



# Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica

Silva, K.E.R.<sup>1</sup>; Alves, L.D.S.<sup>1</sup>; Soares, M.F.R.<sup>1</sup>; Passos, R.C.S.<sup>2</sup>; Faria, A.R.<sup>2</sup>; Rolim Neto, P.J.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

Recebido 15/07/2009 / Aceito 21/09/2009

## RESUMO

O estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos, descrito pela resolução RE nº1/05 ANVISA determina a quantificação dos produtos de degradação, assim como o método analítico utilizado correspondente. Como consequência, gerou-se a publicação do Informe Técnico nº 1/2008, com o objetivo de esclarecer procedimentos a serem realizados, nos casos em que a impureza ou padrões dos produtos de degradação não estão disponíveis. Diante das novas exigências, o delineamento do estudo torna-se uma das grandes dificuldades de sua realização, desafiando profissionais da área de desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

*Palavras-Chave:* Estabilidade. Fármacos. Medicamentos. Produtos de degradação. Teste de Estresse.

## INTRODUÇÃO

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria-prima considerada isoladamente, mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação. Pode também ser definida como o período de tempo compreendido entre o momento no qual o produto está sendo fabricado àquela que sua potência está reduzida a não mais do que 10 %, desde que os produtos de alteração estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos (Taborianski, 2003; Vehabovic et al., 2003; Stulzer & Silva, 2006).

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e

de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens (Brasil, 2005).

Com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo, são preconizados estudos de estabilidade (Matthews, 1999; Lucas et al., 2004; Ansel et al., 2007).

O estudo de estabilidade descrito pela RE nº1/2005 (Brasil, 2005) possui como principal aplicabilidade a determinação do prazo de validade do produto farmacêutico. Porém, também determina a quantificação dos produtos de degradação e o método analítico correspondente, que resultou na publicação de um Informe Técnico nº 1/2008, com o objetivo de esclarecer procedimentos nos casos em que a impureza ou o padrão do produto de degradação não estão disponíveis. Estes procedimentos envolvem a realização de testes de estresse sob condições variadas (Brasil, 2008).

A realização do teste de estresse, assim como o desenvolvimento do método analítico para a identificação e quantificação dos produtos de degradação é de extrema importância para as indústrias farmacêuticas, pois no momento do registro, pós-registro e renovação, o estudo de estresse, acompanhado de sua análise crítica deverá ser contemplada.

Diante do exposto, esse trabalho tem por objetivo trazer uma revisão atualizada sobre estabilidade de medicamentos e fármacos, proporcionando atualização aos profissionais da área, para as adequações que deverão ser estabelecidas a partir da legislação vigente.

## Estudo de Estabilidade e a Legislação Farmacêutica

A monitorização da estabilidade dos medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante a validade. A segurança e a eficácia

*Autor correspondente:* Pedro José Rolim Neto - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco, - UFPE - Av. Prof. Arthur de Sá, s/n - Cidade Universitária-CEP.50740-521-Recife-PE-Brasil-Telefone:(81)3272-1383 email:prolim@ufpe.br

também podem ser avaliadas, através do monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade conforme dados de Carvalho et al. (2005) e de nosso grupo (Nóbrega et al., 2006).

Os estudos na fase de pré-formulação incluem a estabilidade no estado sólido do fármaco isolado e a estabilidade na presença dos excipientes. Estas etapas são realizadas para reduzir ou prevenir a ocorrência de deterioração devido à hidrólise, oxidação, entre outros processos. Por sua vez, o estudo da estabilidade da formulação tem por finalidade avaliar o comportamento dos medicamentos em função do tempo e a influência de uma variedade de condições e fatores, sendo levado em consideração tanto o fármaco, quanto a mistura de excipientes ou veículos utilizados, assim como a interação entre ambos, face às condições as quais estão submetidos (Brasil, 2005; Mamede et al., 2006).

