

**ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA OXIDATIVA EM
MEDICAMENTOS CONTENDO METRONIDAZOL
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

**ESTUDIO DE DEGRADACIÓN OXIDATIVA FORZADA EN
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN METRONIDAZOL
COMERCIALIZADOS EN BRASIL**

**STUDY OF FORCED OXIDATIVE DEGRADATION IN MEDICINES
CONTAINING METRONIDAZOLE MARKETED IN BRAZIL**

Igor Silva Rêgo Prado

Merck Brasil

Departamento de Tecnologia Farmacêutica

Rio de Janeiro – RJ - Brasil

Titulação: Especialista em Vigilância

Sanitária

Cargo: Analista de Desenvolvimento e

Validação Analítica

<https://orcid.org/0000-0002-6314-1076>

E-mail: igorpradofarma@gmail.com

José Luiz Neves de Aguiar

Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Instituto Nacional de Controle de

Qualidade em Saúde – INCQS

Departamento de Química

Rio de Janeiro – RJ - Brasil

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Cargo: Técnico em Saúde Pública

<https://orcid.org/0000-0002-5958-398X>

E-mail: jose.aguiar@incqs.fiocruz.br

Soraya de Mendonça Ochs

Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Instituto Nacional de Controle de

Qualidade em Saúde – INCQS

Departamento de Química

Rio de Janeiro – RJ - Brasil

Titulação: Doutora em Química

Cargo: Pesquisadora em Saúde Pública

<https://orcid.org/0000-0001-5971-5666>

E-mail: soraya.ochs@incqs.fiocruz.br

Patrícia Condé de Lima
Titulação: Mestre em Vigilância Sanitária
Cargo: Técnica em Saúde Pública
<https://orcid.org/0000-0002-0952-2601>
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde – INCQS
Departamento de Química
Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail: patricia.lima@incqs.fiocruz.br

Thiago Santana Novotny
Titulação: Mestre em Vigilância Sanitária
Cargo: Tecnologista em Saúde Pública
<https://orcid.org/0000-0003-1976-5508>
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde – INCQS
Departamento de Química
Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail: thiago.novotny@incqs.fiocruz.br

André Colonese
Titulação: Mestre em Ciência e Tecnologia
de Materiais
Cargo: Tecnologista em Saúde Pública
<https://orcid.org/0000-0002-6526-1864>
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde – INCQS
Departamento de Química
Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail: andre.colonese@incqs.fiocruz.br

Daniela Silva Santana
Titulação: Especialista em Vigilância
Sanitária

Cargo: Bolsista FIOTEC
<https://orcid.org/0000-0002-9182-3912>
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde – INCQS
Departamento de Química
Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail: danielass7@hotmail.com

Laís Oliveira dos Santos
Titulação: Graduanda em Química
Cargo: Bolsista FIOTEC
<https://orcid.org/0000-0001-5600-8667>
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde – INCQS
Departamento de Química
Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail: lais.ods33@gmail.com

Mychelle Alves Monteiro
Titulação: Doutora em Tecnologia de
Processos Químicos e Bioquímicos
Cargo: Pesquisadora em Saúde Pública
<https://orcid.org/0000-0001-9888-9108>
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde – INCQS
Departamento de Química
Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail:
mychelle.monteiro@incqs.fiocruz.br

ARTIGO CIENTÍFICO

Submetido em: 20/05/2022

Aprovado em: 15/06/2022

RESUMO

O Estudo de Degradação Forçada (EDF) em medicamentos é um processo que resulta na formação de produtos de degradação quando o insumo farmacêutico ativo, isoladamente e na forma farmacêutica, é exposto às condições forçadas de estresse mais extremas do que o Estudo de Estabilidade de longa duração. Medicamentos contendo metronidazol são essenciais e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde. O principal objetivo deste trabalho é avaliar a formação e o decaimento de produtos de degradação em medicamentos contendo metronidazol na condição de degradação oxidativa utilizando H₂O₂ 15% como agente degradante. Neste trabalho foi avaliado a substância química de referência do metronidazol e 5 medicamentos diferentes. Os resultados mostraram que o medicamento de referência apresentou maior taxa de degradação em relação ao princípio ativo, enquanto um medicamento similar apresentou menor taxa. Este estudo evidencia a importância do EDF em medicamentos a fim de mitigar riscos sanitários associados aos produtos de degradação.

