

# ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

MIRCO, Jessica ; ROCHA, Marcia Santos da

[jmirco@gmail.com](mailto:jmirco@gmail.com)

Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo :** *O Estudo de Estabilidade é um importante parâmetro para avaliar a segurança, qualidade e eficácia do produto. A importância desse estudo ser realizado corretamente, despertou meu interesse no tema, já que é através dele que determinamos o prazo de validade. Sem este prazo não saberíamos até quando o medicamento estaria agindo em nosso organismo de forma segura e eficaz. Visando também a importância na parte econômica, a comercialização de um medicamento instável agride a reputação do fornecedor e a reformulação gera custos elevados, por isso os testes de estabilidades são realizados com cuidado e seus resultados avaliados criteriosamente para não causar prejuízos ao longo de todo processo. Os tipos de estabilidade são: física, química, microbiológica, terapêutica e toxicológica. E os ensaios podem ser acelerados, de acompanhamento ou de longa duração. Ao longo deste trabalho abordaremos cada conceito e discutiremos a importância da avaliação do estudo de estabilidade de medicamentos.*

**Palavras-chave :** Estudo de estabilidade ; Medicamentos, Fármacos.

**Abstract :** *The Study Stability is an important parameter to evaluate the safety, quality and efficacy of the product. The importance of this study be performed correctly, in the subject piqued my interesse, since it is through him that we determine the expiration date. Without this term would not know until when the drug was acting on our body safely and effectively. Aiming the importance in the economic, marketing a drug unstable harms the reputation of the supplier and the reformulation generates high costs, so the stability tests are performed and their results carefully evaluated carefully to not cause damage throughout the process. The type of stability are: physical, chemical, microbiological, therapeutic and toxicological. And the tests can be accelerated, monitoring or long term. Throughout this paper we discuss each concept and discuss the importance of assessing the stability study of drugs.*

**Keys Word :** Stability study; Medicines, Pharmaceuticals.

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter a suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade <sup>(1)</sup>.

A perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos <sup>(2)</sup>.

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens <sup>(3)</sup>.

Com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo, são preconizados estudos de estabilidade <sup>(4; 5; 6;)</sup>.

A estabilidade divide-se em física, química, microbiológica, terapêutica e toxicológica. E os ensaios de estabilidade dividem-se em estudo acelerado, de acompanhamento e de longa duração.

O presente trabalho tem como objetivo evidenciar a importância da realização do estudo de estabilidade de medicamentos e os danos causados pelo não cumprimento dessa exigência da RDC 01.

## 2 HISTÓRICO

O começo do século XX foi marcado pela descoberta de novos medicamentos, como as sulfamidas e a penicilina, e já se tinha ciência da possibilidade dos medicamentos produzirem reações adversas. No entanto, após alguns acidentes graves, surgiram medidas regulatórias para registro e acompanhamento dos medicamentos comercializados <sup>(7)</sup>.

Podemos citar o famoso acidente da Talidomida, em 1957, um medicamento que evitava náuseas em mulheres grávidas, considerado um sedativo confiável, na época, além do que o fabricante não relatava nenhum efeito adverso. Em pouco tempo o medicamento se espalhou entre os países e, infelizmente, o que estava sendo uma revelação, virou uma catástrofe, já que ele formava focomelia em grávidas. Como consequência, os bebês nasciam com braços e pernas curtas.

Em 1963, a 16ª Assembleia Mundial em Saúde reafirmou a necessidade de ação imediata perante as reações adversas a medicamentos, com o objetivo de promover rápida disseminação da informação, o que levou à criação do projeto piloto de pesquisa da OMS (Organização Mundial da Saúde) para monitorização internacional de medicamentos em 1968. Iniciou-se assim a prática eficiente da farmacovigilância <sup>(8)</sup>.

A OMS define a Farmacovigilância como “ciência relativa à identificação, avaliação e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” <sup>(8)</sup>.

