

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

ANDRÉ DE OLIVEIRA BERDAGUE

**AVALIAÇÃO DOS TEMPOS DE ESPERA NAS ETAPAS DE FABRICAÇÃO DE
ACICLOVIR 400 MG COMPRIMIDO (HOLDING TIME STUDIES)**

**TOLEDO
2021**

ANDRÉ DE OLIVEIRA BERDAGUE

**AVALIAÇÃO DOS TEMPOS DE ESPERA NAS ETAPAS DE FABRICAÇÃO DE
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO (HOLDING TIME STUDIES)**

**Evaluation of waiting times in the manufacturing stages of aciclovir 400 mg tablet
(holding time studies)**

Trabalho de conclusão de curso de Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador: Prof. Dr. Douglas José Coutinho

**TOLEDO
2021**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Campus Toledo



ANDRE DE OLIVEIRA BERDAGUE

**AVALIAÇÃO DOS TEMPOS DE ESPERA NAS ETAPAS DE FABRICAÇÃO DE ACICLOVIR
400MG COMPRIMIDO (HOLDING TIME STUDIES)**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre Em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Tecnologias Em Biociências.

Data de aprovação: 22 de Outubro de 2021

Prof Douglas Jose Coutinho, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof.a Alessandra Eugenio Carli Da Silva, Mestrado - Prati-Donaduzzi

Prof.a Priscila Vaz De Arruda, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof Samuel Botiao Nerilo, Doutorado - Universidade Estadual de Maringá (Uem)

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 22/10/2021.

Dedico esse trabalho à minha família pelos momentos de ausência, em especial a minha companheira Veronica Marques da Costa Berdague que sempre me apoiou e incentivou a ser cada vez melhor.

AGRADECIMENTOS

Certamente estes parágrafos não irão atender a todas as pessoas que fizeram parte dessa importante fase de minha vida. Portanto, desde já peço desculpas àquelas que não estão presentes entre essas palavras, mas elas podem estar certas de que fazem parte do meu pensamento e de minha gratidão.

Agradeço a Profa. Dra. Priscila Vaz de Arruda pelo acolhimento e orientações iniciais para que eu pudesse participar do programa.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Douglas José Coutinho, pela sabedoria com que me guiou nesta trajetória.

Aos meus colegas de sala.

A Secretaria do Curso, e ao Prof. Dr. Renato Einseng pela cooperação.

Gostaria de deixar registrado também, o meu reconhecimento à minha família, principalmente minha esposa Veronica que me auxiliou com dicas imprescindíveis para estruturação do trabalho e meus filhos Mateus e Lívia pois acredito que sem o apoio deles seria muito difícil vencer esse desafio.

Agradeço ao meu irmão Augusto Junior que enquanto estive distante cuidou e cuida muito bem dos meus pais Augusto e Aparecida (in memoria).

Enfim, a todos os que por algum motivo contribuíram para a realização desta pesquisa.

A empresa Prati Donaduzzi, em especial ao setor de Garantia da Qualidade desde os estagiários Adson e Alice até a Gerência do Sistema da Qualidade Daiane Felin, pelo apoio e ensinamentos compartilhados.

É impossível para um homem aprender aquilo
que ele acha que sabe.

Epíteto (55 – 135 d.C.)

RESUMO

Inúmeros são os desafios da indústria farmacêutica para atender a demanda, sendo que a falta de um estudo de *holding time* bem elaborado pode acarretar sérios prejuízos as indústrias e distribuidoras. O estudo de *holding time* está diretamente relacionado à estocagem e armazenagem de produtos farmacêuticos, desde a guarda permanente ou temporária de matéria-prima, produtos semiacabados e produtos acabados até o momento de chegar no consumidor final/paciente, assegurando a qualidade do produto. Os estudos de tempo de espera são de extrema importância uma vez que permitem maior flexibilidade à empresa e a sua produção, garantindo a qualidade dos produtos farmacêuticos intermediários e a granel, sob condições de armazenamento usuais, durante um determinado período. Para comprovar que os tempos de espera dos produtos intermediários e a granel, e suas respectivas condições de armazenamento, não impactaram na eficácia e segurança do medicamento, obrigatoriamente, esses lotes devem ser submetidos ao estudo de estabilidade. Nesse sentido, esse trabalho demonstrou que o tempo de armazenamento entre as etapas produtivas não interfere na estabilidade do medicamento comprovando que imprevistos na área produtiva que impeça a próxima etapa de processamento podem ser devidamente justificados sem a necessidade de análises adicionais, desde que o lote não ultrapasse o tempo acumulado total de armazenamento.

Palavras-chave: aciclovir; estabilidade de medicamentos; indústria farmacêutica; tempo de espera.

ABSTRACT

There are numerous challenges of the pharmaceutical industry to meet demand, and the lack of a well-designed holding time study can cause serious damage to industries and distributors. The study of holding time is directly related to the storage of pharmaceutical products, from the permanent or temporary storage of raw materials, semi-finished products and finished products until the moment of reaching the final consumer / patient, ensuring the quality of the product. Holding time studies are extremely important as they allow greater flexibility for the company and its production, ensuring the quality of intermediate and bulk pharmaceutical products, under the normal storage conditions, for a certain period. To prove that the waiting times of intermediate and bulk products, and their respective storage conditions, not impact the efficacy and safety of the drug, these batches should be submitted to the stability study. In this sense, this study demonstrated that the storage time between the productive stages does not interfere with the stability of the drug, proving that unforeseen events in the productive area that prevents the next processing step can be duly justified without the need for additional analysis, provided that the batch does not exceed the total accumulated storage time.

Keywords: acyclovir; stability of medicines; pharmaceutical industry; holding time.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Esquema do processo produtivo para obtenção do produto Aciclovir.....	22
Figura 2: Esquema de formação do Aciclovir a partir da guanina.	24
Figura 3: Carrinho de inox utilizado para armazenamento do pó após as etapas de secagem e calibração	33
Figura 4: Recipiente de inox chamado de BIN, utilizado para armazenamento do pó após a mistura final	34
Figura 5: Coletor tipo lança.....	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação dos testes, segundo sua finalidade.	20
Quadro 2: Tipos de estudo de estabilidade.	27
Quadro 3: Condições de armazenamento e condições de realização de estudo de estabilidade de longa duração e de acompanhamento para medicamentos.....	28
Quadro 4: Esquema de tempo de armazenamento entre as etapas do Lote A.	31
Quadro 5: Esquema de tempo de armazenamento entre as etapas do Lote B.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela de qualificação de impureza.	38
Tabela 2: Critérios de aceitação para o teste de dissolução.....	40
Tabela 3: Resultados das análises de umidade.	45
Tabela 4: Cálculo da média, desvio padrão e coeficiente de variação dos resultados gerais obtidos para análise de doseamento.....	46
Tabela 5: Resultados gerais obtidos para análise de dissolução.	47
Tabela 6: Resultados das análises de substâncias relacionadas entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.....	48
Tabela 7: Resultados das análises microbiológicas entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.....	49
Tabela 8: Resultados das análises de dureza entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.	50
Tabela 9: Resultados das análises de desintegração entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.....	51
Tabela 10: Resultados das análises de friabilidade entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.....	52
Tabela 11: Resultados das análises de estabilidade do lote A.	53
Tabela 12: Resultados das análises de estabilidade do lote B.....	54
Tabela 13: Teste t com 95% de confiança entre os lotes A e B.	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas práticas de Fabricação
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonisation
IN	Instrução Normativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO GERAL	16
2.1	Objetivo específico	16
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1	Indústria farmacêutica	17
3.2	Órgãos regulamentadores e suas legislações	18
3.3	Critérios de aceitação e métodos	19
3.4	Aciclovir	22
3.5	Estabilidade	24
3.5.1	Estabilidade física	25
3.5.2	Estabilidade química	25
3.5.3	Estabilidade microbiológica	25
3.5.4	Estabilidade terapêutica	26
3.5.5	Estabilidade toxicológica	26
3.5.6	Tipos de estabilidade e condições de armazenamento	26
3.6	Inovações tecnológicas	28
3.7	<i>Holdíng time</i>	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1	Elaboração do plano de amostragem	32
4.2	Coleta de amostras	33
4.2.1	Coleta de amostras na etapa de secagem	35
4.2.2	Coleta de amostras na etapa de calibração	35
4.2.3	Coleta de amostras na etapa de mistura final	35
4.2.4	Coleta de amostras na etapa de compressão	36
4.2.5	Coleta de amostras na embalagem primária	36
4.2.6	Coleta de amostras na embalagem secundária	36
4.3	Métodos para realização das análises	37
4.3.1	Análise de descrição	37
4.3.2	Análises de substâncias relacionadas	37
4.3.3	Análise de desintegração	38
4.3.4	Análise de dureza	38

4.3.5	Análise de friabilidade.....	39
4.3.6	Determinação de peso.....	39
4.3.7	Análise de dissolução	40
4.3.8	Análise de uniformidade de doses unitárias	41
4.3.9	Análise de doseamento	41
4.3.10	Análises de umidade.....	41
4.3.11	Análises microbiológicas.....	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	Análises de umidade	44
5.2	Análises de doseamento.....	46
5.3	Análises de descrição	47
5.4	Análises de dissolução	47
5.5	Análises de substâncias relacionadas.....	48
5.6	Resultados das análises microbiológicas	49
5.7	Resultados das análises dureza.....	50
5.8	Resultados das análises desintegração.....	51
5.9	Resultados das análises friabilidade	52
5.10	Resultados das análises de estabilidade.....	52
6	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS	57

1 INTRODUÇÃO

Quanto tempo a indústria farmacêutica pode assegurar a qualidade e estabilidade de seus produtos? Para chegar a uma resposta, é necessária a realização de um estudo de estabilidade que se refere ao grau que o produto mantém suas características físico-químicas dentro dos critérios de aceitação ao longo do tempo. Para determinarmos a estabilidade de um medicamento, é necessário avaliar os fatores extrínsecos ao processo como: temperatura, umidade, luz e os fatores intrínsecos ao processo como as propriedades físico-químicas do fármaco e excipientes, o processo de obtenção desse fármaco e a forma farmacêutica. Ainda que diversos países tenham suas próprias normativas para realização de um estudo de estabilidade, a Conferência Nacional de Harmonização (ICH) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem direcionado esforços para harmonizar e padronizar a condução desses estudos devido a crescente transferência de tecnologia e produtos entre países. Essa padronização é necessária uma vez que o prazo de validade e as condições de armazenamento de um medicamento são determinados conforme a zona climática da região na qual será comercializado. (WHO, 1996).

De acordo com a OMS, o Brasil pertence a zona climática IV, classificada para os países quentes e úmidos. Por essa zona ser a mais estressante, os estudos de estabilidades são mundialmente avaliados nessas condições (MATHEWS, 1999).

Para contornar essas potenciais interferências (intrínsecas e extrínsecas), algumas estratégias como a utilização de excipientes funcionais, condições de armazenamento e acondicionamento diferenciados ajudam a minimizar os impactos das diferentes zonas climáticas, evitando assim, descobertas tardias de ineficácia terapêutica e toxicidade durante a execução do estudo de estabilidade (MEIRELLES, 2014).

As normas que regem os critérios de estabilidade no Brasil, sofreram alterações após a entrada da ANVISA como membro do ICH sendo necessárias adequações normativas a fim de atender às expectativas internacionais. Diante disso, revogou-se as normas RE 01/2005 (estabilidade em produto acabado) e a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 45/2012 (estabilidade em insumos farmacêuticos ativos), e implementou-se a RESOLUÇÃO - RDC Nº 318, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2019, a qual estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos.

Em 2014, a OMS disponibilizou um guia¹ que define orientações a serem seguidas no processo de *holding time*, servindo de base para garantir a estabilidade dos produtos farmacêuticos. Conforme documento, os prazos estabelecidos de armazenamento entre os diferentes estágios de produção devem ser determinados antes da comercialização do produto e após alterações significativas nos processos, equipamentos, embalagem de materiais e que representam o processamento real, assegurando que o produto não se deteriore durante o tempo de espera. Neste sentido, é importante ressaltar que todo lote de produto proveniente do estudo de tempo de espera deve, obrigatoriamente, ser submetido ao estudo de estabilidade (WHO, 2014).