Palavras-Chave: Estudo de Degradação Forçada. Vigilância Sanitária. Metronidazol. Produtos de degradação.

RESUMEN

El Estudio de Degradación Forzada (EDF) en medicamentos es un proceso que da como resultado la formación de productos de degradación cuando el ingrediente farmacéutico activo solo y en la forma farmacéutica se exponen a condiciones de estrés forzado más extremas que el Estudio de Estabilidad a Largo Plazo. Medicamentos que contienen metronidazol son esenciales y están disponibles por el Sistema Único de Salud. Nuestro objetivo es evaluar la formación y descomposición de productos de degradación en fármacos de metronidazol por degradación oxidativa utilizando H₂O₂ 15% como agente degradante. Se evaluarán un químico de referencia de metronidazol y 5 fármacos diferentes. Los resultados mostraron que el fármaco de referencia presentaba mayor tasa de degradación con relación al principio activo, mientras que un fármaco similar presentaba una menor tasa. Este estudio destaca la importancia de EDF en medicamentos para mitigar los riesgos para la salud asociados con los productos de degradación.

Palabras Clave: Estudio de Degradación Forzada. Vigilancia sanitaria. Metronidazol. Productos de degradación.

ABSTRACT

The Forced Degradation Study (FDS) on medicines is a process that results in the formation of degradation products when the active pharmaceutical ingredient alone and in the pharmaceutical form are exposed to forced stress conditions more extreme than the Long-term Stability Study. Medicines containing metronidazole are essential and made available by Unified Health System. The main objective of this work is to evaluate the formation and decay of degradation products in drugs containing metronidazole in the condition of oxidative degradation using 15% H₂O₂ as a degrading agent. In this work, the reference chemical substance of metronidazole and 5 different drugs were evaluated. The results showed that the

reference drug had a higher rate of degradation in relation to the active ingredient, while a similar drug had a lower rate. This study highlights the importance of FDS in medicines to mitigate health risks associated with degradation products.

Keywords: Forced Degradation Study. Health Surveillance. Metronidazole. Degradation products.

1 INTRODUÇÃO

A Vigilância Sanitária (VISA) é o elo fiscalizatório entre os produtos ofertados no setor da saúde e a população consumidora. Entre estes, estão os medicamentos os quais são produtos farmacêuticos, tecnicamente elaborados ou obtidos, que apresentam, em suas composições, um ou mais fármacos e outras substâncias com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos (BRASIL, 2010)- com extrema importância econômica e social. Logo, a qualidade das informações sobre esse tipo de produto, utilizada no setor da saúde, bem como as legislações pertinentes são de extrema relevância para a população (ALLEN et al., 2013). O tratamento medicamentoso, além de depender das orientações prescritas pelos profissionais de saúde, é dependente também da segurança, eficácia e qualidade do medicamento administrado (BRASIL, 1998).

As condições de armazenamento de medicamentos podem influenciar direta ou indiretamente na formação de impurezas relacionadas. Impureza é qualquer componente que esteja presente no insumo farmacêutico ativo (IFA) ou no medicamento que não seja a própria substância ativa e nem os excipientes da formulação (BRASIL, 2015a). Podem ser formadas a partir das interações químicas entre o princípio ativo e os excipientes, por isso devem ser investigadas a fim de que estejam dentro dos limites estabelecidos como aceitáveis, de acordo com a legislação pertinente, uma vez que podem comprometer a segurança e eficácia no uso destes medicamentos (BAJAJ et al., 2012).