Para a realização desse estudo, as zonas climáticas constituem um dos importantes fatores a serem considerados. Devido à grande variabilidade climática, o mundo foi subdividido em zonas com diferentes especificações de temperatura e umidade, para possibilitar a comercialização dos produtos em outras zonas climáticas (Carvalho et al., 2005; Bott & Oliveira, 2007).

Para o procedimento dos ensaios de estabilidade realizados no Brasil, de zona climática IV, as indústrias farmacêuticas seguem a RE nº 1/2005 da ANVISA que define três estudos:

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

*Estudo de Estabilidade de Longa Duração:* estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

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

Esses estudos são realizados em câmaras climáticas qualificadas de acordo com normas internacionais, que proporcionam o controle de temperatura e umidade em seu interior, projetados para serem utilizados continuamente, sem preocupação com falhas nos instrumentos de controle conforme mostram nossos estudos (Nunes et al., 2007).

Para a avaliação dos estudos, as amostras são retiradas nos tempos determinados pelo guia. São determinadas as seguintes análises: doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução e pH (quando aplicáveis) (Brasil, 2005).

O uso de métodos indicadores de estabilidade,

seletivos aos princípios ativos e seus produtos de degradação, são altamente recomendados pela ANVISA para acompanhamento de resultados provenientes de estudos de estabilidade de medicamentos (Brasil, 2003; Brasil, 2005). No entanto, poucas monografias existentes em farmacopeias incluem metodologias para análise de produtos de degradação, e poucos fabricantes conhecem e desenvolvem metodologias validadas para detecção e quantificação desses produtos. Para o desenvolvimento e validação de metodologias indicativas de estabilidade, preconiza-se a realização de testes de estresse, para obtenção de padrões, para fim de análise (Bakshi & Singh, 2002; Boudreau et al., 2004; Carvalho et al., 2005).

### Teste de Estresse

O teste de estresse é definido como um teste de estabilidade para fármacos e medicamentos sob condições extremas. Este teste mostra-se como uma tendência dentro do planejamento para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, pois a investigação da estabilidade intrínseca do fármaco fornece abordagens de formulação e indica tipos de adjuvantes, aditivos de proteção específicos e de acondicionamento, que provavelmente melhorarão a integridade do fármaco e do produto. Demonstrando-se assim, que o conhecimento do comportamento químico pode ser usado para garantir a estabilidade da forma farmacêutica desejada (Reynolds et al., 2002; Aulton, 2005).

Um dos principais objetivos a serem atingidos através desse teste é demonstrar a especificidade ao desenvolver um método indicativo de estabilidade, sobretudo quando poucas informações estão disponíveis sobre os possíveis produtos de degradação. Estes também fornecem informações sobre as rotas de degradação e dos produtos formados, que poderiam ser produzidos durante o período de armazenamento (Reynolds et al., 2002).

A natureza do teste de estresse utilizado para o fármaco depende de suas características intrínsecas e da forma farmacêutica a ser desenvolvida. Para o medicamento, o planejamento do estudo deve ser baseado nas propriedades do fármaco e dos excipientes utilizados na formulação, assim como nas condições de armazenamento. Neste caso, são utilizadas condições mais severas do que as condições do estudo de estabilidade acelerado, como estratégia para a fase de desenvolvimento da forma farmacêutica (Klick et al., 2005). No entanto, tais exames podem não ser necessários, se for demonstrado que os produtos de degradação não são formados sob condições de estudo de estabilidade acelerado ou de longa duração (ICH, 2003).

Embora o conceito do estudo de degradação forçada não seja novo para a indústria farmacêutica, o procedimento para sua realização não foi claramente definido pelo guia de estabilidade do International Conference on Harmonisation (ICH), assim como por outros órgãos regulatórios. Devido à falta dessas informações detalhadas, a realização do teste sofre variações extremas nos procedimentos utilizados pelas companhias farmacêuticas para a obtenção dos resultados, sendo observada a condução dos estudos sem respaldo científico, levando a resultados muitas vezes duvidosos, principalmente quando são aplicadas condições extremas

em um curto intervalo de tempo (ICH, 2003; Alsante et al., 2003; Klick et al., 2005).