Na década de 50, concomitante com os acidentes que incentivaram a farmacovigilância, estabeleceram-se as primeiras alternativas para previsão do prazo de validade de medicamentos. Até a década de 80 as metodologias de avaliação da estabilidade seguiam princípios técnicos e científicos sem interferências de atos regulatórios de autoridades sanitárias. Com o comércio internacional, iniciou-se a especialização das unidades produtivas, racionalização da produção e reconhecimento das zonas climáticas dos países importadores. Foram adotados então por diferentes países regulamentos para previsão do prazo de validade de fármacos e medicamentos. No entanto, a multiplicidade de documentos gerava divergências entre os profissionais da área <sup>(9)</sup>.

Na década de 90, Japão, EUA e União Européia reuniram esforços para harmonização da legislação, realizando a ICH (Conferência Internacional de Harmonização vide Quadro 1).

No Brasil, os princípios da Farmacovigilância e de estabilidade foram mencionados na Lei n.o 6.360, de 23 de setembro de 1976 <sup>(10)</sup>. No entanto, não há regulação específica para

farmacovigilância e, apenas em abril de 2002, foi publicado o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.

Em 2004, a resolução RE n.º 398 <sup>(11)</sup> instituiu novo guia, em vigor, com a mesma finalidade, que tem como referência os guias de qualidade editados pelo ICH relativo à requerimentos técnicos para registro de medicamentos para uso humano.

Quadro 1 – Guias de Estabilidade Internacionais.

| PAIS           | GUIDELINE  | ANO DE INTRODUÇÃO |
|----------------|--|-------------------|
| JAPÃO          | <i>Standards for Stability Testing of New Drugs</i>                              | 1980 (1984)       |
| REINO UNIDO    | <i>Guidance Notes on Applications for Products Licenses</i>                      | 1984              |
| EUA            | <i>Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologicals</i> | 1987              |
| UNIÃO EUROPEIA | <i>Stability Testing on Active Ingredients and Finished Products</i>             | 1988              |

Fonte: <sup>(12)</sup>.

Como cada país possui sua propriedade e característica climática própria, esses guias apresentam diferenças nas recomendações, conceitos e estudos, o que é totalmente correto, pois há de se realizar testes dedicados levando em conta o fator mais impactante do local e as diferenças entre eles.

### 3 TIPOS DE ESTABILIDADE

A Farmacopéia Americana (USP 29) define estabilidade como o período no qual um produto retém, dentro de limites especificados, e por todo o seu período de armazenamento e uso, as propriedades e características que o produto possuía na hora de sua produção <sup>(13)</sup>.

Segundo os autores Garcia, Junior <sup>(14)</sup> e Veiga <sup>(15)</sup> estabilidade difere-se em: estabilidade física, química, microbiológica, terapêutica e toxicológica. As definições estão descritas a seguir :

#### 3.1 ESTABILIDADE FÍSICA

A estabilidade física aborda essencialmente a integridade da substância ativa e os seus produtos de degradação. Determina as características físicas dos medicamentos, principalmente a solubilidade e biodisponibilidade (eficácia e segurança). Os principais fatores são : vibrações e impactos, flutuações de temperatura e umidade.

### 3.2 ESTABILIDADE QUÍMICA

A estabilidade química refere-se à capacidade do fármaco em manter a identidade molecular e conformação espacial, é a mais importante e de mais fácil avaliação. Os principais fatores são : temperatura, umidade, luz e pH.

### 3.3 ESTABILIDADE MICROBIOLÓGICA

A estabilidade microbiológica refere-se apenas para preparações aquosas e a estabilidade toxicológica traduz por uma decomposição, de substância ativa ou excipiente, capaz de gerar maior toxicidade.

### 3.4 ESTABILIDADE TERAPÊUTICA

A estabilidade terapêutica impede que as alterações provocadas por modificações físicas, químicas, microbiológicas ou tecnológicas incidam sobre a ação farmacológica do produto.