Com as legislações nacionais adequadas e padronizadas junto as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos dentro do esquema de cooperação internacional do PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), o Brasil avança no padrão regulador do país atendendo as necessidades de modernização das boas práticas no controle de medicamentos e inserindo o *holding time* na estabilidade de produtos farmacêuticos. Assim, com a nova RDC o país pode ampliar a margem de medicamentos genéricos consumidos e aumentar o índice de exportação, já que se tornou mais qualificado e competitivo no mercado internacional. Até então, o Brasil usava como padrão regulador o guia da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2003, o qual não estabelecia com clareza os critérios para realização dos estudos de estabilidade de medicamentos. (GUIA DA FARMÁCIA, 2019).

Inúmeros são os desafios da indústria farmacêutica para atender a demanda, sendo que a falta de um estudo de *holding time* bem elaborado pode acarretar sérios prejuízos as indústrias e distribuidoras. Como exemplo, um único relatório da Controladoria-Geral da União (CGU), mostrou que foram descartados medicamentos entre os anos de 2014 e 2015 por problemas de armazenagem incorreta e validade vencida em 11 (onze) Estados e no Distrito Federal, implicando em um prejuízo de R\$ 16 milhões. O estudo de *holding time* está diretamente relacionado à estocagem e armazenagem de produtos farmacêuticos, desde a guarda permanente ou temporária de matéria-prima, produtos semiacabados e produtos acabados até o momento de chegar no consumidor final/paciente, assegurando a qualidade do produto.

Os estudos de estabilidade podem ser realizados para produto acabado e para produtos farmacêuticos em condições de armazenamento em tempo real, e embora não haja regulamentos específicos ou documentos de orientação sobre os tempos de espera do produto a granel, as

¹ Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/generalguidanceholdtimeqas13-521rev320augskclean.pdf.

boas práticas de fabricação correspondente de cada país consentem que os tempos de espera devem ser validados para garantir que o produto em processo e a granel possa ser retido, sem qualquer efeito adverso à qualidade, enquanto aguarda a próxima etapa de processamento. (MALLU et al., 2012).

Geralmente, um lote pode ser usado para validar os tempos de espera, desde que nesse lote não haja quaisquer resultados de inconsistência observados, se houver, então outros dois lotes podem ser usados para validar esse tempo. Os estudos de tempo de espera comumente, são definidos pelo setor de pesquisa e desenvolvimento, na etapa de desenvolvimento do produto, ou seja, antes de sua comercialização, onde são definidos os estágios críticos (onde o estudo é necessário), pontos de tempo e testes. (MALLU et al., 2012)

Os estudos de tempo de espera são de extrema importância uma vez que permitem maior flexibilidade à empresa e a sua produção, garantindo a qualidade dos produtos farmacêuticos intermediários e a granel, sob condições de armazenamento usuais, durante um determinado período. Para comprovar que os tempos de espera dos produtos intermediários e a granel, e suas respectivas condições de armazenamento, não impactaram na eficácia e segurança do medicamento, obrigatoriamente, esses lotes devem ser submetidos ao estudo de estabilidade. (ANVISA, 2019b).

Do ponto de vista socioeconômico, uma vez comprovada a segurança e eficácia do produto considerando o tempo total de armazenamento entre as etapas de fabricação, permite que a indústria libere o produto para comercialização sem a necessidade de aguardar os resultados de estabilidade completo, propiciando flexibilidade econômica em não ter que deixar o estoque parado e maior agilidade no abastecimento de produtos para o paciente.

Nesse sentido, o objetivo desse trabalho é avaliar o impacto da estabilidade no produto Aciclovir 400 mg comprimido não revestido, comparando diferentes tempos de armazenamento entre as etapas produtivas.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar se diferentes tempos de armazenamento entre as etapas produtivas do produto Aciclovir 400 mg comprimido, interferem de maneira significativa na estabilidade do medicamento.

2.1 Objetivo específico

- ✓ Compilar os dados obtidos do lote A entre as etapas de processamento;
- ✓ Realizar um tempo de espera maior entre as etapas de processamento para o lote B;
- ✓ Comparar os resultados obtidos entre os lotes;
- ✓ Comparar os resultados de estabilidade dos lotes A e B avaliando possíveis impactos nos diferentes tempos de armazenamento;
- ✓ Comprovar que os tempos de armazenamento não afetam adversamente a estabilidade do produto;

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Indústria farmacêutica

Em análise global, o mercado farmacêutico alcançou US\$ 1,74 trilhões em vendas em 2020. Já o mercado brasileiro de medicamentos responde a aproximadamente 2% do mercado mundial, sendo o sétimo em faturamento no *ranking* das vinte principais economias. Em 2019, o mercado brasileiro de medicamentos tinha 249 laboratórios farmacêuticos regularizados, sendo 41% dessas empresas de origem internacional e 59% de capital nacional. (SINDUSFARMA, 2021).

A indústria farmacêutica apresenta como atividade final a produção de medicamentos, utilizados pela sociedade no tratamento de doenças ou outras indicações médicas. A produção de medicamentos abrange quatro estágios principais: pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos; produção industrial de fármacos; formulação e processamento final de medicamentos; e comercialização e distribuição por intermédio de farmácias e outros varejistas, como também das unidades prestadoras de serviços de saúde (GADELHA; QUENTAL; FIALHO, 2003).

A cadeia farmacêutica transforma, em um primeiro passo, intermediários químicos e extratos vegetais em princípios ativos farmacêuticos, também conhecidos como farmoquímicos, os quais, em seguida, são convertidos em medicamentos finais para tratamento e prevenção de doenças no ser humano. A cadeia produtiva na indústria farmacêutica constitui-se da etapa química, em que são sintetizados os princípios ativos (fármacos) e os aditivos, e da etapa farmacêutica, na qual se produz o medicamento final (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

Para que isto ocorra de forma mais assertiva é importante fazer uso do conhecimento tecnológico e inovar continuamente. A inovação tecnológica tem sido reconhecida como o fator diferencial na competitividade entre empresas e países. A Indústria Farmacêutica é baseada em ciência, e a inovação é fator de extrema importância para a sobrevivência deste segmento no mercado (VIEIRA; OYAHON, 2006). Assim, o mercado farmacêutico é considerado um dos setores mais dinâmicos e inovadores da economia mundial, apresentando um número expressivo de empresas e um dos setores que mais investe em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (MELO, 2013).

As perspectivas da indústria farmacêutica para o século XXI compartilham de um elemento comum junto aos órgãos reguladores buscando redução da variabilidade por meio da compreensão do processo, aplicando o conhecimento adquirido ao longo do ciclo de vida do

produto levando a redução da variabilidade que fornece uma oportunidade de relação ganha-ganha, tanto para a saúde pública quanto para indústria. Nesse momento há um encontro de tecnologia, regulação e prática desde as indústrias inovadoras à indústria de genéricos, onde ambos buscam uma manufatura com base científica, visando melhorar a eficiência e segurança dos produtos. (SINDUSFARMA, 2021).

3.2 Órgãos regulamentadores e suas legislações

A RDC 301/19, da Anvisa, foi publicada com o objetivo de adotar as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – PIC/s*), como requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. As novas regras possibilitam que o Brasil amplie as exportações de medicamentos para os maiores mercados farmacêuticos do mundo, tornando-o mais competitivo nesse mercado farmacêutico de gigantes.

Atualmente o PIC/S conta com 57 membros de 47 países que juntos promovem uma cooperação destinada a medicamentos de uso humano e veterinário, e por isso, alguns países contam com mais de uma autoridade-membro. Cada país, mesmo com duas instituições filiadas, tem direito a um voto e todas as decisões são tomadas por consenso. Além do Brasil, estão em processo de adesão as autoridades reguladoras da Armênia, Bulgária e Itália (GUIA DA FARMÁCIA, 2019).

Em geral, os fabricantes devem garantir que os produtos que fabricam são seguros, eficazes e atendem qualidade exigida para o uso pretendido. Os produtos devem ser consistentes e fabricados de acordo com os padrões de qualidade adequados, conforme exigências do órgão regulador que fornecerá autorização para que o produto seja comercializado. Os sistemas devem garantir que os produtos farmacêuticos sejam produzidos de acordo com processos validados e com procedimentos definidos. Para a manufatura, os processos devem ser capazes de produzir produtos farmacêuticos de forma consistente, com boa qualidade e em conformidade com as suas especificações. Devem existir estudos que garantem que as matérias-primas, embalagens, materiais, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados sejam armazenados em condições específicas. (WHO, 2014).

O armazenamento não deve ter efeitos negativos durante toda a etapa de processamento, estabilidade, eficácia ou qualidade dos materiais, dos produtos intermediários e a granel ou qualquer outro processo antes da embalagem final. As boas práticas de fabricação regulamentada no Brasil pela ANVISA, exigem que um período máximo de retenção seja

estabelecido para garantir que os processos intermediários e produto a granel possam ser retido enquanto aguarda a próxima etapa de processamento (ANVISA, 2019b).

Segundo a OMS, os principais aspectos que devem ser considerados no delineamento dos estudos de tempo de espera durante a fabricação de formas farmacêuticas sólidas, devem ser estabelecidos durante a fase de desenvolvimento do produto, em lotes de escala piloto, durante o aumento da escala de piloto para produção, durante a validação do processo ou durante uma investigação de um desvio que ocorreu durante a fabricação (WHO, 2014). Os parâmetros de testes e critérios de aceitação adequados aos materiais ou produtos em teste, devem ser descritos em protocolo e relatório e devem conter: título, número de referência, versão, breve introdução, objetivo, escopo do estudo, responsabilidades, procedimentos a serem utilizados, descrição do material ou produto objeto do estudo, quantidades de amostras a serem retiradas para testes, métodos de amostragem e critérios, limites de aceitação, frequência para amostragem, locais de amostragem, *pool* de amostras, condições de armazenamento, tipos de contêiner, métodos de análises, resultados, conclusão, recomendação e assinaturas datadas. Desta forma, define-se critérios de aceitação mais rigorosos do que as especificações registradas, devidamente justificados e comprovados cientificamente para que o produto permaneça com a qualidade apropriada antes da próxima etapa de processamento, atendendo aos critérios de aceitação e especificação para liberação do produto acabado (ANVISA, 2019a).

3.3 Critérios de aceitação e métodos

Para definição de critérios de aceitação e especificação de cada produto, existem diversos métodos indicativos de estabilidade farmacêutica. Segundo Nuldeman (1975), o método de Arrhenius também conhecido como Garret, utiliza dados da temperatura e da velocidade de reação em uma equação quantitativa. Esse método utiliza no mínimo três condições de temperatura diferentes ao normal do medicamento, e avalia o decréscimo da substância ativa.

De acordo com Russel (1994), um método empírico consiste em um método simplista e bastante utilizado na fase de desenvolvimento de um medicamento, por não ser preciso determinar o prazo de validade do produto. Esse método declara que a cada 10°C, duplica o valor da velocidade de reação.

De acordo com Mathews (1999), o método de coeficiente de temperatura baseia-se na equação entre a velocidade de reação em uma certa temperatura e a velocidade de reação a 10°C

inferior. Esse método fundamenta-se em um coeficiente de temperatura constante, porém sabemos que a temperatura se altera rapidamente em pouco tempo.

Embora todos esses métodos sejam importantes para prever a estabilidade dos medicamentos na fase de desenvolvimento, para fins de registro sanitário existem diretrizes a serem seguidas. Quando um método analítico é desenvolvido, deve-se providenciar sua validação para que ele possa ser aplicado na rotina de um laboratório. Recomendações gerais para validação de métodos analíticos podem ser obtidas da *Food and Drug Administration* (FDA), *International Conference on Harmonization* (ICH), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), além da existência de diversas publicações científicas sobre o assunto. Segundo a ANVISA, a validação deve garantir, através de estudos laboratoriais, que o método atenda as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. O objetivo da validação de um procedimento analítico é demonstrar que os resultados estão adequados com a sua finalidade (EMA, 2003).