Testes de estresse, definidos também como estudo de degradação forçada (EDF), têm fundamental importância no processo de desenvolvimento de fármacos e formulações, pois proporcionam o entendimento das propriedades físico-químicas do IFA e do produto acabado (ALSANTE et al., 2014). Nos ensaios de EDF, tanto o fármaco como o medicamento são expostos a condições extremas de estresse mais severas do que aquelas aplicadas no estudo de estabilidade acelerada. Essas condições podem proporcionar a geração de produtos de degradação (PD) de maior relevância (EMEA, 2003).

Em meio à necessidade de se controlar produtos oriundos da degradação de medicamentos, em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a RDC

nº 53, que estabelece os parâmetros para notificação, identificação e qualificação de PD a partir do estudo de degradação forçada (BRASIL, 2015b).

A realização do EDF e sua análise crítica- bem como o desenvolvimento de metodologia para identificação, quantificação e qualificação dos PD- são imprescindíveis para as indústrias farmacêuticas, devendo ser apresentados no momento do registro, pós-registro e renovação, junto à Anvisa (SILVA et al., 2009; BRASIL, 2015b; BRASIL, 2015a).

Medicamentos, contendo o princípio ativo metronidazol, estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), com a finalidade de atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira, estando em consonância com os princípios fundamentais do Sistema Único de Saúde (SUS), a universalidade, a equidade e a integralidade (BRASIL, 2022). Esse medicamento é utilizado na prática clínica como antiprotozoários, antimicrobianos e no tratamento da Doença de Crohn (RANG et al., 2016). A presença de impurezas oriundas da degradação deste princípio ativo é conhecida (USP, 2016; EP, 2016) e, portanto, analisar a presença de PD nos medicamentos de referência, genéricos e similares, componentes da assistência farmacêutica e registrados na Anvisa, garante o acesso a produtos de qualidade por toda a população, mitigando riscos à saúde pública (BRASIL, 2022). O presente estudo tem por objetivo avaliar a estabilidade oxidativa de alguns medicamentos contendo metronidazol disponíveis no mercado brasileiro.

2 METODOLOGIA

2.1 MEDICAMENTOS AVALIADOS E SQR

Medicamentos de 5 fabricantes diferentes foram avaliados: medicamento de referência (MR), dois medicamentos genéricos (MG1 e MG2) e dois medicamentos similares (MS1 e MS2). Os comprimidos de MR, MG1 e MS2 apresentavam revestimento de acordo com o informado na caixa e na bula e os medicamentos MG2 e MS1 não são revestidos. A substância química de referência (SQR) utilizada foi oriunda da Farmacopeia Brasileira, disponibilizada pelo INCQS, lote corrente W2F01.

2.2 PREPARO DAS AMOSTRAS

Os comprimidos das amostras foram pesados, macerados e armazenados em frasco âmbar. Para cada amostra, foram preparadas soluções de controle da reação (sem agente degradante), soluções de amostra em meio degradante (peróxido de hidrogênio a 15% v/v) e solução de SQR. A concentração de trabalho corresponde a 0,5 mg mL⁻¹ em diluente (água e metanol na proporção 9:1). Solução controle do agente degradante também foi monitorado

(15% de H₂O₂ em diluente). O período de exposição das amostras ao agente degradante foi de 286 horas em um primeiro experimento e de 364 horas em um segundo experimento.

