos. Ao analisar a influência da temperatura e umidade, é possível obter uma avaliação precisa da estabilidade. Pois também revelam o impacto desses fatores na qualidade dos medicamentos. Conclui-se que, é crucial que a indústria farmacêutica realize essas análises de forma metódica e rigorosa, garantindo a segurança e eficácia dos produtos para os consumidores.

Ademais, o estudo de estabilidade dos medicamentos é de extrema importância para garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. Através da análise cuidadosa das condições de armazenamento e validade dos fármacos, é possível identificar alterações físicas, químicas e microbiológicas que podem comprometer a qualidade do produto. Além disso, o estudo de estabilidade também permite a determinação correta da data de validade, garantindo que os pacientes recebam produtos seguros e eficientes. Portanto, investir nesse tipo de pesquisa é essencial para a indústria farmacêutica e para a saúde pública como um todo.

## 7. REFERÊNCIAS

Aashigari, S; Goud, R; Sneha, S; Vykuntam, U; Potnuri, NR. **Stability studies of pharmaceutical products**. World J Pharm Res 8:479–492, 2018.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC n. 318, de 6 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: seção 1, Brasília, DF, n. 216, p. 97, 7 nov. 2019a. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>>. Acesso em: 11 de novembro de 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Guia n. 28, de 11 de novembro de 2019: **guia de estudos de estabilidade**. Brasília: Anvisa, 2019b. Disponível em: <[http://www.engenews.com.br/GUIA\\_E\\_1.PDF](http://www.engenews.com.br/GUIA_E_1.PDF)>. Acesso em: 11 de novembro de 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**, 2ª edição Rev. 02.2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1> Acesso em 12 de novembro de 2023

Almeida, Josenildo Ferreira. **A evolução do conceito da qualidade na indústria farmacêutica**. São Paulo, FMU, 2007.

Ansel, H.C.; Popovich, N.C.; Allen, L.J.JR. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica**. 2013. Disponível em [http://conforlab.com.br/legislacao/qualidade\\_do\\_ar\\_final.pdf](http://conforlab.com.br/legislacao/qualidade_do_ar_final.pdf). Acesso em 12 de novembro de 2023.

Bajaj, S; Singla, D; Sakhuja, N. **Stability testing of pharmaceutical products**. J Appl PharmSci 2(3):129–138, 2012.

Berdague, A.; Coutinho, D.; Eising, R. **AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TEMPO DE ARMAZENAMENTO ENTRE ETAPAS DO PROCESSAMENTO NA ESTABILIDADE DO PRODUTO**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. São Paulo, v.8.n.03. mar. 2022.

Black, J. G. **Microbiology: principles and applications**. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 1996. p. 136-40.

Brasil, Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados. **Orientações para armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos**. 2009. Disponível em: [http://www.umcci.minsaude.pt/SiteCollectionDocuments/Orientacoes\\_armazenamento\\_farmacos.pdf](http://www.umcci.minsaude.pt/SiteCollectionDocuments/Orientacoes_armazenamento_farmacos.pdf) (acessado em 12 de outubro de 2023)

Carvalho, J. P.; Santos, S. A.; Sa, S. A.; Texeira, S. C.; Nogueira, S. M. **Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância.** Fármacos & Medicamentos, 2005.

Carstensen, J. T. **Drug Stability, Principles and Practices**, Marcel Dekker, New York (2000).

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

Eudralex. **Manufacture of Sterile Medicinal Products. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use**, European Commission, v. 4, 2008.

Facci, J., Diniz, L. F., Reis, N. F., & Fernandes, C. (2020). **Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos.** Química Nova, 43, 959-73.

Ferreira, A. O. **Guia prático da farmácia magistral.** 2. ed. Juiz de Fora, 2002.

Ferreira, A. O.; Souza, G. F. **Preparações orais líquidas.** 3.ed., São Paulo: Pharmabooks, p.728,2011

Florence, Alexander T.; David Attwood. **Physicochemical Principles of Pharmacy.** 43<sup>o</sup> ed London: Pharmaceutical Press (PhP), 2006: 94-138.

Gil, E. S.; Machado, A.A. **Ensaio de qualidade.** In: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.267-294.

Hackmann, E. R. M. **Teste de estabilidade na indústria farmacêutica.** São Paulo: USP, 1989.

Huynh-Ba, K. **Handbook of stability testing in pharmaceutical development: regulations, methodologies, and best practices:** Springer Science & Business Media; 2008.

Jato, J.L.V. **Estabilidad.** In **Tecnologia Farmaceutica Volumen I: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas;** Editorial Sintesis: Madrid, Spain, 2001; pp. 317–362.

Knappmann, André Leandro; Melo, Eduardo Borges de. **Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil).** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p.3467-3476, 2010.

Martins de Oliveira, L.; Pereira de Menezes Filho, A. C.; Porfiro, C. A. **Uso da Passiflora incarnata L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada**. Research, Society and Development, v. 9. 2020.  
Meirelles LMA. **Estabilidade de medicamentos: estado da arte**. Revista Eletrônica de Farmácia. 2014;11(4):06-26.

Nunes, J. M. *et al.* **Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade: custo**. Caderno Saúde Pública. v. 15, n. 4, 1999.

Oliveira, A. G.; Scarpa, M. V. **Alteração e conservação de medicamentos**. Infarma, Brasília, v. 9, n. 115, p. 11-17, 1999.

Paiva, Flávia Costa Mendes de. **Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária**. 2016. 111 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2016.

Pinto, T.J.A.; Kaneko, T.M.; Pinto, A.F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 4 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2015.

Rosa, Bruna Estefanelo da. **Desvios de qualidade detectados em medicamentos da Farmácia Escola da UFRGS**. 2013. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2013.

Sandle, T. **Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control**. 1st ed. Woodhead Publishing; 2015. p. 2-3.

Sant'anna, Tathiane de Brito. **A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento - estudo de caso (Dietilcarbamazina 50 mg)**. 2013. 77 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 31 2013.

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

Souza, M.T.de, Silva, M. Dias da & Carvalho, R. **Integrative review: what is it? How to do it?**. Einstein (São Paulo) 8, (1)102-106.  
<<https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>>.  
<https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

Sutton, S.; Jimenez, L. **A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA**

**Considerations of "Objectionable Organisms"**. American Pharmaceutical Review, v. 15, n. 1, p. 42, 2012.

Thompson, J.E.; Davidow, W. L. **A Prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

World Health Organization (Who). **Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations**. Disponível em [https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf\\_trs953.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf_trs953.pdf) (Acesso em 12 de Novembro de 2023).

World Health Organization (Who). **Stability guidelines**. Geneva: WHO, 2018. (WHO Technical Report Series, n. 1010 - Annex 10). Disponível em <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf> (Acesso em 12 de Novembro de 2023).

Whyte, W. **Tecnologia de salas limpas**. 2 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013.

Zhou D, Porter WR, Zhang GG. **Drug stability and degradation studies. Developing Solid Oral Dosage Forms**. Elsevier; 2017.