No contexto do controle de qualidade de medicamentos, o termo validação foi amplamente divulgado no Brasil em 1999, quando a ANVISA publicou a resolução 391 de 09 de agosto de 1999, na qual objetivava normatizar e regulamentar critérios para medicamentos genéricos no Ministério da Saúde e a validação era atribuída como um dos pré-requisitos para o registro desses medicamentos e controle de qualidade (ANVISA, 2003). Desde então, várias legislações foram emitidas e revogadas a fim de aprimorar a anterior. Em maio de 2003, a resolução 899 estabeleceu parâmetros para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, na qual deve apresentar linearidade, especificidade, precisão, exatidão, robustez, recuperação e limites de detecção e quantificação adequadas para a análise (ANVISA, 2003). Essas características da validação que são exigidas variam de acordo com a finalidade do teste, e estão classificadas no quadro abaixo.

Quadro 1: Classificação dos testes, segundo sua finalidade.

Categoria	Finalidade do teste
I	Teste quantitativo para determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para determinação de impureza e produtos de degradação em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
III	Testes de performance (dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

Fonte: ANVISA, 2003.

No Brasil, para renovar ou fazer um novo registro de medicamento, a ANVISA exige testes que expõem o fármaco a ambientes extremos (luz, calor, umidade, oxidação) para gerar produtos de degradação que a depender da concentração no produto acabado, necessitam ser submetidos a ensaios toxicológicos. O estudo de degradação forçada permite avaliar a estabilidade intrínseca do fármaco, contribuindo para o entendimento do mecanismo de degradação da substância, auxiliando na compreensão de quais fatores físicos e químicos devem ser controlados para manutenção da estabilidade. (ANVISA, 2019b).

Além de investigar sobre substância e a estabilidade do produto, o estudo de degradação forçada também fornece informações sobre processos de degradação e a seletividade dos métodos aplicados nas análises de ativos farmacêuticos. (EMA, 2003).

A espectrometria de massas, vem apresentando um crescimento exponencial ao longo dos últimos dez anos, as principais razões para esse crescimento são a elevada sensibilidade e seletividade da técnica, além da rapidez da análise. Além disso, um espectrômetro de massas pode facilitar o desenvolvimento de métodos por HPLC, pois pode facilitar a identificação de outros componentes diferentes do analítico como por exemplo, a substância ativa presente no medicamento, distinguindo entre compostos de interesse e interferentes em pequenas quantidades. (RHEIN, 2013).

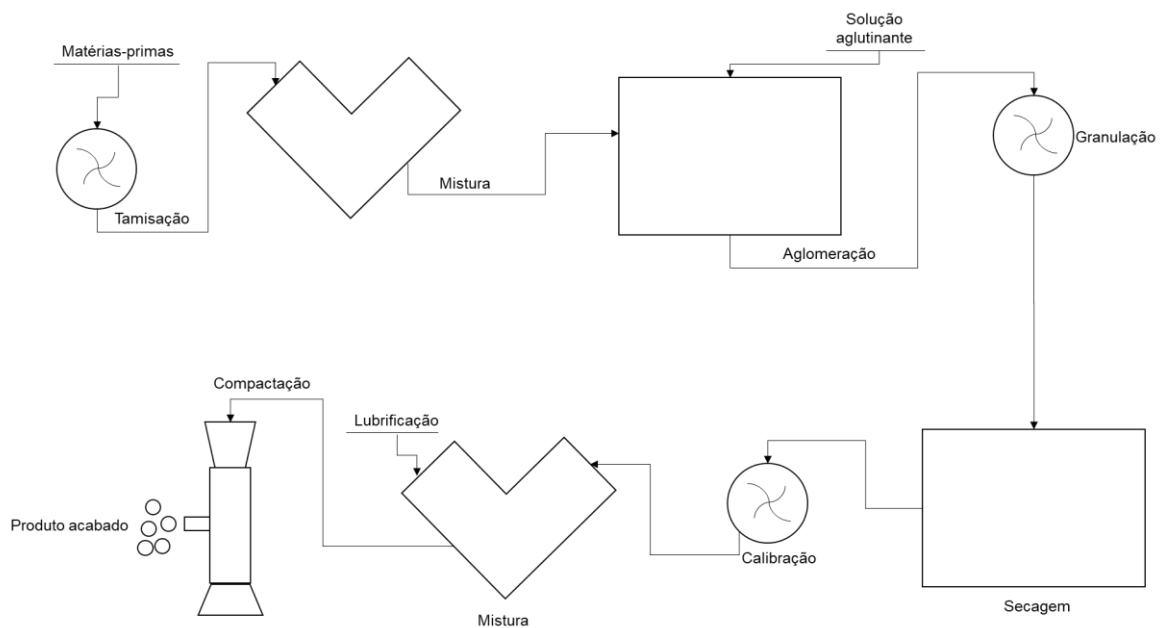
O princípio da espectrometria de massas baseia-se na produção de íons dos analitos em estudo, que são em seguida separados ou filtrados de acordo com sua relação massa/carga (m/z). O espectrômetro de massa pode dividir-se em uma fonte de ionização, um analisador de massas e um detector. (KAME; BROWN; MUNSON; 1999).

Dentre os diversos métodos analíticos para quantificação do Aciclovir em formulações farmacêuticas, a técnica mais comum utilizada é o HPLC com detecção UV ou acoplado ao espectrômetro de massas (KAMEL; BROWN; MUNSON, 1999). Os autores reportam a separação dos picos de guanina e Aciclovir, já que a guanina é uma impureza de formação do Aciclovir, mas não há dados quantitativos sobre essa impureza (BAYENS; et al, 2002). Os métodos utilizados para separarem esses analitos, geralmente, utilizam fase estacionária do tipo ciano ou C18, com alta concentração de água na fase aquosa para aumentar a retenção dos compostos, que estão em torno de 4 minutos (guanina) e 13 minutos (Aciclovir). (RHEIN, 2013).

3.4 Aciclovir

Acredita-se que o vírus do herpes esteja presente em cerca de 90% da população de forma oculta. A doença se manifesta ocasionando lesões nos lábios e mucosas, podendo acometer qualquer região provocando bolhas na pele e dor intensa. (RHEIN, 2013). O Aciclovir é um antiviral conhecido mundialmente para o combate a Herpes, é produzido através do processo de granulação úmida, conforme ilustra a Figura 1, esse processo oferece vantagens em relação a simples mistura de pós, por exemplo: aumenta a homogeneidade; reduz a segregação; maior densidade; maior fluidez do material particulado; maior compressibilidade; maior porosidade e facilidade de dissolução. Estas propriedades podem ser controladas através da escolha de adjuvantes e do método de granulação. (ANSEL; ALLEN, 1995).

Figura 1: Esquema do processo produtivo para obtenção do produto Aciclovir.



Fonte: Autoria própria, 2021.

O Aciclovir foi desenvolvido com base no nucleosídeo guanina cíclico. A guanina² é uma base nitrogenada orgânica, que se une a uma molécula de desoxirribose e com ácido fosfórico, geralmente o fosfato, para formar um nucleotídeo, principal base para formar cadeias polinucleotídeas, que por sua vez, formam o DNA. Por esse motivo, a guanina é uma impureza

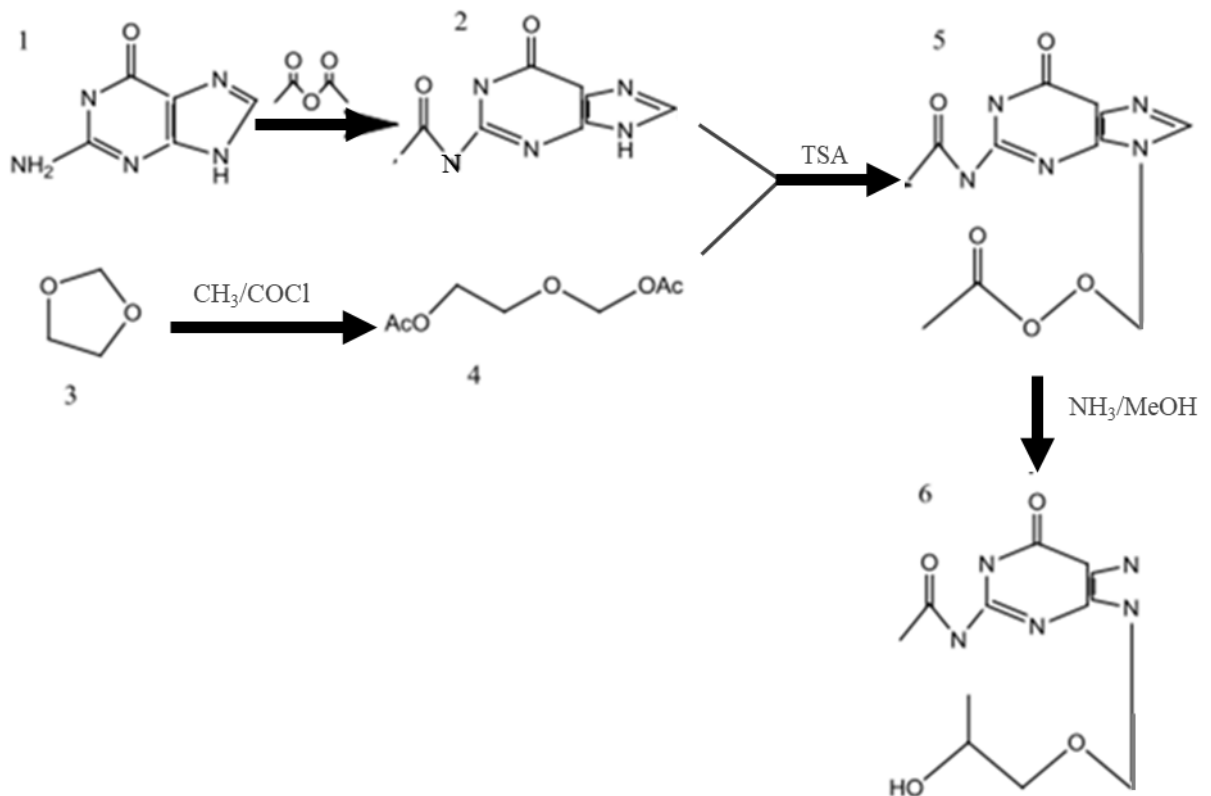
²A guanina é uma substância que juntamente com a adenina formam as purinas, que são componentes presentes no nosso DNA e RNA. Através de reações metabólicas, a purina é degradada para fornecer nitrogênio na forma de ácido úrico, sendo excretado pela urina.

de síntese do Aciclovir. O Aciclovir também pode ser incorporado ao DNA celular, por isso, seu uso deve ser evitado durante a gravidez. No entanto, não foi evidenciado nenhum efeito teratogênico, mutagênico ou carcinogênico. (ELION, et.al., 1977).

O Aciclovir é um antiviral análogo do nucleosídeo 2-desoxiguanosina, atuando contra todos os tipos de herpes. O ativo é seletivamente convertido em aciclo-guanosina monofosfato (aciclo-GMP) pela timidina quinase viral (cerca de 3000 vezes) mais eficiente em fosforilação da timidina quinase humana. Na sequência a aciclo-GMP é fosforilada e convertida a forma de trifosfato, que é a forma ativa, aciclo-guanosina trifosfato (aciclo-GTP), por quinases celulares. A aciclo-GTP é um inibidor muito potente da enzima DNA polimerase viral, tendo uma afinidade cem vezes maior pela DNA polimerase viral do que para humana. Como substrato, a aciclo-GTP é incorporada ao DNA viral, resultando na terminação da cadeia viral. Embora o Aciclovir seja muito semelhante ao nucleotídeo dGuo, não possuirá o 3' final correspondente. Por isso, após a incorporação na fita do DNA viral, nenhum nucleotídeo pode ser adicionado à fita. Foi também demonstrado que as enzimas virais não conseguem remover o aciclo-GTP da cadeia, o que resulta na inibição da atividade da DNA polimerase viral. O fármaco não elimina totalmente o vírus, no entanto, reduz significativamente as lesões causadas pela infecção. (ELION, et.al., 1977); (HRISTOV e STANKOVA, 2011). É um fármaco de natureza hidrofílica e anfótera, ou seja, capaz de reagir em comportamento ácido ou básico, por isso, permanece na sua fórmula molecular entre pH 3 e 9. (HUIDOBRO, RUPEREZ e BABAS, 2005). A herpes genital pode ser ocasionada pelo vírus do herpes 1 (HSV-1) ou pelo vírus do herpes 2 (HSV-2), mas na maioria dos casos são causadas pelo HSV-2. Esta infecção é comum em países em desenvolvimento. Segundo Rhein (2013) cerca de 99% da população têm o vírus que provoca a herpes, mas somente três em cada dez desenvolvem a lesão. Estudos epidemiológicos mostram uma interação importante entre HSV, HIV-1 e HPV. A presença de HSV-2 aumenta o risco de aquisição, excreção e transmissão de HIV-1 e pode acelerar a progressão da doença pelo HIV-1. (HRISTOV e STANKOVA, 2011).