2.3 MÉTODO DE ANÁLISE

As análises de metronidazol e de seus produtos de degradação foram realizadas por Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência com detecção por Ultravioleta (CLAE-UV), em sistema Shimadzu, modelo LC-10AD. O método analítico foi adaptado de Gallo e colaboradores (2018) com coluna cromatográfica C18 (150 x 4,6 mm, 5µm, ACE) e fase móvel, composta por solução tampão de acetato de amônio na concentração de 10 mM e pH 4 (solvente A) e metanol (solvente B). O gradiente de fase móvel permitiu a separação de todos os picos cromatográficos. A temperatura do forno foi mantida em 35°C e foi empregado um volume de injeção de 10 µl. O comprimento de onda de detecção de 315 nm foi selecionado por corresponder ao máximo do espectro de absorção do padrão de metronidazol. As amostras foram analisadas em duplicata.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O insumo farmacêutico ativo (IFA) de metronidazol (MTZ) foi identificado nos cromatogramas dos medicamentos em estudo e do SQR, em um tempo de retenção em torno de 32,6 minutos. Os sinais cromatográficos do diluente e da solução controle da reação (peróxido de hidrogênio em diluente) não interferiram no sinal correspondente ao MTZ nas amostras. Os espectros de varredura de absorção molecular na região Ultravioleta, no tempo de retenção do MTZ, foram similares em todas as amostras, com satisfatória estabilidade dos medicamentos antes dos testes de degradação.

As soluções dos medicamentos em meio de degradação oxidativa (peróxido de hidrogênio a 15%) foram analisadas por CLAE-UV, a cada período de 26 horas para ser monitorado o decaimento de MTZ.

Após o monitoramento das 286 horas do estudo de degradação de cada medicamento, a área cromatográfica do MTZ, restante em cada medicamento, foi comparada à área do MTZ, obtida no material de referência (sem agente degradante). A Tabela 1 apresenta a taxa de diminuição do teor de MTZ, ao longo do tempo de exposição ao agente degradante. Foram observados os seguintes teores de MTZ ao final das 286 horas: o MR apresentou teor de degradação de 31,9%; o MG1 apresentou teor de 48,3%; MG2 de 44,5 %; o MS1 apresentou teor de 62,1%; o MS2 apresentou teor de 61,3% e a SQR apresentou teor de 17,7%. A Figura 1

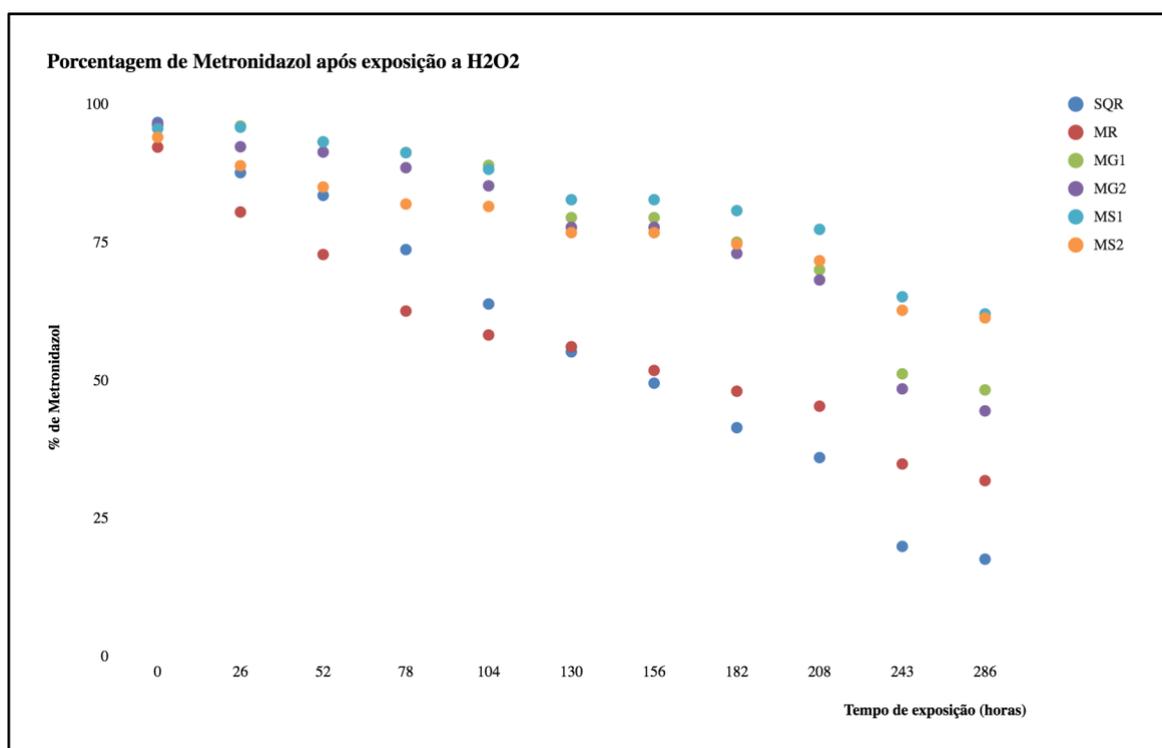
apresenta um gráfico com a tendência de degradação oxidativa do MTZ para cada medicamento em estudo, e da SQR.