No Brasil, a ANVISA, através do Informe Técnico nº1, esclarece procedimentos a serem seguidos, uma vez que a identificação e quantificação dos produtos de degradação já eram exigidas no item 2.2.6 da RE nº 560/2002 e no item 2.8 da RE nº 398/2004 – regulamentações específicas sobre estudos de estabilidade, vigentes à época, além dos estudos de fotoestabilidade exigidos no item 2.6 da Resolução RE nº 398/2004, assim como as recomendações para a sua realização no Anexo II da mesma. Já no item 2.9 do anexo da RE nº 1, de 29/07/2005 - Guia para Realização dos Estudos de Estabilidade, já era preconizada a realização do ensaio de identificação e quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente no estudo de estabilidade, para todos os produtos a serem registrados (Brasil, 2005).

O item 2.1.2 da RE Nº899 de 29/05/2003 – Guia de Validação de Métodos Analíticos preconiza que “quando a impureza ou o padrão do produto de degradação não estiverem disponíveis, pode-se comparar os resultados do teste das amostras contendo impurezas ou produtos de degradação com os resultados de um segundo procedimento bem caracterizado” (por exemplo, metodologia farmacopéica ou outro procedimento validado) (Brasil, 2003).

Este procedimento inclui a realização de testes sob condições de estresse especificadas pela ANVISA (Tabela 1), que resultaram na apresentação da análise dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração com a forma farmacêutica final.

Tabela 1 - Condições de estresse para a realização do estudo de degradação forçada

Aquecimento	60°C
Umidade	75% UR ou >
Solução Ácida	0,1 M HCl
Solução Básica	0,1 M NaOH
Solução Oxidativa	3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Fotolítica	UV-B fluorescente
Íons metálicos (opcional)	0,05M Fe <sup>2+</sup> ou Cu <sup>2+</sup>

O objetivo dos testes realizados através deste procedimento, não é degradar totalmente o composto, mas promover uma degradação de pequena extensão (10-30%), evitando-se a formação de compostos secundários. Sendo observada a ausência total de degradação do composto após 10 dias, o fármaco deve ser considerado estável. Se esta for inferior a 10%, devem-se aumentar as condições de estresse. Contudo, a legislação vigente permite a utilização de publicações de literatura científica, que possam vir a corroborar com os dados experimentais enviados, mas não com a finalidade de substituir os dados referentes aos ensaios exigidos (Reynolds et al., 2002; Brasil, 2008).

Um importante fator referente à identificação dos produtos de degradação está relacionada à segurança dos medicamentos, pois pode ocorrer a formação de produtos tóxicos e/ou a perda parcial ou total da atividade

terapêutica do fármaco, sendo necessários o isolamento e a caracterização das suas propriedades física e química, assegurando a segurança biológica a partir da determinação dos níveis de segurança aceitáveis e de seus limites de quantificação, com relação à posologia diária (Moriwaki et al., 2001).

### Delineamento dos Testes de Estresse com Fármacos

O estudo de degradação forçada inclui os efeitos causados pela variação da temperatura, umidade quando apropriado, oxidação, fotólise e suscetibilidade à hidrólise por extensa variação dos valores de pH, que são condições típicas de degradação de fármacos. Vários estudos vêm sendo realizados para a obtenção de produtos de degradação de muitos fármacos utilizados na terapêutica, utilizando diferentes métodos de obtenção e identificação (Kapoor et al., 2006; Kumar et al., 2008; Bedse et al., 2009). Contudo, não existe um padrão na realização desses estudos. Na ausência de procedimentos, dificuldades são enfrentadas pelos profissionais, ao decidir sobre as condições de estresse a serem utilizadas para um novo fármaco. Alguns estudos, como o realizado por Singh & Bakshi (2000), propõem um sistema para a classificação de fármacos, tomando como base o comportamento da estabilidade de fármaco diante de variações nas condições submetidas (Aulton, 2005).