A figura abaixo demonstra o esquema de formação da Aciclovir a partir da guanina. O Aciclovir é sintetizado a partir da guanina (1). Ela é acetilada com anidrido acético, formando um intermediário acetilado (2) que reage com a cadeia lateral na presença de ácido paratoluenossulfônico (4), produto da ascilação da dioxalona (3) para formar o derivado glicosídico (5). Este reage com amônia em metanol, à temperatura ambiente, para fornecer o produto desacetilado, Aciclovir (6). (MENEGATTI et al., 2001).

Figura 2: Esquema de formação do Aciclovir a partir da guanina.



Fonte: MENEGATTI et al., 2001.

3.5 Estabilidade

A estabilidade de um medicamento é a capacidade do produto manter as suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade. A Farmacopeia Americana (USP 29) define estabilidade como o período no qual o produto retém, dentro de limites especificados, e por todo seu período de armazenamento e uso, as propriedades e características que o medicamento possuía desde a hora de sua fabricação. Segundo a Farmacopeia Brasileira estabilidade difere-se em: estabilidade física, química, microbiológica, terapêutica e toxicológica (MEIRELLES, 2014).

3.5.1 Estabilidade física

A estabilidade física aborda essencialmente a integridade da substância ativa e os seus produtos de degradação, ela quem determina as características físicas dos medicamentos, principalmente a solubilidade e biodisponibilidade (eficácia e segurança). Os principais fatores que podem interferir nesse tipo de estabilidade são: vibrações e impactos, flutuações de temperatura e umidade (MEIRELLES, 2014).

3.5.2 Estabilidade química

A estabilidade química refere-se à capacidade do fármaco em manter a identidade molecular e conformação espacial, é o aspecto mais importante da estabilidade farmacêutica, pois determina as incompatibilidades fármaco-excipiente na formulação e permite selecionar as condições de armazenamento e acondicionamento compatíveis com o produto. Os principais fatores que interferem nesse tipo de estabilidade são: temperatura, umidade, luz e pH (MEIRELLES, 2014).

A umidade pode acarretar hidrólise onde ocorre a quebra da molécula do fármaco pela ação da água, principalmente em grupos funcionais como: Lactonas (ésteres cíclicos), Lactamas (amidas cíclicas), ésteres e amidas. Para contornar essa interferência o pH é um importante catalisador da hidrólise. Outra de se evitar ou diminuir a hidrólise é proteger o fármaco da umidade em local controlado e utilizar dessecantes ou quelantes na escolha do excipiente. (GENNARO, 2010).

Outro fator importante é proteger o medicamento da exposição da luz para evitar a oxidação. A oxidação é uma reação que ocorre na presença de oxigênio, com o ganho de oxigênio ou perda de hidrogênio. A luz Ultra Violeta pode acarretar fotólise que afeta as ligações químicas fornecendo energia para separação dos elétrons compartilhados entre os dois átomos dessa ligação. (GENNARO, 2010).

3.5.3 Estabilidade microbiológica

A estabilidade microbiológica avalia a capacidade que o fármaco mantém sua esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano, bactérias e fungos, provenientes dos insumos e do ambiente durante a obtenção, estocagem e uso. Sabe-se que o crescimento microbiano ocorre em produtos não estéreis e com alto teor de água, como soluções e dispersões de base aquosa (MEIRELLES, 2014).

3.5.4 Estabilidade terapêutica

A estabilidade terapêutica impede que as alterações provocadas por modificações físicas, químicas, microbiológicas ou tecnológicas incidam sobre a ação farmacológica do medicamento (MEIRELLES, 2014).

3.5.5 Estabilidade toxicológica

Por fim, a estabilidade toxicológica traduz-se por uma decomposição capaz de originar produtos possuindo maior toxicidade. Esse aumento de toxicidade pode ser devido aos produtos de degradação resultante das diferentes reações que ocorrem entre os componentes da formulação ou relacionada a perda de estabilidade microbiológica (MEIRELLES, 2014).

3.5.6 Tipos de estabilidade e condições de armazenamento

A RDC 318/19 publicada pela ANVISA, descreve que os ensaios para o estudo de estabilidade diferem-se em: estudo de estabilidade acelerado, estudo de estabilidade de acompanhamento e estudo de estabilidade de longa duração. O quadro 2 elucida os principais objetivos e finalidades desses estudos.

Quadro 2: Tipos de estudo de estabilidade.

Tipos de estudo (Diretriz)	Principais objetivos	Principais Finalidades	Condições de armazenamento
Acelerado (ANVISA/ ICH/ MERCOSUL)	Determinar prazo de validade provisório e condições ideais de armazenamento	Desenvolvimento do produto e na documentação de registro	Forçada ³
Longa duração (ANVISA/ ICH/ MERCOSUL)	Comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecida pelo estudo acelerado	Documentação de registro	Ambiente
Acompanhamento (ANVISA/ MERCOSUL)	Verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto	Garantia e Controle de qualidade	Ambiente

Fonte: Adaptada de Leite, 2005.

Esse estudo é fundamental pois indica que o fármaco não sofreu alterações que possam mudar suas características farmacológicas como aspecto, cor, odor, sabor, dureza, friabilidade, entre outros durante sua produção e armazenamento. (WHO, 1996).

Na RDC 318/19 constam as condições de armazenamento para realização de estudo de estabilidade acelerado, de longa duração e de acompanhamento estabelecidas pela ANVISA aqui no Brasil, e estão expressas no quadro abaixo.

³Indica que a amostra foi submetida a condições elevadas de temperatura, umidade, luz e outros fatores que podem comprometer a estabilidade do produto.

Quadro 3: Condições de armazenamento e condições de realização de estudo de estabilidade de longa duração e de acompanhamento para medicamentos.

Condição de armazenamento	Estudo de longa duração ou de acompanhamento*	Estudo de estabilidade acelerado ⁴
-25°C a -15°C	-20°C (±5°C)	Não há
Refrigeração (2 a 8°C)	5°C (±3°C)	25°C±2°C/ 60% UR±5% 30°C±2°C/ 75% UR±5% 30°C±2°C/ 65% UR±5%
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – produtos de base aquosa	30°C±2°C/ 35% UR±5%	40°C±2°C/ 25% UR±5%
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – demais produtos	30°C±2°C/ 75% UR±5%	40°C±2°C/ 75% UR±5%

Fonte: ANVISA, 2019b.

3.6 Inovações tecnológicas

As indústrias vêm se adaptando e desenvolvendo diversas formas farmacêuticas para facilitar a administração de medicamentos a pacientes de faixas etárias diferentes, ou em condições especiais; com o intuito de promover um melhor aproveitamento do fármaco através da via de administração que este será utilizado, que pode ser via oral, retal, intravenosa, tópica, vaginal, nasal, entre outras. A forma farmacêutica mais popular é a sólida em formato de comprimido porque propicia facilidades tanto para o paciente por ser de fácil administração, manuseio e precisão na dosagem, quanto para a indústria farmacêutica trazendo simplicidade e economia na preparação e ainda, boa estabilidade físico-química. (BARRETO et.al, 2010).

Três técnicas básicas podem ser utilizadas para obtenção de comprimidos: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. O emprego do processo de granulação tem a finalidade de modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos, denominados granulados.

A granulação úmida é muito utilizada na indústria farmacêutica e baseia-se na obtenção de um granulado a partir da adição de um agente aglutinante. Esse processo permite a produção de comprimidos com dureza e friabilidade mais adequados, e sua principal vantagem é permitir a compressão de fármacos com concentrações elevadas. Por outro lado, suas limitações estão relacionadas com fármacos hidrolisáveis, termolábeis e possui um tempo de processo maior

⁴As temperaturas e umidade relativas para realização dos estudos são exatamente aquelas descritas na tabela. As variações descritas são esperadas e toleradas devido a abertura das câmeras climáticas.

que os demais. No entanto, comparada à compressão direta, a granulação requer inúmeras operações unitárias adicionais, as quais representam a agregação de maior custo em termos de equipamentos, espaço físico, recursos humanos e procedimentos. Além de propiciar um risco maior à estabilidade do medicamento uma vez que em seu processo são utilizados calor e água para obtenção do produto (ANSEL; ALLEN, 1995).

A granulação a seco é um processo utilizado como alternativa ao processo de granulação úmida e baseia-se na obtenção do granulado por intermédio da compactação dos pós. Esse tipo de granulação é mais indicado para a produção de comprimidos que contenham fármacos hidrolisáveis, além de eliminar o tempo de secagem e conseqüentemente menor tempo de processo. Como desvantagens, esse processo faz com que os comprimidos tenham maior friabilidade e baixa dureza, impactando no seu aspecto e possui necessidade de equipamento específico para compactação. (COUTO et al., 2000).

O processo de compressão direta é o mais moderno e uma tendência na indústria farmacêutica e baseia-se na utilização de adjuvantes que permitem uma compressão direta a partir de uma simples mistura de pós. Suas vantagens são: eliminação da etapa de granulação e secagem, utilização para fármacos hidrolisáveis, possuindo menor tempo de processo, comprimidos com boa apresentação visual, e bons resultados de dissolução do fármaco. (COUTO et al., 2000).

3.7 *Holding time*

O estudo de *holding time* que pode ser traduzido como tempo de espera, garante que o medicamento não irá se deteriorar durante o período estabelecido de espera entre os estágios diferentes de produção. Esse estudo considera o período de tempo estabelecido durante o qual os materiais (matérias-primas dispensadas, intermediários e formas farmacêuticas a granel aguardando embalagem final) podem ser retidos sob condições específicas de temperatura e umidade e permanecerão com suas características físico químicas inalteradas, mantendo a segurança e eficácia do produto. (WHO, 2014).

O *holding time* é um estudo de suma importância para que seja definido os tempos de espera em cada uma das fases do processo produtivo, e ao colocar o lote proveniente do estudo de *holding time* em estabilidade permite maior conhecimento das características e comportamento do produto, além de auxiliar na programação dos produtos a serem produzidos, possibilitando flexibilização na rota produtiva e assegurando a qualidade do medicamento (ANVISA, 2019b).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados dois estudos de estabilidade do produto Aciclovir 400 mg comprimido em uma indústria farmacêutica na região Sul do Brasil, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela ANVISA (RDC 301/2019). Seguiu-se os requisitos de armazenamento do produto a granel antes de ser embalado e após sua embalagem os lotes foram submetidos a estabilidade de longa duração. A normativa não estipula prazos de armazenamento entre as etapas produtivas, ficando esses a critério da empresa conforme sua necessidade de produção, desde que sigam as diretrizes mínimas estabelecidas para um estudo bem executado assegurando a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Diante do exposto, o lote A permaneceu armazenado por 5 (cinco) dias após a mistura da fase externa e 7 (sete) dias após o processo de compressão totalizando 12 (doze) dias de armazenamento até ser embalado. Já o lote B permaneceu armazenado por 3 (três) dias após a secagem, 18 (dezoito) dias após o processo de calibração, 5 (cinco) dias após a mistura da fase externa e 46 (quarenta e seis) dias após o processo de compressão totalizando 72 (setenta e dois) dias de armazenamento até ser embalado. Ainda para esse lote, optou-se por realizar o processo de embalagem em duas etapas, onde setenta e cinco por cento foi embalado cinco dias após a etapa de compressão e os outros vinte e cinco por cento permaneceram em quarentena por mais quarenta e um dias até receber o processo de embalagem, totalizando quarenta e seis dias de armazenamento após a etapa de compressão, e ainda, o fármaco foi embalado na velocidade reduzida da emblistadeira, visto que nessa condição o produto encontra-se exposto por maior parte do tempo durante o processo.

As análises de risco, protocolos e relatórios referente a estratégia adotada para o lote A e lote B encontram-se sob domínio da empresa detentora do registro do medicamento.