### 3.5 ESTABILIDADE TOXICOLÓGICA

A estabilidade toxicológica traduz-se por uma decomposição capaz de originar produtos possuindo maior toxicidade. Podem torna-se tóxicos tanto derivados da substância ativa, como do excipiente

## 4 FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE

A estabilidade dos medicamentos é afetada por fatores extrínsecos e intrínsecos, dentro eles destacam-se: temperatura, umidade, luz, hidrólise, e oxidação, sendo os dois últimos classificados como fatores intrínsecos.

### 4.1 FATORES EXTRÍNSECOS

#### 4.1.1 Temperatura

A temperatura é o fator mais importante envolvido na degradação dos produtos farmacêuticos, com o aumento da temperatura, aumenta a degradação química <sup>(2)</sup>. Essa influência pode ser diminuída com o correto armazenamento: congelamento, refrigeração, controle da temperatura em todo processo.

#### 4.1.2 Umidade

A umidade pode estar relacionada aos efeitos da temperatura, ela é outro grande fator que afeta na estabilidade dos produtos.

A aderência da água na superfície do produto farmacêutico pode alterar o seu estado físico e afetar sua reatividade, gerando uma degradação indireta <sup>(16)</sup>. Essa influência pode ser

diminuída com a adição de produtos dessecantes ao acondicionamento e também embalagens hipermeáveis.

### **4.1.3 Luz**

A interferência da luz pode desencadear reações de degradações como: redução e oxidação. O efeito da luz (intensidade e comprimento de onda) sobre os produtos farmacêuticos podem afetar a velocidade da reação <sup>(16)</sup>.

Utilizar recipiente âmbar e acondicionar em locais correto pode ajudar a diminuir a influencia deste fator.

## **4.2 FATORES INTRÍNSECOS**

### **4.2.1 Hidrólise**

A hidrólise é um dos fatores intrínsecos mais comuns, ele se caracteriza pela quebra de uma molécula por causa da água. Pode-se diminuir este efeito trocando o solvente por glicerina, método que nem sempre é possível e utilizar dessecantes nas embalagens ou materiais impermeáveis.

### **4.2.2 Oxidação**

A reação de oxidação são catalisadas tanto pela luz como pela temperatura, gerando a degradação de fármacos. Evitando contato com a luz, com o oxigênio e usando oxidantes podemos diminuir este efeito.

## **5 MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA**

### **5.1 MÉTODO DE ARRHENIUS**

Conhecido também como Garret, um método que usa os dados da temperatura e da velocidade da reação em uma equação quantitativa. Este método consiste em usar no mínimo três diferentes condições de temperaturas superiores ao normal do medicamento, e avaliar o decréscimo da substância ativa <sup>(17)</sup>.

### **5.2 MÉTODO EMPÍRICO**

É um método simplista, mais utilizado na fase de desenvolvimento de um medicamento por não ser preciso ao determinar o prazo de validade do medicamento. Este método declara que a cada aumento de 10°C , duplica o valor da velocidade da reação <sup>(12)</sup>.

### **5.3 COEFICIENTE DE TEMPERATURA**

O método baseia-se na equação entre a velocidade de reação em uma certa temperatura e a velocidade de reação a 10 °C inferior. Este método fundamenta-se em um

coeficiente de temperatura constante, porém sabemos que a temperatura altera-se rapidamente em pouco tempo <sup>(17;18)</sup>.

#### 5.4 ANÁLISE TÉRMICA

A análise térmica é muito utilizada no desenvolvimento de produtos . Neste método a amostra está sujeita a um programa de temperatura controlada, dinâmica ou constante, nele pode-se avaliar as propriedades físicas ou químicas medidas como funções de temperatura ou tempo.

### 6 ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Embora todos esses métodos clássicos ou simplificados para prever a estabilidade dos medicamentos sejam úteis para o desenvolvimento de produtos, para fins de registro sanitário, existem diretrizes a serem seguidas.