#### Hidrólise

A água é considerada como um dos principais catalisadores em reações de degradação. Muitos fármacos são considerados como instáveis nesse meio e necessitam de intervenções durante a formulação e armazenamento, para que a eficácia e sua estabilidade e da forma farmacêutica final não sejam comprometidas. Para a avaliação da instabilidade sob a condição de hidrólise, também deve ser levado em consideração o pH do meio, pois íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo de degradação (Ansel et al., 2007).

Para realizar o estudo de estresse em condição de hidrólise ácida, utiliza-se principalmente ácido clorídrico e para a hidrólise básica utiliza-se hidróxido de sódio, sendo que, muitas variações são observadas no tempo e na temperatura de exposição de fármacos para essa condição (Figura 1). Existem poucos relatos na literatura sobre a hidrólise realizada em pH neutro, onde geralmente se utiliza água como agente de hidrólise. Nessa condição, a taxa de decomposição é lenta, o que é compreensível, porque reações em pH neutro são não-catalíticas e por isso podem ser necessários períodos muito longos sob condições de temperatura extremas, para conseguir quantidades suficientes de produtos de degradação (Singh & Bakshi, 2000).

As condições de estresse iniciais são realizadas, assumindo que o fármaco seja instável, portanto, sujeito a receber condições mais amenas. Dependendo dos resultados obtidos, aumenta-se ou diminui-se a concentração das condições de reação utilizada (Singh & Bakshi, 2000).

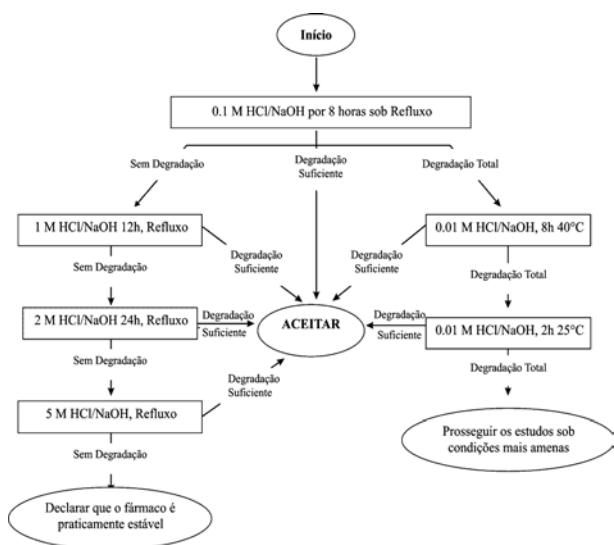


Figura 1: Fluxograma do estudo de estresse: Hidrólise sob condições ácidas e básicas (Fonte: Adaptado de: Singh & Bakshi, 2000).

Oxidação

A degradação oxidativa é uma das principais causas de instabilidade de fármacos, dentre os mais conhecidos e estudados têm-se os esteróides, antibióticos, vitaminas, óleos e gorduras. A oxidação envolve a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical. Muitas oxidações são reações em cadeia, que procedem lentamente sob a influência do oxigênio molecular. Tal processo de reação é referido como uma auto-oxidação (Florence & Attwood, 2003).

O peróxido de hidrogênio é utilizado para criar as condições de estresse empregadas para o estudo de oxidação. Esse parece ser muito mais popular para o propósito que qualquer outro agente oxidante. A concentração de peróxido utilizada varia entre 1% a 30% (Figura 2).