As coletas de amostras foram realizadas ao término das etapas estabelecidas e no início da etapa subsequente, em forma de *pool* (início, meio e fundo) do recipiente de armazenamento, a fim de verificar um possível impacto nos atributos críticos de qualidade do medicamento durante o período em que os lotes ficaram em quarentena. Posteriormente ao término da embalagem, uma amostra de cada lote foi encaminhada para o setor de Pesquisa e Desenvolvimento para serem realizadas análises de estabilidade de ambos os lotes.

Para fins de ilustração e melhor entendimento do tempo de armazenamento de cada lote e momento das coletas de amostras, os quadros abaixo ilustram o descrito anteriormente.

Quadro 4: Esquema de tempo de armazenamento entre as etapas do Lote A.

ETAPAS DO PROCESSO	TEMPO DE ARMAZENAMENTO PROPOSTO	TEMPOS DE RETIRADA DAS AMOSTRAS	ANÁLISES REQUERIDAS
PESAGEM DOS INSUMOS	-	-	-
TAMISAÇÃO	-	-	-
MISTURA SECA/MISTURA ÚMIDA	-	-	-
SECAGEM	-	-	-
CALIBRAÇÃO	-	-	-
MISTURA FINAL	5 dias	Inicial, 5 dias	Doseamento
COMPRESSÃO	7 dias	Inicial, 7 dias	Dureza, Friabilidade, Deseintegração, Doseamento, descrição, substâncias relacionadas e microbiológicas
EMBALAGEM	-	Final do processo	Estabilidade: Determinação da aparência, Dureza, Doseamento, Substâncias relacionadas, Dissolução, Análises microbiológicas
TEMPO TOTAL DE ARMAZENAMENTO	12 dias	-	-

Fonte: Autoria própria, 2021.

Quadro 5: Esquema de tempo de armazenamento entre as etapas do Lote B.

ETAPAS DO PROCESSO	TEMPO DE ARMAZENAMENTO PROPOSTO	TEMPOS DE RETIRADA DAS AMOSTRAS	ANÁLISES REQUERIDAS
PESAGEM DOS INSUMOS	-	-	-
TAMISAÇÃO	-	-	-
MISTURA SECA/MISTURA ÚMIDA	-	-	-
SECAGEM	3 dias	Início, 3 dias	Umidade
CALIBRAÇÃO	18 dias	Início, 18 dias	Umidade
MISTURA FINAL	5 dias	Inicial, 5 dias	Doseamento, Umidade
COMPRESSÃO	46 dias	Inicial, 5 dias, 46 dias	Dureza, Friabilidade, Deseintegração, Doseamento, descrição, substâncias relacionadas e microbiológicas
EMBALAGEM	-	Final do processo	Estabilidade: Determinação da aparência, Dureza, Doseamento, Substâncias relacionadas, Dissolução, Análises microbiológicas
TEMPO TOTAL DE ARMAZENAMENTO	72 dias	-	-

Fonte: Autoria própria, 2021.

Todos os materiais e métodos utilizados foram obtidos e desenvolvidos na empresa seguindo as normas e legislações vigentes, através de métodos validados e condições de armazenamento conforme estabelecido pelos órgãos reguladores.

4.1 Elaboração do plano de amostragem

O plano de amostragem foi elaborado através da demanda produtiva, onde foi estabelecido os gargalos de produção em suas respectivas etapas. A partir disso, conforme metodologia analítica de produto acabado, seguido de análise de risco elaborada conforme documentos descritos abaixo:

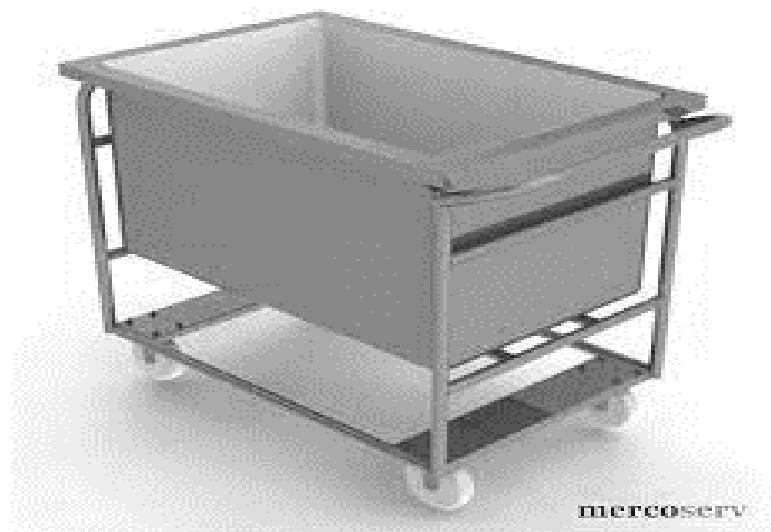
- ✓ Protocolo PEEPIG.288.1.1 V.01 – Acompanhamento de Estudo de Estabilidade de Produto Intermediário e a Granel;
- ✓ Protocolo PEEPIG. 1.2 V.02 – Acompanhamento de Estudo de Estabilidade de Produto Intermediário e a Granel;
- ✓ Protocolo PEEPIG. 1.3 V.03 – Acompanhamento de Estudo de Estabilidade de Produto Intermediário e a Granel;

Através desses documentos foram identificados possíveis riscos que possam vir a alterar as características físico-químicas e microbiológicas do produto intermediário e definiu-se a quantidade a ser amostrada para realização dos testes necessários como: umidade, doseamento, descrição, dissolução, substâncias relacionadas, análises microbiológicas, dureza, friabilidade e desintegração.

4.2 Coleta de amostras

As coletas de amostras seguiram conforme instruções normativas vigentes, normas e protocolos internos da empresa, e foram realizadas por pessoas qualificadas, não sendo necessário cuidados adicionais. As coletas foram realizadas nos recipientes de armazenamento em forma de *pool* (superfície, meio e fundo) com o auxílio de coletor tipo lança, conforme ilustrado nas figuras 3, 4 e 5.

Figura 3: Carrinho de inox utilizado para armazenamento do pó após as etapas de secagem e calibração.



Fonte: Mercoserv, 2021.⁵

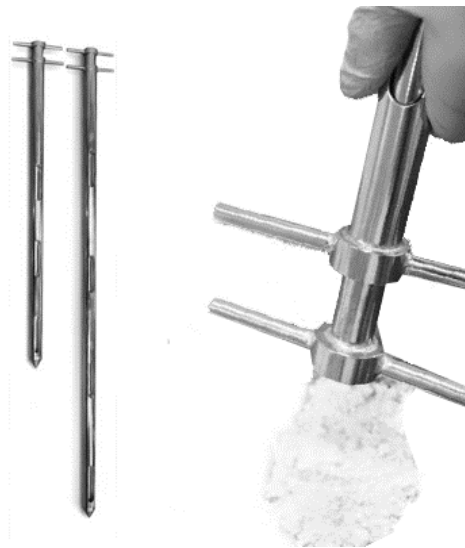
⁵Disponível em: <https://mercoserv.com.br/instalacoes-em-inox-para-industria-de-medicamentos.html>. Acessado em 13/07/2021.

Figura 4: Recipiente de inox chamado de BIN, utilizado para armazenamento do pó após a mistura final.



Fonte: Wonsen, 2021.⁶

Figura 5: Coletor tipo lança.



Fonte: Sercal, 2021.⁷

Para etapa de compressão, onde os comprimidos já estavam formados, foram coletadas amostras do recipiente de armazenamento, onde os volumes produzidos estavam devidamente ensacados e acondicionados em contêiner. As coletas realizadas para o lote A e lote B seguiram o mesmo critério, diferindo apenas o tempo de armazenamento entre as etapas produtivas.

⁶Disponível em: <http://www.wonsen.net/product/pharmaceutical-ibc-bin-for-mixer-powdergranule>. Acessado em 13/07/2021.

4.2.1 Coleta de amostras na etapa de secagem

Para o lote A não houve coleta de amostras nessa etapa porque o mesmo seguiu direto para a etapa de fase externa. Já para o lote B, após o produto ter passado pelo processo de Mistura seca e úmida, ocorreu o processo de secagem conforme ordem de Fabricação, onde ao final desse processo realizou-se análise de umidade em balança de infravermelho, na temperatura de 110°C e o resultado obtido estava dentro da faixa especificada em Ordem de Fabricação 4,0 – 5,5%. Então, o produto foi descarregado e devidamente armazenado em recipiente de aço inox e encaminhado para a área de quarentena onde permaneceu armazenado por 03 (três) dias sob condições ambientais de temperatura controlada conforme padrões sanitários estabelecidos para indústria farmacêutica, aguardando a próxima etapa de processo.

4.2.2 Coleta de amostras na etapa de calibração

Após a etapa anterior, o granulado seco foi transferido para sala de calibração e antes deste ser submetido ao processo, coletou-se uma amostra em forma de *pool* (superfície, meio e fundo) do recipiente de armazenamento, a qual foram submetidas a análise de umidade em balança infravermelho. Ao final do processo de calibração realizou-se uma nova coleta de forma idêntica a descrita anteriormente e só assim liberou-se o produto para ser lacrado e encaminhado a área de quarentena. Reporta-se que nesta etapa, o produto ficou armazenado por 18 (dezoito) dias aguardando a próxima etapa produtiva.

4.2.3 Coleta de amostras na etapa de mistura final

Antes de iniciar a etapa de mistura final o recipiente contendo o produto intermediário foi transferido para a sala de mistura, onde realizou-se coletas de umidade em forma de *pool* para realização de análises de umidade. Após a coleta deu-se início ao processo de mistura final adicionando-se os insumos dessa etapa e ao final do processo foram coletadas amostras da superfície, meio e fundo do recipiente e encaminhadas ao setor de Controle de Qualidade para análise de doseamento.

Ao final da etapa de mistura os lotes seguiram para quarentena onde permaneceram armazenados até serem submetidos a próxima etapa produtiva.

4.2.4 Coleta de amostras na etapa de compressão

Transcorrido o tempo de armazenamento o lote foi transferido para a sala de compressão, onde realizou-se uma nova coleta (*pool*) para realização das análises de umidade e doseamento, sendo a umidade realizada na área produtiva em balança de infravermelho e a amostra de doseamento encaminhada ao setor de Controle de qualidade.

Ao final da etapa de compressão coletou-se amostras para análises de dureza, friabilidade e desintegração as quais foram realizadas dentro do setor de Controle em processos e as demais amostras foram devidamente encaminhadas ao Controle de qualidade para realização das análises de doseamento, descrição, dissolução, substâncias relacionadas e microbiologia.

Os comprimidos foram acondicionados em sacos plásticos, fechados e lacrados e armazenados dentro de recipiente de aço inox. Seguindo estratégia definida pela empresa, sendo o lote A armazenado por um período de 7 (sete) dias e o lote B dividido em duas partes, sendo a primeira parte do lote (cerca de 75%) armazenada por 5 (cinco) dias e a segunda parte (cerca de 25%) ficou armazenada por 45 (quarenta e cinco) dias antes de ser submetido ao processo de embalagem.

4.2.5 Coleta de amostras na embalagem primária

Para ambos os lotes, transcorrido o tempo de armazenamento coletou-se amostras no final do processo de emblistamento que foram encaminhadas ao setor de Controle de qualidade para realização das análises de dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, descrição, dissolução, substâncias relacionadas e microbiologia.

4.2.6 Coleta de amostras na embalagem secundária

Para ambos os lotes, ao término do processo de embalagem, realizou-se coletas de 211 (duzentos e onze) blisters que foram encaminhados ao setor de Pesquisa e Desenvolvimento para serem submetidos ao estudo de estabilidade de longa duração. Em seguida, o lote de produto acabado foi acondicionado em pallets e encaminhado para área de espera de produto acabado para posterior envio ao setor de Expedição, onde o lote manteve-se em quarentena aguardando análises de Controle de Qualidade para ser liberado para comercialização via sistema ERP SAP®.

4.3 Métodos para realização das análises

Para realização das análises foram seguidas especificações já definidas durante a validação da metodologia analítica empregada no produto Aciclovir 400 mg comprimido. Para desenvolvimento dessa metodologia foram utilizadas referências da 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010b), Farmacopeia Estadunidense 29ª Edição (USP, 2006) e Farmacopeia Estadunidense 42ª Edição (USP, 2019). Ambas tratam dos métodos e testes gerais aplicados a medicamentos, especificações e exigências sobre reagentes, soluções, materiais e equipamentos a serem utilizados.