Tabela 1 – Taxa de decaimento do teor de MTZ ao longo do tempo de exposição ao H₂O₂.

% MTZ	Tempo de exposição H ₂ O ₂ (horas) – média										
	0	26	52	78	104	130	156	182	208	243	286
SQR	96,7	87,6	83,5	73,7	63,9	55,2	49,5	41,5	36,1	20,0	17,7
MR	92,2	80,5	72,8	62,6	58,2	56,1	51,8	48,1	45,4	34,9	31,9
MG1	96,2	96,1	93,2	91,3	88,9	79,5	79,5	75,0	70,0	51,2	48,3
MG2	96,3	92,3	91,3	88,5	85,2	77,7	77,7	73,0	68,2	48,5	44,5
MS1	95,6	95,8	93,2	91,2	88,2	82,7	82,7	80,7	77,4	65,2	62,1
MS2	94,0	88,9	85,0	81,9	81,5	76,8	76,8	74,7	71,7	62,7	61,3

Fonte: O autor, 2021.

Figura 1 – Decaimento do MTZ ao longo do tempo de exposição ao H₂O₂ por 286 h.



Fonte: O autor, 2021.

Com base nos dados obtidos da degradação do ativo, percebe-se que o MTZ presente no MR sofreu maior degradação em relação aos outros medicamentos participantes do estudo. Outra informação importante é que a degradação do SQR foi maior, pois não apresenta excipientes que proporcionam proteção ao IFA.

Ao analisar-se os excipientes das formulações dos medicamentos envolvidos no estudo, observa-se que todos apresentam os excipientes povidona e crospovidona. Em um estudo realizado por Hartauer e colaboradores (2000), a partir da exposição do cloridrato de raloxifeno a peróxidos, observou-se que a quantidade de peróxidos, que podem estar presentes na crospovidona e povidona, está diretamente relacionada à quantidade de produtos de degradação que são gerados.

Além dos produtos de degradação gerados a partir da interação entre o MTZ e o peróxido, deve ser levado em consideração a presença desses dois excipientes nas formulações, visto que podem estar associados a uma maior degradação do ativo farmacêutico.

O estearato de magnésio é outro importante excipiente farmacêutico que se faz presente nas formulações dos medicamentos do estudo. Amostras comerciais desse excipiente apresentam um percentual de impurezas de até 50%, por se tratar de uma mistura de ácidos graxos e sais, como afirma Bruni e colaboradores (2009). Tibola (2009), afirma que a dificuldade de padronização desses excipientes contribui para a falta de homogeneidade das matérias-primas e, por conseguinte, interações com outros fármacos, podendo gerar produtos de degradação.

Kumar e colaboradores (2009), alertam para a decomposição química do IFA de atenolol, devido às interações químicas com excipientes que podem aumentar a decomposição do ativo cerca de 3% ou mais nas formulações que apresentam amidoglicolato de sódio e a celulose microcristalina. Esta última se faz presente nas formulações testadas neste trabalho, entretanto, ainda não há estudos avaliando a interação da celulose microcristalina e o MTZ para averiguar se há relação com o aumento da degradação.