De acordo com a RDC 01/05 publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA <sup>(3)</sup>, os ensaios dos estudos de estabilidade diferem-se em:

#### 6.1 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

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

#### 6.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACOMPANHAMENTO

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

#### 6.3 ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado.

Resumindo, os principais objetivos e finalidades estão apresentados no Quadro 2 abaixo:

Quadro 2 – Tipos de estudo de estabilidade

| <b>Tipos de Estudos</b><br>(Diretriz)        | <b>Principais Objetivos</b>  | <b>Principais Finalidades</b>                        | <b>Condição de Armazenamento</b> |
|--|--|--|----------------------------------|
| Acelerado<br>(ANVISA/ ICH/<br>MERCOSUL )     | Determinar prazo de validade provisório e condições de armazenamento   | Desenvolvimento do produto; documentação de registro | Forçada                          |
| Longa Duração<br>(ANVISA / ICH/<br>MERCOSUL) | Comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecida pelo estudo acelerado.  | Documentação de registro.                            | Ambiente                         |
| Acompanha-mento<br>(ANVISA/<br>MERCOSUL)     | Verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto. | Garantia de Qualidade / Controle de qualidade        | Ambiente                         |

Fonte: <sup>(19)</sup>.

O termo “Forçada”, na coluna de condição de armazenamento, indica que a amostra foi submetida a condições elevadas de temperatura, umidade, luz e outros fatores que podem comprometer a estabilidade do produto.

Mesmo que no estudo de estabilidade acelerado se possa determinar o prazo de validade provisório, o estudo de longa duração se faz necessário para comprovação.

## 7 ZONAS, CONDIÇÕES CLIMÁTICAS E DE ARMAZNAMENTO NO BRASIL

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil pertence à zona climática IV, classificada para os países quentes e úmidos, por esta zona ser a mais estressante, os estudos de estabilidades mundialmente são avaliados nessas condições <sup>(6)</sup>.

No Quadro 3, abaixo, estão descritas as zonas climáticas e a comparação em dois momentos.

Quadro 3 – Zonas climáticas e condições para estudo de estabilidade farmacêutica

| Zona Climática | Definição      | Condições de Armazenamento em 1996 | Condições de Armazenamento em 2001 |
|----------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|
| I              | Temperada      | 21°C /45 % UR                      | 21°C /45 % UR                      |
| II             | Mediterrânea   | 25°C /60 % UR                      | 25°C /60 % UR                      |
| III            | Quente e Seco  | 30°C /35 % UR                      | 30°C /35 % UR                      |
| IV             | Quente e úmido | 30°C /70 % UR                      | 30°C /65 % UR                      |

Fonte: <sup>(19)</sup>.

A condição climática da zona IV foi definida pela temperatura e umidade de 23 cidades, dentre elas três são brasileiras : Recife; Belém e Rio de Janeiro <sup>(1)</sup>.

### 7.1 CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO PELA ANVISA

Na RE 01/05 consta as condições de armazenamento para realização de estudo de estabilidade estabelecida pela ANVISA atualmente. Para comparação, o Quadro 4 , abaixo, mostra as condições em determinados tempos distintos.

Quadro 4 – Condições de armazenamento definidas pela ANVISA.

| <b>Resolução / Ano</b> | <b>Condição de Armazenamento</b> |
|------------------------|----------------------------------|
| RE 560/02 (revogada)   | 30°C ± 2°C / 70 % ± 5% UR        |
| RE 398/04 (revogada)   | 30°C ± 2°C / 65 % ± 5% UR        |
| RE 01/05 (em vigor)    | 30°C ± 2°C / 75 % ± 5% UR        |

## 8 DIRETRIZES PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade devem ser realizados com os 3 primeiros lotes fabricados ou lote piloto (onde o processo simule o industrial) e executado com o produto em sua embalagem primária.

Para produtos com diferentes concentrações, pode ser utilizado para os testes aquele que tiver o maior número de lotes fabricados ao ano.

### 8.1 ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Devem ser realizados teste a cada 3 meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e uma vez ao ano durante o período que deseja avaliar, conforme descrito no quadro abaixo.