4.3.1 Análise de descrição

A fim de inspecionar visualmente os comprimidos adicionou-se uma pequena quantidade de comprimidos em uma placa de Petri para verificar as características do fármaco. Considera-se aprovado observando as seguintes características: comprimido circular, não sulcado, de coloração branca a levemente amarelado. (BRASIL, 2010b).

4.3.2 Análises de substâncias relacionadas

A análise é subdividida em análises de identificação de guanina e impurezas inespecíficas, através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência por fase-reversa com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta visível (HPLC-UV/Vis). Ao final do teste considera-se aprovado se o tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução teste corresponder ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão. (BRASIL, 2010b). As especificações para impureza guanina é de até 2,0%. Para impurezas inespecíficas é de até 0,5% e para limite de desconsideração é de até 0,05%. De acordo com a RDC nº 53/2015, a necessidade de qualificação de uma determinada impureza é dependente da posologia proposta para o produto, e deve ser avaliada no contexto da dose máxima diária que possa ser administrada. Para o produto acabado, os limites a partir dos quais é necessária a qualificação da impureza conforme tabela abaixo:

Tabela 1: Tabela de qualificação de impureza.

Dose Máxima Diária ¹	Limite de qualificação ²
<10mg	1,0% ou 50 µg ATD, o que for menor
10mg – 100mg	0,5% ou 200 µg ATD, o que for menor
>100mg – 2g	0,2% ou 3 mg ATD, o que for menor
>2g	0,15%

Fonte: ANVISA, 2015.

Onde:

¹ - Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.

² - Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

Assim, para um produto que tenha a dose máxima diária recomendada é de 800 mg, por exemplo, as impurezas presentes em quantidade superior a 0,2% devem ser qualificadas, ou seja, devem ter a sua segurança avaliada no contexto do uso do medicamento. (ANVISA, 2015).

4.3.3 Análise de desintegração

Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionou-se um disco a cada tubo e acionou o aparelho, utilizando água purificada mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. O volume do líquido de imersão foi suficiente para que, ao atingir o ponto mais alto do percurso, a parte inferior da cesta fique, no mínimo, a 25 mm abaixo da superfície do líquido, e que no ponto mais baixo fique, no mínimo, a 25 mm do fundo do béquer. Os movimentos ascendentes e descendentes tiveram a mesma velocidade e a mudança do sentido do movimento foi suave. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta e observou-se o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos estavam completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrassem devido à aderência aos discos, o teste se repetiria com seis outros comprimidos, omitindo os discos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para o teste de desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos (BRASIL, 2010b).

4.3.4 Análise de dureza

Posicionou-se individualmente cada comprimido entre as hastes de medições do durômetro respeitando a forma circular de cada comprimido. Após o posicionamento realizou-

se a medida da dureza individual de 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada medição. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações. A força é medida em Quilograma-força (Kgf) (BRASIL, 2010a). Como critério de especificação definido no desenvolvimento do produto, o valor médio aceitável deve apresentar-se entre 10,00 e 14,00 kgf.

4.3.5 Análise de friabilidade

O produto Aciclovir possui um peso médio de 575 mg, pesou-se, com exatidão, 20 comprimidos e introduziu-os no friabilômetro. Ajustou-se a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de análise para 4 minutos. Após esse período, removeu-se qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos, com auxílio de um pincel de cerdas macias, e pesou-se novamente. Realizou-se o cálculo da perda de massa, em porcentagem, pela expressão:

$$\%perda = 100 - \frac{(mf \times 100)}{mi}$$

Onde *% perda* é a perda de massa em, %; *mi* (massa inicial) e *mf* (massa final) são as respectivas massas, em gramas (g), dos comprimidos analisados antes e depois de passarem pelo friabilômetro. Caso o resultado encontrado seja duvidoso, ou se a perda for superior ao limite especificado, repete-se o teste por mais duas vezes, considerando, na avaliação, o resultado médio das três determinações. Caso, nenhum comprimido se apresente ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido, são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2010a).

4.3.6 Determinação de peso

Pesou-se, individualmente, 20 comprimidos e determinou-se o peso médio. Para comprimidos não revestidos com peso superior a 250 mg a variação permitida é de $\pm 5,0\%$ (m/m). Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2010a).

4.3.7 Análise de dissolução

Ligou-se o dissolutor e ajustou-se o tempo, a agitação e a temperatura. Adicionou-se 900 mL de meio de dissolução em cada uma das cubas. Aguardou-se a elevação da temperatura até 37°C. Em seguida, desceu-se as pás, acionou o display do dissolutor e adicionou uma amostra em cada cuba. Ao término do tempo, e ainda sob agitação, coletou-se ± 10 mL entre a haste e a parede da cuba, submetendo a amostra a filtração com filtro adequado. A partir do filtrado, preparou-se as amostras. Nesse teste, é possível a realização de três estágios. Para cada um, há especificações a serem atendidas, para comprovar a necessidade ou não de realização do próximo estágio. Nas especificações, o termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada. Os valores 5%, 15% e 25% também representam porcentagens da quantidade declarada. Estágio 1 (E₁): São testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o Estágio E₂. Estágio 2 (E₂): Caso o critério para o Estágio E₁ não seja atendido, é preciso repetir o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (Estágios E₁ e E₂) é maior ou igual a Q e, se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o Estágio E₃. Estágio 3 (E₃): Caso o critério para o Estágio E₂ ainda não seja atendido, o teste é repetido com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (Estágios E₁, E₂ e E₃) é maior ou igual a Q, no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Caso o critério para o Estágio E₃ ainda não seja atendido, o produto é considerado insatisfatório, reprovando no teste (BRASIL, 2010b). A especificação determinada é não menos que 80% (Q) dissolvidos em 45 minutos. O produto cumpre o teste se os resultados preencherem as exigências descritas na Tabela 3. Caso contrário o teste deveria continuar através das três etapas, o que não foi preciso pois os resultados estejam conformes já em E₁ ou E₂.

Tabela 2: Critérios de aceitação para o teste de dissolução.

Estágio	Nº de amostras testadas	Critério de aceitação
E ₁	6	Cada unidade dissolve não menos que $Q+5\%$.
E ₂	6	Média de 12 unidades (E ₁ + E ₂) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade é menor que $Q-15\%$.
E ₃	12	Média das 24 unidades (E ₁ +E ₂ +E ₃) é igual ou maior que Q, e não mais que 2 unidades são menores que $Q-15\%$, e nenhuma unidade é menor que $Q-25\%$.

Fonte: USP, 2019.

4.3.8 Análise de uniformidade de doses unitárias

Pesou-se, exatamente e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada. Calculou-se o Valor de Aceitação (VA). O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que $L1$. Se o *Valor de Aceitação* for maior que $L1$, testar mais 20 unidades e calcular o *Valor de Aceitação*. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação* final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que $L1$ e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01) M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01) M$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, $L1$ é 15,0 e $L2$ é 25,0 (BRASIL, 2010b).

4.3.9 Análise de doseamento

Para o produto Aciclovir 400mg comprimido utilizou-se a técnica cromatografia líquida de alta eficiência por fase-reversa com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (HPLC-UV/Vis). Para que o resultado seja satisfatório o teor deverá estar entre 90,0 a 110,0%, da dose declarada. Para comprimidos de 400 mg a variação permitida é 360,0 a 440,0 mg/comp. (BRASIL, 2010b).

4.3.10 Análise de umidade

Pesou-se no analisador de umidade 5g de pó, em seguida fechou-se a tampa do equipamento e pressionando o botão “start” deu-se início a análise de umidade, podendo ser acompanhado pelo *display* do equipamento a temperatura atual da unidade de aquecimento, o tempo de secagem transcorrido e o valor atual da umidade. Ao terminar a análise de umidade o aparelho emitiu um apito e na parte inferior da tela observou-se o valor da umidade em %.

4.3.11 Análises microbiológicas

Para a solução amostra, pesou-se 10 g do produto em balança localizada dentro do fluxo laminar e diluiu-se em 90 mL de tampão fosfato pH 7,2 previamente esterilizado. Homogeneizou-se em incubadora shaker por 10 minutos a 250 rpm à temperatura de 42°C a 44°C. Em seguida manteve-se a solução amostra em repouso absoluto por 15 minutos, utilizou-se apenas a porção sobrenadante para a realização da análise.

Para o plaqueamento de contagem de bactérias, preparou-se em duplicata. Transferiu-se 1 mL da amostra diluída (porção sobrenadante) para placas de Petri estéreis e verteu-se de 15 a 20 mL de Ágar Caseína de Soja (Tryptic Soy Agar) aquecido a 45°C, homogeneizou-se em forma de “8”. Após a solidificação do meio, inverteu-se as placas e incubou-se, em estufa, a 30 - 35°C por um período de 72 a 120 horas.

Para o plaqueamento de Contagem de bolores e leveduras, preparou-se em duplicata. Transferiu-se 1 mL da amostra diluída (porção sobrenadante) para placas de Petri e verter de 15 a 20 mL de Ágar Sabouraud Dextrose (Sabouraud Dextrose Agar) aquecido a 45°C, homogeneizou-se em forma de “8”. Após a solidificação do meio incubou-se as placas, em estufa, não invertidas a 20 - 25°C por um período de 120 a 168 horas.

Para Leitura e interpretação dos resultados, os mesmos foram expressos em UFC/g, sendo a Média do número de UFC encontrado na duplicata x 10 (diluição). Quando o resultado encontrado na média da duplicata for de 0 UFC, o resultado será expresso como < 10 UFC/g (USP, 2019).

Para especificação, o limite máximo permitido para contagem total de bactérias é de 1000 UFC/g e o limite máximo permitido para contagem total de bolores e leveduras é de 100 UFC/g (USP, 2019).

Para o teste de microorganismos específicos, nesse caso, *Escherichia coli*. Utilizou-se a mesma solução amostra preparada para a pesquisa de bactérias, bolores e leveduras. Na pré-incubação, utilizou-se 10 mL da solução amostra para 90 mL de Caldo Caseína de Soja. Homogeneizou-se manualmente e incubou-se a 32,5°C ± 2,5°C durante um período de 18 a 24 horas.

Para a Seleção e subcultura, homogeneizou-se manualmente a amostra de pré-incubação e transferiu-se 1 mL para 100 mL de Caldo MacConkey. Incubou-se a 43°C ± 1°C durante 24 – 48 horas. Realizou-se subcultura em placa de Ágar MacConkey e incubou-se a 32,5°C ± 2,5°C durante 18 a 72 horas.

Os critérios de interpretação estabelece que a presença de colônias com brilho metálico sobre o reflexo da luz e coloração azul escura sob presença de luz, indica a contaminação por *Escherichia coli*, desta forma a amostra deve ser reprovada. Caso nenhuma colônia apresente essas características, a amostra cumpre o teste para ausência do microrganismo. Assim, o produto cumpre o teste se não for observado crescimento de tais colônias ou se as provas microbianas forem negativas (USP, 2019).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram avaliados por meio dos dados brutos, sendo aplicado o cálculo de média e desvio padrão através do software Excel® 2019, e a elaboração dos gráficos através do software Minitab® 2019. Os dados brutos encontram-se nos documentos descritos abaixo e se encontram sobre domínio da empresa detentora do registro do medicamento:

- ✓ Relatório REEPIG.288.1.1 V.01 – Relatório de Estudo de Estabilidade de Produto Intermediário e a Granel;
- ✓ Relatório REEPIG.288.1.2 V.02 – Relatório de Estudo de Estabilidade de Produto Intermediário e a Granel;
- ✓ Relatório REEPIG.288.1.3 V.03 – Relatório de Estudo de Estabilidade de Produto Intermediário e a Granel;
- ✓ Relatório R.E.AC.2228 V.01 - Relatório de Estudo de Estabilidade de Acompanhamento.

5.1 Análises de umidade

Para o lote A não há análise de umidade uma vez que o tempo de espera entre as etapas produtivas propostos para este lote, contemplava apenas o tempo de espera da etapa de mistura final em diante. Abaixo seguem os resultados obtidos nas análises de umidade para o lote B as quais foram realizadas ao final de uma etapa e início da próxima.