A estabilização de fármacos frente a condições oxidativas envolve a observação de um número de precauções durante a manufatura e estocagem. O oxigênio em recipientes farmacêuticos deve ser substituído por nitrogênio ou dióxido de carbono; assim como o contato com íons de metais pesados, que catalisam a oxidação, devem ser evitados e a estocagem deve ser a temperaturas reduzidas (Florence & Attwood, 2003).

Fotólise

A reação de fotólise é iniciada após absorção de radiação eletromagnética. A maioria dos princípios ativos empregados na preparação de medicamentos apresenta máximos de absorção na região do ultravioleta do espectro eletromagnético. A radiação ultravioleta é muito energética e pode propiciar a clivagem de muitas ligações químicas, ocorrendo a degradação da molécula. Desta forma, é importante conhecer a fotoestabilidade das drogas utilizadas como medicamentos e os produtos formados devido à fotólise, além de avaliar a toxicidade destes últimos (Moriwaki et al., 2001).

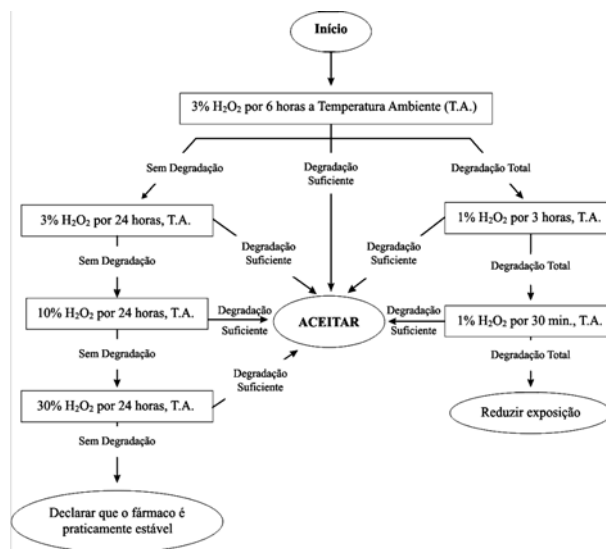


Figura 2: Fluxograma do estudo de estresse: Oxidação (Fonte: Adaptado de: Singh & Bakshi, 2000)

O estudo de fotoestabilidade é atualmente uma importante ferramenta para a indicação de estabilidade de fármacos e formas farmacêuticas dentro da indústria.

Existe muita variação da maneira na qual o estresse de fotoestabilidade é realizado. Os fármacos podem sofrer exposição a comprimentos de onda curtas ou longas dentro da faixa de UV, ou luz fluorescente de iluminação que varia na faixa de 400-1580 foot candles, sob temperatura ambiente (Figura 3). O período de exposição varia de algumas horas a vários meses, dependendo da intensidade da fonte luminosa. Para saber se um fármaco é sensível à fotólise ou não, depende da variação do comportamento de decomposição observado. Os estudos de fotoestabilidade são feitos em fármacos na forma sólida ou em solução (Singh & Bakshi, 2000).

Produtos farmacêuticos podem ser adequadamente protegidos da decomposição induzida pela luz com o uso de recipientes de vidro colorido e estocagem no escuro. Vidros de cor âmbar filtram luzes de comprimento de onda menores do que 470nm e oferecem considerável proteção aos compostos sensíveis à luz ultravioleta. O revestimento de comprimidos com um filme polimérico contendo

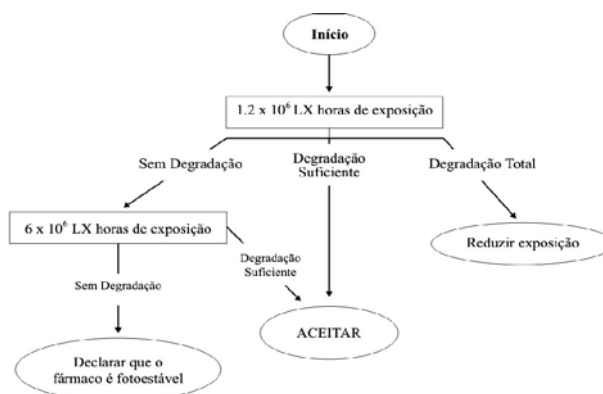


Figura 3: Fluxograma do estudo de estresse: Fotólise (Fonte: Adaptado de: Singh & Bakshi, 2000)

absorventes de radiação ultravioleta tem sido sugerido como um método adicional para proteção contra a luz (ICH, 1996; Florence & Attwood, 2003).