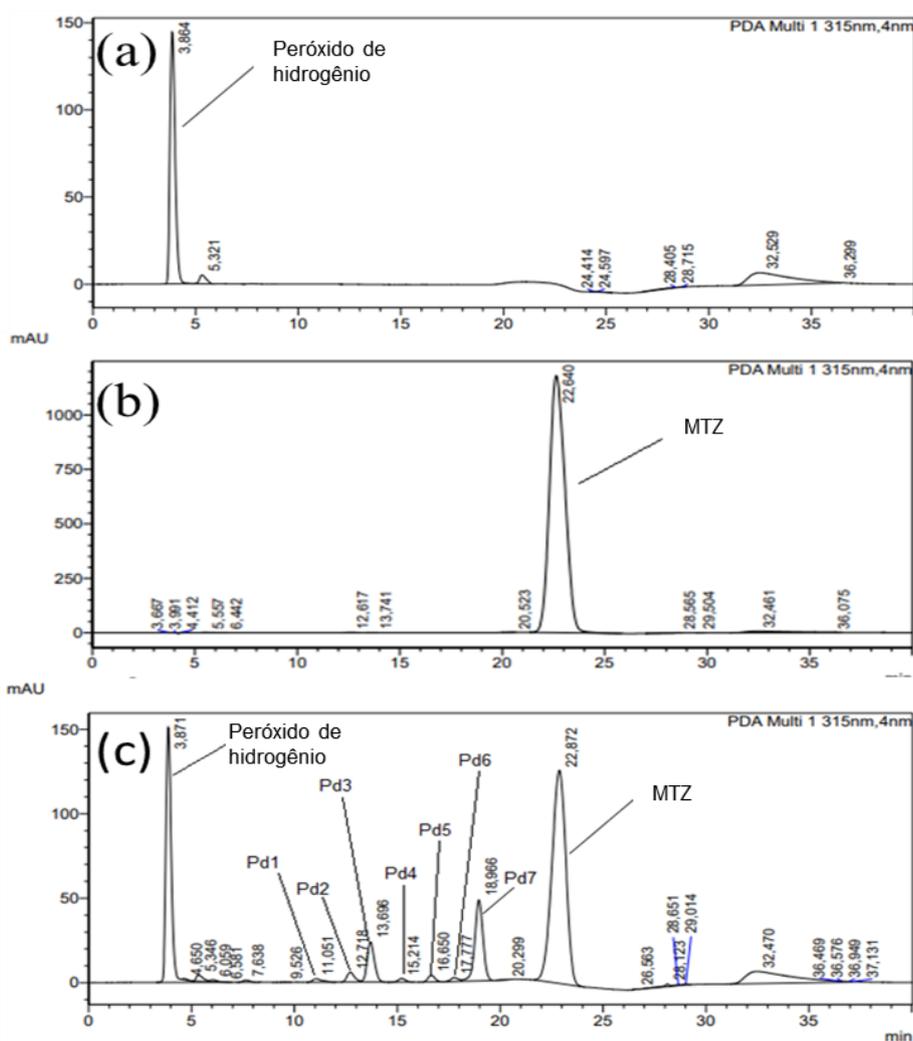
Outro aspecto importante observado é que a quantidade de excipientes varia entre as formulações. O medicamento de referência totaliza 6 excipientes, já as formulações dos genéricos 1 e 2 totalizam 7 e 3 excipientes respectivamente. As formulações dos medicamentos similares 1 e 2 contabilizam um total de 7 e 12 excipientes, respectivamente. A quantidade e talvez a característica dos excipientes presentes no MS2 parecem ter influenciado na menor degradação do ativo, em relação aos outros medicamentos, e formação de menor número de PD, quando comparado aos demais. Entretanto, mais estudos são necessários para averiguar se os excipientes interferem na formação dos produtos de degradação.