Tabela 3: Resultados das análises de umidade.

Etapa	Resultado <i>Pool</i> (%)	Especificação
Final da Secagem	5,1	4,0 – 5,5 %
Início da Calibração	5,8	
Final da Calibração	5,6	
Início da Mistura Final	5,8	Não aplicável
Final da Mistura Final	5,1	
Início da Compressão	5,2	
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	0,3	Inferior à 10%
Cálculo da Média	5,4	90,0 – 110,0%
Cálculo do Coeficiente de Variação (CV)	5,9	Inferior a 15%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Segundo Yoshioka, Stella (2000), o impacto da análise de umidade pode resultar em alterações físicas do fármaco, mas essa interferência pode ser diminuída adicionando produtos dessecantes ao fármaco. Outro fator relevante de conhecimento empírico é que a umidade do produto pode ocasionar problemas de aderência do produto na etapa de compressão interferindo indiretamente na análise de friabilidade os quais serão discutidos adiante nas análises de compressão.

Para determinar a homogeneidade do pó em relação à média, utilizou-se o cálculo de coeficiente de variação (CV). Para o cálculo do CV utiliza-se o valor do desvio padrão e divide o valor obtido pela média, multiplicando o resultado obtido por cem. Pode-se observar que a variação na análise de umidade entre as etapas é estatisticamente baixa, visto que o coeficiente de variação demonstra que o produto possui baixa dispersão, ou seja, os dados são homogêneos em relação à média indicando que essa variação é inerente ao processo, portanto o tempo de armazenamento entre as etapas não interfere na umidade do produto.

5.2 Análises de doseamento

Para fins comparativos optou-se por realizar uma tabulação com todos os dados de doseamento obtidos e calcular o coeficiente de variação (CV) com o intuito de avaliar a dispersão entre os valores obtidos. Abaixo segue a Tabela 5 com os valores de doseamento.

Tabela 4: Cálculo da média, desvio padrão e coeficiente de variação dos resultados gerais obtidos para análise de doseamento.

Etapas	Resultados (%)	Especificação (% de teor)
Final da Mistura Final – Lote A	101,5	
Início da Compressão – Lote A	102,03	
Final da Mistura Final – Lote B	100,0	
Início da Compressão – Lote B	96,7	
Final da Compressão – Lote A	98,1	90,0 – 110,0%
Embalagem Primária – Lote A	103,3	
Final da Compressão – Lote B (1ª Parte)	97,4	
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	100,9	
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	99,1	
Cálculo da Média	99,6	90,0 – 110,0 %
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	2,1	Inferior à 10%
Cálculo do Coeficiente de Variação (CV)	2,1	Inferior à 15%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Nota- se que o Coeficiente de variação obtido (2,1) foi inferior ao valor de especificação (15%). Desta forma, pode-se inferir que os dados são homogêneos, sendo que esse índice indicou baixa dispersão entre os teores obtidos, observando que o tempo de armazenamento entre as etapas avaliadas não apresentou impacto no teor do ativo do produto a granel, mantendo sua qualidade.

5.3 Análises de descrição

Realizou-se análises de descrição entre as etapas, a fim de verificar se o tempo de armazenamento pode ocasionar algum tipo de interferência no aspecto visual do produto. As observações encontram-se documentadas junto ao dossiê de fabricação e em ambas as etapas, todos os comprimidos avaliados apresentaram-se conforme especificação “Comprimido circular, não sulcado, de coloração branca a levemente amarelada”, demonstrando que o período de armazenamento entre as etapas não impactou na característica visual do comprimido a granel.

5.4 Análises de dissolução

Para ambos os lotes A e B realizou-se coletas de amostras do fármaco já comprimido para realização da análise de dissolução onde os resultados obtidos ao final de cada etapa e início da etapa subsequente encontram-se compilados na tabela abaixo.

Tabela 5: Resultados gerais obtidos para análise de dissolução.

Etapa	Resultado	Especificação
Final da Compressão – Lote A	96,0	
Embalagem Primária – Lote A	97,0	
Final da Compressão – Lote B (1ª Parte)	98,0	Não menos que 80% (Q) dissolvidos em 45 minutos
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	94,0	
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	98,0	
Cálculo da Média	96,6	
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	1,7	Inferior à 10%
Cálculo do Coeficiente de Variação (CV)	1,7	Inferior a 15%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Conforme os resultados apresentados, podemos observar que o desvio padrão apresenta-se abaixo de 10% indicando baixa variabilidade entre as amostras, e o coeficiente de variação (CV) abaixo de 15% representa baixa variabilidade entre os dados.

Nota-se que ambos os resultados mantiveram seus respectivos valores de dissolução dentro das especificações estabelecidas, e a variabilidade apresentada não interferiu de maneira significativa no tempo de armazenamento. Observa-se ainda que mesmo o lote B que ficou armazenado por 46 (quarenta e seis) dias não sofreu interferência na análise de dissolução, indicando que o tempo de armazenamento não interfere na dissolução do fármaco.

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua Forma Farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. A taxa de dissolução pode ser o fator de limitação de sua absorção, principalmente se tiver baixa solubilidade em água (MARCOLONGO, 2003).

Diante do exposto, conclui-se que o tempo de armazenamento não interferiu na disponibilidade da absorção do medicamento.

5.5 Análises de substâncias relacionadas

Os resultados obtidos seguem conforme tabela abaixo.

Tabela 6: Resultados das análises de substâncias relacionadas entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.

Etapa	Resultados		Especificação
	Guanina (%)	Impurezas inespecíficas (%)	
Final da Compressão – Lote A	0,2	0,0	Guanina \leq 2,0 % Impurezas inespecíficas \leq 0,5 %
Embalagem Primária – Lote A	0,2	0,0	
Final da Compressão – Lote B (1ª Parte)	0,2	<0,05	
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	0,1	<0,05	
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	0,2	0,00	
Cálculo da Média	0,2	0,02	
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	0,04	0,02	Inferior à 10%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Conforme os resultados obtidos, observa-se que eles se mantiveram dentro da especificação não ocorrendo aumento de produtos de degradação quando comparados a etapa

anterior. O desvio padrão próximo de 0 indica baixíssima variabilidade entre as amostras, podendo afirmar que o tempo de armazenamento não impacta na geração de substâncias relacionadas.

Para as análises de guanina e impurezas inespecíficas tem-se que os resultados obtidos não apresentam variação, logo não se faz necessário aplicar nenhum teste estatístico. Ainda, é possível argumentar que as pequenas oscilações possam ser intrínsecas ao produto, mas por conta da baixa quantidade de dados não é possível afirmar que é uma questão do produto.

5.6 Resultados das análises microbiológicas

Os resultados seguem conforme tabela 7.

Tabela 7: Resultados das análises microbiológicas entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.

Etapa	Resultados		
	Bactérias	Bolores e Leveduras	<i>Escherichia coli</i>
Final da Compressão – Lote A	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	Ausentes
Embalagem Primária – Lote A	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	Ausentes
Final da Compressão – Lote B (1ª Parte)	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	Ausentes
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	Ausentes
Final da Compressão – Lote B (2ª Parte)	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	Ausentes
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	Ausentes
Especificação	< 1000 UFC/g	< 100 UFC/g	Ausentes

Fonte: Autoria própria, 2021.

Diante dos resultados de análises microbiológicas obtidos durante o tempo de armazenamento dos lotes A e B, observa-se que os tempos de armazenamento para ambos os casos não favoreceram a contaminação microbiológica, indicando que o período de

armazenamento do produto não interfere na qualidade do fármaco e nos resultados microbiológicos desse produto. Para esse teste, não há como realizar comparativo estatístico uma vez que os resultados são iguais, indicando que o produto não possui característica favorável ao crescimento de microrganismos.

5.7 Resultados das análises dureza

Os resultados plotados na tabela abaixo corresponde à média de 10 amostras e foram expressos em Kgf.

Tabela 8: Resultados das análises de dureza entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.

Etapa	Resultado (kgf)	Especificação
Final da Compressão – Lote A	12,3	
Embalagem Primária – Lote A	12,6	
Final da Compressão – Lote B (1ª Parte)	12,0	10,0 – 14,0 Kgf
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	11,8	
Final da Compressão – Lote B (2ª Parte)	12,0	
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	12,1	
Cálculo da Média	12,1	≥ 80%
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	0,2	Inferior à 10%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Nota-se que os resultados obtidos se mantiveram dentro dos limites de especificações e com baixa variabilidade, indicando que o produto não possui características de ganho ou perda de dureza no decorrer do tempo armazenado, conseqüentemente as características de dissolução permanecerão inalteradas mesmo após um longo período armazenado, mantendo a eficácia do medicamento para análise de dureza.

5.8 Resultados das análises desintegração

Os resultados foram expressos em minutos conforme tabela 9.

Tabela 9: Resultados das análises de desintegração entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.

Etapa	Resultado (min.)	Especificação
Final da Compressão – Lote A	9	
Embalagem Primária – Lote A	10	
Final da Compressão – Lote B	9	≤ 30 minutos
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	7	
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	6	
Cálculo da Média	8	
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	1,6	Inferior à 10%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Observa-se que ambos os lotes atenderam o tempo de especificação proposto (inferior a 30 minutos), com baixa variabilidade entre os lotes demonstrado pelo desvio padrão inferior a 10%. A importância desse teste reside no fato de que a desintegração afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e o efeito do medicamento, sendo assim era esperado que o tempo de armazenamento não ocasionasse nenhum impacto no teste.

5.9 Resultados das análises friabilidade

Abaixo segue tabela com os resultados obtidos.

Tabela 10: Resultados das análises de friabilidade entre as etapas de compressão e embalagem primária para os lotes A e B.

Etapa	Resultado (%)	Especificação
Final da Compressão – Lote A	0,1	
Embalagem Primária – Lote A	0,1	
Final da Compressão – Lote B	0,7	< 1,5%
Embalagem Primária – Lote B (1ª Parte)	0,1	
Embalagem Primária – Lote B (2ª Parte)	0,2	
Cálculo da Média	0,2	
Cálculo do Desvio Padrão (DP)	0,3	Inferior à 10%

Fonte: Autoria própria, 2021.

Diante dos resultados obtidos observa-se baixa variabilidade na análise de friabilidade, uma vez que o desvio padrão está muito próximo de 0, o que indica que o tempo de armazenamento não interfere de maneira significativa neste parâmetro, permitindo a manutenção das características e robustez no transporte de forma segura e eficaz.

5.10 Resultados das análises de estabilidade

Conforme ANVISA (2019b) o estudo de estabilidade de longa duração é necessário para submissão do registro do medicamento ou alterações que implicam em pós-registro. Como o lote B não se enquadra em nenhuma das alterações citadas anteriormente o mesmo foi avaliado em estabilidade de acompanhamento.

Abaixo segue as tabelas com os resultados dos lotes A e B, sendo avaliado nessa dissertação até os 12 meses do estudo.

Tabela 11: Resultados das análises de estabilidade do lote A.

Análise		Especificação	Início	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Determinação da aparência	Aspecto	Comprimido circular não sulcado	Confere	Confere	Confere	Confere	Confere
	Cor	Branca a levemente amarelada	Confere	Confere	Confere	Confere	Confere
Dureza	Kgf	$\geq 10,00$ e $\leq 14,00$	12,59	-	-	-	13,51
Doseamento	%	$\geq 90,00$ e $\leq 110,00$	101,5	98,3	97,8	97,3	97,6
	mg/cp	$\geq 360,00$ e $\leq 440,00$	405,8	393,1	391,2	389,0	390,4
Subst. relacionadas	Guanina	$\leq 2,0$	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Impureza Inespecífica	$\leq 0,5$	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Dissolução		$\geq 80\%$ (Q) dissolvidos em 45 minutos	97	95	99	99	100
Análises Microbiológicas	Bactérias	≤ 1000	<10	-	-	-	<10
	Bolores e Leveduras	≤ 100	<10	-	-	-	<10
	<i>E.coli</i>	Ausentes	Ausentes	-	-	-	Ausentes

Fonte: Autoria própria, 2021.

Tabela 12: Resultados das análises de estabilidade do lote B.