#### Estabilidade Térmica

Dados de nosso laboratório (Grangeiro Junior et al, 2006) mostram que as técnicas termoanalíticas adquiriram importância crescente em todas as áreas de conhecimento na química básica e aplicada. A utilização dessa metodologia foi favorecida pela disponibilidade de instrumentos controlados por microprocessadores, capazes de fornecer informações quanto ao comportamento térmico dos materiais de forma precisa e num tempo relativamente curto dados similares foram mostrados por Wesolowski & Erecinska (1998) e Viana et al. (2008).

A análise térmica possibilita uma ampla faixa de aplicação para medidas de propriedades físicas, como: estudo de reações químicas, avaliação da estabilidade térmica, determinação da composição de materiais e desenvolvimento de metodologia analítica (Faria et al., 2002).

Essas análises têm sido utilizadas na área farmacêutica como ferramenta útil para avaliar rapidamente uma possível interação entre os componentes ativos e os excipientes em estudos de compatibilidade na pré-formulação, além de avaliar a existência de polimorfismo, compostos de inclusão e dispersões sólidas, determinação de pureza química, estudos de reações no estado sólido, análise de formas farmacêuticas sólidas e controle de qualidade conforme descrito pelo nosso grupo (Alencar et al., 2006; Silva et al., 2009) e de outros pesquisadores (Tomassetti et al., 2005; Mamede et al., 2006).

Nossos dados mostram que a caracterização físico-química do princípio ativo do medicamento é importante, pois dessa forma, estabelece-se a carta de identidade do produto, possibilitando sua padronização e avaliação de pureza, tornando-o adequado para a realização do estudo de pré-formulação (Alves et al., 2008).

Um dos principais fatores que devem ser avaliados no desenvolvimento de formulações é o estudo da estabilidade. Estes estudos são realizados rotineiramente pela indústria farmacêutica, porém, requerem longos períodos de armazenamento das amostras, sob condições controladas de temperatura e umidade (Rodante et al., 2002). Embora não substituam os estudos convencionais, as técnicas termoanalíticas mostram-se extremamente úteis em estudos de estabilidade, possibilitando a escolha das formulações mais estáveis com extrema rapidez, fator desejável especialmente para a indústria farmacêutica (Bazzo & Silva, 2005).

#### Considerações Finais

A Comunidade Europeia e também os Estados Unidos contemplam formalmente a pesquisa dos produtos de degradação desde a década de 80. Avaliando a evolução do tema no Brasil, pode-se observar um traçado paralelo entre as três resoluções referentes à estabilidade da ANVISA. Diante das novas exigências com relação ao desenvolvimento e validação do método indicativo de

estabilidade, as indústrias farmacêuticas e Centros de Pesquisa & Desenvolvimento necessitam realizar testes de estresse, com o objetivo de isolar, identificar e caracterizar os produtos de degradação obtidos através de condições adversas variáveis. Contudo, devido à peculiaridade de cada fármaco e medicamento, o delineamento do estudo torna-se uma das grandes dificuldades de sua realização, ao mesmo tempo em que se coloca como desafio necessário aos profissionais da área de desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

Nosso grupo vem, há alguns anos, desenvolvendo parcerias com laboratórios farmacêuticos para aplicação de metodologias para estudo de estabilidade e ativos de origem natural e sintética, produtos isolados, misturas de fármacos, bem como, produto acabado em diferentes formas farmacêuticas em doenças negligenciadas e de alto custo, em monoterapia e em dose-fixa-combinada.