Quadro 5 – Estudo de estabilidade de longa duração deve ser conduzido em ambiente com condições de umidade e temperatura controladas.

| Condição | Temperatura (°C) | Umidade Relativa (% UR) | Frequência de amostragem para análise | Tempo Mínimo                             | Condição de armazenamento |
|----------|------------------|-------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------|
| 1        | 5 ± 3°C          | -                       | 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses         | 24 meses ou o prazo de validade proposto | 2 - 8°C                   |
| 2        | 30 ± 2°C         | 75 ± 5% UR              | 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses         | 24 meses ou o prazo de validade proposto | 15 - 30°C                 |

Fonte: <sup>(19)</sup>.

## 8.2 –ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA

Devem ser realizados os testes em tempo zero, 3 e 6 meses, conforme descrito no quadro 6 abaixo:

Quadro 6 – Estudo de estabilidade acelerada deve ser conduzido em ambiente com condições de umidade e temperatura controladas.

| Con-Diçã | Tempe-ratura (°C) | Umidade Relati-va (% UR) | Frequência de amostragem para análise | Tempo Mínimo | Com-dição de arma-zena-mento |
|----------|-------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------|------------------------------|
| 1        | 25 ± 2°C          | 60 ± 5% UR               | 0, 3, 6, meses                        | 6 meses      | 2 - 8°C                      |
| 2        | 40 ± 2°C          | 75 ± 5% UR               | 0, 3, 6, meses                        | 6 meses      | 15 - 30°C                    |
| 3        | 50 ± 2°C          | 90 ± 5% UR               | 0, 3, 6, meses                        | 3 meses      | -                            |

Fonte: <sup>(19)</sup>.

O estudo de estabilidade acelerado na condição 3 é opcional e pode ser aplicado para avaliação de formulações em desenvolvimento.

## 8.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACOMPANHAMENTO

A cada 12 meses todos os testes deverão ser realizados para comprovar a estabilidade até o seu prazo de validade, conforme descrito no quadro 7 abaixo:

Quadro 7 : Estudo de Estabilidade de acompanhamento deve ser conduzido em ambiente com condições de umidade e temperatura controladas.

| Con-diçã | Tempe-ratura (°C) | Umidade Relati-va (% UR) | Frequência de amostragem para análise | Tempo Mínimo               | Condi-ção de arma-zena-mento do produto |
|----------|-------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
| 1        | 5 ± 3°C           | -                        | a cada 12 meses                       | prazo de validade proposto | 2 - 8°C                                 |
| 2        | 30 ± 2°C          | 75 ± 5% UR               | a cada 12 meses                       | prazo de validade proposto | 15 - 30°C                               |

Fonte: <sup>(19)</sup>.

## 9 ESPECIFICAÇÕES DA RDC 01/05 – ANVISA

Os produtos importados podem realizar seus estudos de estabilidade no exterior. No caso a granel, o prazo de validade deve levar em consideração o tempo máximo de armazenamento até a execução da embalagem primária.

Produtos que precisam de estudos adicionais, como fotoestabilidade, para garantir a estabilidade em questão, deverão ser executadas para comprovação. Caso o produto não sofra degradação em presença de luz ou a embalagem primária não permita a passagem de luz, deverá ter uma justificativa técnica com evidência científica.

Para qualquer forma farmacêutica as informações obrigatórias que devem constar no relatório de estabilidade são:

- Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária
- Número do lote para cada lote envolvido no estudo
- Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados
- Nome e endereço do fabricante dos princípios ativos
- Aparência
- Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma.
- Data de início do estudo
- Teor do princípio ativo e método analítico correspondente
- Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente
- Limites microbianos

- Para a forma farmacêutica sólida deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- Dissolução
- Dureza

Para as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- pH
- Sedimentação pós agitação em suspensões
- Claridade em soluções
- Separação de fase em emulsões e cremes
- Perda de peso em produtos de base aquosa

## 10 CONCLUSÃO

O presente trabalho foi realizado com o intuito de evidenciar a importância da realização do estudo de estabilidade de medicamentos e os danos causados pelo não cumprimento dessa exigência da RDC 01/05.