Análise	Especificação	Início	12 M	
Determinação da aparência	Aspecto	Comprimido circular não sulcado	Confere	Confere
	Cor	Branca a levemente amarelada	Confere	Confere
Dureza	Kgf	$\geq 10,00$ e $\leq 14,00$	11,86	13,95
Doseamento	%	$\geq 90,00$ e $\leq 110,00$	99,3	96,6
	mg/cp	$\geq 360,00$ e $\leq 440,00$	397,3	386,40
Subst. relacionadas	Guanina	$\leq 2,0$	0,2	0,2
	Impureza Inspecífica	$\leq 0,5$	0,0	0,0
Dissolução		$\geq 80\%$ (Q) dissolvidos em 45 minutos	99	99
Análises Microbiológicas	Bactérias	≤ 1000	<10	<10
	Bolores e Leveduras	≤ 100	<10	<10
	<i>E.coli</i>	Ausentes	Ausentes	Ausentes

Fonte: Autoria própria, 2021.

Para comparação das análises de dureza, dissolução, doseamento e substâncias relacionadas aplicou-se o teste de igualdade de variância com 95% de confiança, para verificar se os dois lotes se comportam de maneira semelhante frente à variação média dos resultados. Para esse teste devemos observar o p-valor, onde se esse for maior que o nível de significância comum de 0,05 pode-se dizer que nenhuma das diferenças entre os grupos é estatisticamente significativa, e todos os intervalos de comparações sobrepõem (BOX et.al, 2016). Para ambas as análises aplicou-se o teste t, com 95% de confiança para verificar se os dois lotes se comportam de maneira semelhantes frente as análises de dureza, dissolução, doseamento e substâncias relacionadas (guanina e impurezas inespecíficas). Abaixo segue o p-valor de cada uma das análises comparada entre os lotes, obtidos através do software Minitab® 2019.

Tabela 13: Teste t com 95% de confiança entre os lotes A e B.

Análise	Valor-p
Dureza	0,920
Dissolução	0,918
Doseamento	0,136
Guanina	0,332
Impurezas inespecíficas	0,197

Fonte: Autoria própria, 2021.

Observa-se que o valor p para ambas as análises são maiores do que os nível de significância de 0,05. Nenhuma das diferenças entre os grupos é estatisticamente significativa, portanto, não há evidências estatísticas suficientes para dizer que os lotes se comportam de maneira diferente, assim, pode-se afirmar que o tempo de armazenamento não influencia na qualidade do produto Aciclovir 400 mg comprimido.

Para as análises de determinação de aparência e análises microbiológicas tem-se que os resultados obtidos não apresentam variação, logo não se faz necessário aplicar nenhum teste estatístico. Ainda é possível argumentar que no tempo de 12 meses ambos os lotes mantiveram as análises de aspecto visual e microbiológicas inalteradas, indicando que o tempo de armazenamento não interfere no aspecto do medicamento e nem favorece o crescimento de micro-organismos.

6 CONCLUSÃO

Na presente dissertação, após avaliar as condições de armazenamento do produto Aciclovir 400 mg comprimido e verificar suas características físico-química, evidenciou-se que o tempo proposto e as condições de estocagem não impactaram na qualidade do produto até o presente momento em ambos os lotes. O tempo de armazenamento entre as etapas produtivas demonstram baixa variabilidade não havendo evidências estatísticas suficientes para dizer que os lotes A (armazenado por 12 dias) e B (armazenado por 72 dias) se comportam de maneira diferente em ambientes com temperatura e umidade controlada, e acondicionados em recipiente de armazenamento fechado.

Conclui-se que para o produto Aciclovir, diferentes tempos de armazenamento entre as etapas produtivas não interferem na estabilidade do medicamento, assegurando sua qualidade, eficácia e segurança, comprovando que imprevistos na área produtiva que impeça a próxima etapa de processamento podem ser devidamente justificados sem a necessidade de análises adicionais, desde que o lote não ultrapasse o tempo acumulado total de armazenamento.

REFERÊNCIAS

ALI H.; KHATRI A. M.; ASHISH J.; MODI R.; PATEL A. Standard Practice of sampling, storage and hold time for pharmaceutical tablet and injection during manufacturing process. **Ed. Drug Invention Today**, 2011. Disponível em:

<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.735.7790&rep=rep1&type=pdf>
Acesso em: 06 abr. 2021.

ANSEL, H. C.; ALLEN, L. V. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems**. 10. ed. Philadelphia: editora Lippincott Williams & Wilkins, 1995. p. 595.

BARRETO, A. P. M.; SANTOS, F. R.; NUNES, M. M.; JERONIMO, R. S. **Administração de Medicamentos: 5 certos para segurança do seu paciente**. 2. ed. São Paulo. Ed. Rideel, 2010.

BAYENS, W.; WEKEN, G. V. D.; ZHAO, Y.; CAMPANA, G. Fluorimetric determination of acyclovir in a pharmaceutical preparation applying HPLC with an acidic micellar mobile phase. Reino Unido. **Journal Luminescence**, vol. 17, 2002. p. 210 – 213.

BOX, G. E. P.; JENKINS, G. M.; REINSEL, G. C.; LJUNG, G. M. **Time Series Analysis: Forecasting and Control**. 5. ed. New Jersey: editora Wiley, 2016.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 fev 1999. Seção 1, p.1. Disponível em:

<https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9787&ano=1999&ato=31bcXQE9keNpWTe6d>. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução Específica (RE) nº 899, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Brasília. Diário Oficial da União, 2 jun. 2003. Seção 1, p.87. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 16, de 2 de março de 2007**. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília. Diário Oficial da União, 2 mar. 2007. Seção 1, p.54. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em: 02 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Brasília. Diário Oficial da União n 1, seção 1. Brasília, 11 fev. 2010a. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 02 fev. 2021.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira. 5ª ed.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 53, de 04 de dezembro de 2015.** Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília. Diário Oficial da União, 8 dez. 2015. Seção 1, p. 231. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC_53_2015_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892. Acesso em: 05 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de agosto de 2019.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília. Diário Oficial da União, 22 ago. 2019a. Seção 1, p.162. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 05 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 318, de 6 de novembro de 2019.** Estabelece critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs). Brasília. Diário Oficial da União, 7 nov. 2019b. Seção 1, p.216. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Legislacao-Sanitaria-de-Produtos#:~:text=Resolu%C3%A7%C3%A3o%20RDC%20n.%C2%BA%20318%20-%20de%206%20de,de%20insumos%20farmac%C3%AAuticos%20ativos%20e%20medicamentos%20exceto%20biol%C3%B3gicos>. Acesso em: 02 fev. 2021.

BRITO, R. G. F. A. **Planejamento Programação e Controle da Produção.** 3. ed. São Paulo: IMAM, 2005.

BUSS, P. M.; CARVALHO, J. R.; CASAS, C. P. R. org. Anexo. **Medicamentos no Brasil: inovação e acesso.** Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ, 2008, pp. 433-437. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/447g2/pdf/buss-9788575415979-25.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

COUTO, A. G.; GONZALES O. G.; PETROVICK, P. R. Granulação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n.1, 2000. p. 13-20.

ELION, G. B.; FURMAN, P.; FYFE, J. A.; MIRANDA, P.; BEAUCHAMP, L.; SCHAEFFER, H. J. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. United States of America. Ed. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, vol. 74, n. 12, dec. 1977. p. 5716-5720.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **ICH, I. C. O. H. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products.** London, 2003. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf. Acesso em: 22 maio 2021.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.**

Rockville, USA, 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em: 10 maio 2021.

GADELHA, C. A. G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. C. **Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde**. Rio de Janeiro. Cadernos de Saúde Pública, n.19, v.1, 2003. p.47-59.

GENNARO, A. R. **Remington: a Ciência e a Prática da Farmácia**. 20.ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan. 2010. p. 1144 - 1154.

GOMES, R.; PIMENTEL, V.; LOUSADA, M.; PIERONI, J. P. **O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira**. Rio de Janeiro: BNDES Setorial 39, mar. 2014. p. 97-134.

GUIA DA FARMÁCIA. Anvisa aprova novo marco regulatório de Boas Práticas de Fabricação. São Paulo. **Revista Guia da Farmácia**, n. 321, ago. 2019.

HRISTOV, G.; STANKOVA, I. Chemical Stability of New Acyclovir Analogues with Peptidomimetics. Blagoevgrad, Bulgária. **Scientia Pharmaceutica**, 2011. p. 259-264.

HUIDOBRO, A. L.; RUPEREZ, F. J.; BARBAS, C. Methods for acyclovir and related impurities determination. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, vol. 37, ed. 4, 2005. p. 687 – 694.

INTERFARMA. **Relatório anual de atividades ano 2015**. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/98-relatorio-anual-de-atividades2015-site.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2021.

KAMEL, A. M.; BROWN, P. R.; MUNSON, B. Effects of mobile-phase additives, solution pH, ionization constant, and analyte concentration on the sensitivities and electrospray ionization mass spectra of nucleoside antiviral agents. Washington, USA. **Rev. Analytical Chemistry**, vol. 71, 1999. p. 5481 -5492

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

LUSTOSA, L.; MESQUITA, M. A.; QUELHAS, O. L. G. **Planejamento e Controle da Produção**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MALLU, U. R.; NAIR, A. K.; BANDARU, S.; SANKARAIHAH, J. Hold Time Stability Studies in Pharmaceutical Industry: Review. **Rev. Pharmaceutical Regulatory Affairs**, vol. 1, 2014.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. Dissertação Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MATHEWS, B.R. **Regulatory aspects of stability testing in Europe**. Drug Dev Ind Pharm. Alcon Laboratories (UK) Limited, Hemel Hempstead, England, 1999.

MEIRELLES, L. M. A.. Estabilidade de Medicamentos: Estado da arte. São Pedro Teresina, Piauí. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11 n.4, 2014. p. 06 - 26.

MELO, L. As cem empresas que mais investiram em pesquisa em 2013. **Revista Exame**. Edição 1036, n.º 4, 2013. Disponível em: <https://exame.com/negocios/as-cem-empresas-que-mais-investiram-em-p-d-em-2013/> Acesso em: 06 abr. 2021.

MENEGATTI, R.; ELIEZER, C. R. M.; BARREIRO, J. **A importância da síntese dos fármacos**. São Paulo. Cadernos Temáticos Química Nova na Escola, v. 3, maio 2001.

NULDEMAN, N. S. **Estabilidade de Medicamentos**. Buenos Aires: Ed Ateneo, 1975.

PALMEIRA FILHO, P. L.; PAN, S. S. K. Cadeia Farmacêutica no Brasil: Avaliação Preliminar e Perspectivas. Rio de Janeiro. **BNDES Setorial**, n. 18, set. 2003. p. 3-22.

RAMAN, N. V. V. S. S.; HARIKRISHNA, K. A.; PRASSAD, A. V. S. S.; REDDY K. R.; RAMAKRISHNA, K. Development and validation of stability-indicating RP-LC method for famciclovir. Washington, USA. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, vol. 50, 2009. p. 797-802.

RHEIN, B. T. R. **Desenvolvimento e validação de um método indicativo de estabilidade para o antiviral Aciclovir**. Dissertação de Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

RUSSEL, J. B. **Química geral**. vol. 2, 2.ed. São Paulo. Makron Books, 1994.

SANTOS, M. C. B. G. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. Programa de pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.

SINDUSFARMA. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos. **Indicadores econômicos: Mercado de Medicamentos Genéricos**. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/mercado/indicadores-economicos>. Acesso em: 05 jan. 2021.

TUTTLE, J. V.; KRENITSKY, T. A.; ELION, G. B. Effects off acyclovir and its metabolites on hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Washington, USA. **Biochemical Pharmacology**, 1983. p. 3011 – 3015.

USP. **The United States Pharmacopeia, 29**. United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville, 2006.

USP. **The United States Pharmacopeia, 42**. United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville, 2019.

VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado da arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Econômica e Gestão**, v.6, n.13, maio de 2006.

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

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **General Guidance on “Holding Time” Studies.** Revised draft for comment, n. 10. World Health Organization Technical Report Series. 2014.

YOSHIOKA, S.; STELLA, V. J. **Stability of Drugs and Dosage Forms.** New York: Kluwer Academic Publishers, 2000.