#### ABSTRACT

##### *Stability Models Assessing of Drugs and Drug Products for Pharmaceutical Industry*

**The stability testing of drugs and medicines, as described in ANVISA resolution RE 1 / 05, specifies the quantitation of degradation products, as well as the analytical method concerned. As a consequence, Technical Report 1/2008 was published, with the aim of clarifying the procedures to be followed in cases where the impurity or patterns of degradation products are not available. In light of the new requirements, the study design constitutes one of the hardest problems for their implementation, facing professionals with new challenges in the area of pharmaceutical product development.**

**Keywords:** Degradation products. Drugs. Medicines. Stability. Stress Test.

#### REFERÊNCIAS

Alencar JRB, Bedor DCG, Medeiros FPM, Alencar JRB, Leite ACL, Brondani DJ, Galembeck A, Macêdo R, Albuquerque MM, Rolim Neto PJ. Caracterização e propriedades térmicas do Ritonavir para qualidade de fornecedores. Acta Farm Bonaer. 2006; 25(2):170-6.

Alves GMC, Rolim LA, Rolim Neto PJ, Leite AC, Brondani DJ, Medeiros FPM, Bieber LW, Mendonça Júnior FJB. Purificação e caracterização da  $\beta$ -Lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. Quim Nova. 2008; 31(2):413-16.

Alsante K, Martin L, Baertschi SW. A stress testing benchmarking study. Pharm Technol. 2003; 27(2):60-72.

Ansel HC, Popovich NG, Allen-Jr LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. P. 775.