Os estudos de estabilidade acelerado quando realizados em paralelo com os estudos de longa duração mostram as influências causadas pela temperatura e umidade, permitindo uma avaliação metódica da estabilidade., já a estabilidade acompanhada é útil para avaliar o perfil de estabilidade por longo tempo.

Esses estudos em si, demonstram mais que um resultado para determinar o prazo de validade do medicamento, mas também podemos verificar o quanto esses produtos são

influenciados por agente externos e internos e por quanto tempo eles ainda serão seguros, eficaz e de qualidade para o uso.

## REFERÊNCIAS

(1) WHO. **Internacional Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms.** Anex 5, WHO Technical Report Series. 863, 1996.

(2) KOMMANABOYINA, B. e RHODES C.T. **Trends in stability testing, with Emphasis on stability during distribution and storage.** Drug Development and Industrial Pharmacy, v.25, n.7, 857 – 868, 1999.

(3) BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. **Guia para a realização de estudos de estabilidade.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005.

Disponível em: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>.

Acessado em 24/02/13.

(4) ALLEN Jr. LV. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.** 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. P. 775.

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

(6) MATHEWS, B.R. **Regulatory aspects of stability testing in Europe.** Drug Dev Ind Pharm. Ansel HC, Popovich NG. 1999; 25:831-56.

(7) LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. **Princípios de epidemiologia del medicamento.** 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas S. A. 1993.

(8) WHO (World Health Organization). **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products.** World Health Organization. 2002.

(9) SANTOS, A.S. ; SA, A.S.; TEIXEIRA, A.S. ; CARVALHO, J.P. ; NOGUEIRA, M.S. **Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância.** Revista Racine.

Disponível em:

[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/36e56f00474580fc8d0ddd3fbc4c6735/RACINE\\_ESTABILIDADE.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/36e56f00474580fc8d0ddd3fbc4c6735/RACINE_ESTABILIDADE.pdf?MOD=AJPERES) Acessado em 23/02/2013.

(10) BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras**

**providências.** DOU de 24 de setembro de 1976. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=178&word> Acesso em 23/02/13.

(11) BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. Resolução RE nº 398, de 12 de novembro de 2004. **Determina a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.** DOU 16 de novembro de 2004.

Disponível em: <http://elegis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13227&word>. Acesso em 23/02/13.

(12) RUSSEL, J. B. **Química geral.** 2.ed. São Paulo: Makron Books, 1994. v. II. 1268p.

(13) UNITED States **Pharmacopoeia**, 29 ed. Rev., Rockville. United States Pharmacopoeial Convention, Easton, Mack 2006.

(14) GARCIA, P. L.; JUNIOR, E. B. **.Estudo de Estabilidade de Medicamentos.** Curso realizado em 16 de Maio de 2012. São Paulo /SP.

(15) VEIGA, F. **Estabilidade de Medicamentos.** Disponível em: [http://www.infarmed.pt/pt/noticias\\_eventos/eventos/2005/impacto\\_qualidade/ESTABILIDA\\_DEINFARMED.pdf](http://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/eventos/2005/impacto_qualidade/ESTABILIDA_DEINFARMED.pdf). Acessado dia 24/02/13

(16) YOSHIOKA, S. e STELLA, V. S. **Stability of Drugs and Dosage Forms.** New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000. 268p.

(17) NULDEMAN, N. S. **Estabilidad de Medicamentos.** 1.ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1975. 179p.

(18) ANSEL, H. C.; LODY, V. A. E POPOVICH, N. G. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems.** 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 595p.

(19) LEITE, E. G. **Estabilidade : importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos.** Dissertação Mestrado - Porto Alegre : UFRGS, 2006.

### **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por iluminar sempre meus passos.

À minha família, namorado, amigos e colegas de serviço pela compreensão e apoio.

Aos professores e ao Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz pela atenção e disponibilização de material para a realização deste trabalho.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para esta nova etapa que se conclui.