- Aulton ME. Pré-formulação farmacêutica: delineamento de formas farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 677.
- Bakshi M, Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods: critical review. *J Pharm Biomed Anal.* 2002; 28:1011–40.
- Bazzo GC, Silva MAS. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo Captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Rev Bras Cienc Farm.* 2005; 41(3):315-22.
- Bedse G, Kumar V, Singh S. Study of forced decomposition behavior of lamivudine using LC, LC–MS/TOF and MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2009; 49:55-63.
- Bott RF, Oliveira WP. Storage conditions for stability testing of pharmaceuticals in hot and humid regions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33(4):393-401
- Boudreau SP, McElvain JS, Martin LD, Dowling T, Fields SM. Method validation by phase of development an acceptable analytical practice. *Pharm. Technol.* 2004; 28(11): 54-66.
- Brasil. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 02 jun 2003. [citado 2009 jun 25]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word>.
- Brasil. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005. [citado 2009 jun 25] Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>.
- Brasil. Informe Técnico nº 01, de 15 de julho de 2008 - Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº1 de 29/07/2005, que trata do Guia para realização dos estudos de estabilidade [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 15 jul. 2008. [citado jun 2009] Disponível em: <http://www.sindusfarma.org.br/informativos/BBPAF03808.doc>.
- Carvalho JP, Santos AS, Sá AS, Teixeira CS, Nogueira MS. Estabilidade de medicamentos no âmbito farmacológico. *Rev Farm Med.* 2005; 34(6):22-7.
- Faria EA, Leles MIG, Ionashiro M, Zuppa TO. Estudo da estabilidade térmica de óleos e gorduras vegetais. *Eclet Quim.* 2002; 27:111-9.
- Florence AT, Attwood D. Princípios físico-químicos em farmácia. 3.ed. São Paulo: Edusp; 2003. p. 711.
- Grangeiro Júnior S, Strattmann RR, Albuquerque MM, Araújo AAS, Matos JR, Rolim Neto, PJ. In vitro evaluation of dissolution profiles and thermal properties of some commercial formulations of nevirapine tablets. *Acta Farm Bonaer.* 2006; 25(1):76-82.
- International Conference on Harmonisation (ICH). Guideline stability testing: photostability testing of new drug Substances and products. nov. 1996.
- International Conference on Harmonisation (ICH). Guidance for industry Q1A(R2) stability testing of new drug substances and products. nov, 2003.
- Kapoor N, Khandavilli S, Panchagnula R. Simultaneous determination of lamivudine and stavudine in antiretroviral fixed dose combinations by first derivatives spectrophotometry and high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 41:761–5.
- Klick S, Muijselaar PG, Waterval J, Eichinger T, Korn C, Gerding TK, Debets AJ, De Griend CS, Somsen GW, De Jong GJ. Towards a generic approach for stress testing of drug substances and drug products. *Pharm Technol.* 2005; 29(2): 48-66.
- Kumar V, Malik S, Singh S. Polypill for the treatment of cardiovascular diseases Part 2. LC–MS/TOF characterization of interaction/degradation products of atenolol/lisinopril and aspirin, and mechanisms of formation thereof. *J Pharm Biomed Anal.* 2008; 48: 619-28.
- Lucas TI, Bishara RH, Seevers RH. A Stability program for the distribution of drug products. *Pharm Technol.* 2004; 2:68-73.
- Matthews, B.R. Regulatory aspects of stability testing in Europe. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999; 25(7):831-56.
- Mamede LC, Caetano BL, Rocha LA, Ferreira EM, Cestari A, Kfuri CR, Ciuffi KJ, Calefi PS, Mello C, Cunha WR, Nassar EJ. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2006; 27(2):151-5.
- Moriwaki C, Brescansin EG, Hioka N, Maionchi F, Matioli G. Estudo da degradação do fármaco Nabumetona por fotólise direta. *Acta Sci.* 2001; 23(3):651-4.
- Nóbrega IMF, Grangeiro Júnior S, Silva RMF, Rolim Neto PJ, Albuquerque MM. Estudo de estabilidade de comprimidos de Captopril 25 mg acondicionados em blister frente a diferentes tipos de filmes moldáveis. *Rev Bras Farm.* 2006; 87(4):128-31.
- Nunes LCC, Soares Sobrinho JL, Lima AAN, Silva JL, Rolim Neto PJ. Câmara climática: estudo de caso. *Rev Bras Farm.* 2007; 88(3):137-40.
- Reynolds DW, Facchine KL, Mullaney FJ, Alsante KM, Hatajik TD, Michel MG. Available guidance and best practices for conducting forced degradation studies. *Pharm Technol.* 2002; 26(2):48-56.
- Rodante F, Vecchio S, Catalani G, Tomassetti M. Compatibility between active components of a commercial drug. *Farmaco* 2002; 57:833-43.
- Silva RMF, Medeiros FPM, Nascimento TG, Macêdo RO, Rolim Neto PJ. Thermal characterization of inidavir sulfate using TG, DSC and DSC-Photovisual. *J Therm Anal Calorim.* 2009; 95(3):965-8.

Singh S, Bakshi M. Guidance on conduct of stress tests to determine inherent stability of drugs. *Pharm Technol.* 2000; 24:1-14.

Stulzer HK, Silva MA. Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril. *Acta Farm Bonaer.* 2006; 25(4):497-504.

Taborianski AM. Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.

Tomassetti M, Catalani A, Rossi V, Vecchio S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 37(5):949-55.

Vehabovic M, Hadzovic S, Stambolic F, Hadzic A, Vranjes E, Haracic E. Stability of ranitidine in injectable solutions. *Int J Pharm.* 2003; 256:109-15

Viana OS, Araújo AAS, Simões RA, Soares JL, Matos CRS, Grangeiro Júnior S, Rolim Neto PJ. Kinetic analysis of the thermal decomposition of Efavirenz and compatibility studies with selected excipients. *Latin Americ J Pharm.* 2008; 27(2):211-6.

Wesolowski M, Erecinska J. Thermal analysis in quality assessment of rapeseed oils. *Thermochim Acta.* 1998; 323:137-43.