A partir das análises dos cromatogramas obtidos das amostras de referência dos medicamentos e da SQR, das amostras degradadas ao final do período de exposição, bem como dos cromatogramas das amostras de controle da reação e diluente, os sinais visualmente mais

significativos dos produtos de degradação foram selecionados e numerados. Para essa seleção, foram desconsiderados todos os sinais provenientes do cromatograma do controle da reação.

A Figura 2 exemplifica os cromatogramas obtidos no experimento com a amostra de SQR, o cromatograma de controle da reação (Figura 2a) evidencia o sinal do peróxido de hidrogênio, assim como o cromatograma da amostra referência de SQR, sem agente degradante, em que apresenta somente o sinal cromatográfico do MTZ (Figura 2b). O cromatograma da SQR degradada (Figura 2c) apresentou sete sinais, visivelmente significativos, ao final do período de 364 horas de exposição ao agente degradante. Esses sinais foram identificados como sendo produtos de degradação, uma vez que estão ausentes no cromatograma da amostra de referência da SQR e no controle de reação. Os picos cromatográficos referentes aos PD foram nomeados como Pd1, Pd2, Pd3, Pd4, Pd5, Pd6 e Pd7.

Figura 2 – Cromatogramas referentes ao (a) controle da reação, (b) amostra referência da SQR e (c) amostra SQR exposta a agente degradante por 364 horas.



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 2 apresenta as porcentagens de PD e MTZ (em comparação a área do MTZ inicial), formadas nas amostras em estudo, após 364 horas de exposição ao peróxido de hidrogênio. As amostras SQR e MR apresentaram 7 PD e menor porcentagem de MTZ restante comparada às demais amostras. Estas amostras apresentaram maior disposição à degradação oxidativa. A amostra SQR não apresenta excipientes, por essa razão, o MTZ apresenta uma maior exposição ao agente degradante, e, portanto, uma menor porcentagem de MTZ restante foi observada. O MTZ, na amostra medicamento referência (MR), está em formulação com excipientes que oferecem determinada proteção contra o processo de degradação e por essa razão o IFA sofreu menor taxa de degradação em comparação a SQR.

As amostras de medicamentos genéricos (MG1 e MG2) apresentaram cinco PD, com um perfil de degradação de baixa variabilidade entre as amostras. Nos medicamentos similares, foram observados quatro produtos de degradação na amostra MS1 e três na amostra MS2, esta última apresentando maior porcentagem de MTZ restante, mostrando ser uma amostra de maior resistência ao agente degradante avaliado.

Tabela 2 – Porcentagem de PD e MTZ nas amostras avaliadas após 364 h de exposição ao agente degradante.

PD	Tr (min)	Porcentagem de produto de degradação nas amostras (%)					
		SQR	MR	MG1	MG2	MS1	MS2
Pd1	11,05	0,11	0,06	-	-	-	-
Pd2	12,71	0,12	0,19	0,20	0,21	0,15	-
Pd3	13,69	0,38	0,89	1,17	1,21	1,20	0,83
Pd4	15,22	0,09	0,06	-	-	-	-
Pd5	16,65	0,07	0,13	0,10	0,10	-	-
Pd6	17,79	0,03	0,15	0,24	0,27	0,41	0,74
Pd7	18,97	1,07	1,73	1,40	1,48	1,01	1,21
MTZ	22,66	3,65	12,51	19,04	19,95	28,43	33,20

Fonte: O autor, 2021

A Farmacopeia Europeia (EF, 2016) cita 7 impurezas relacionadas ao MTZ, e a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, 2016) menciona apenas 1. Os PD, identificados a partir dos sinais gerados, predizem ser essas impurezas, entretanto, novos experimentos devem ser realizados para confirmar esses dados.

Importante destacar que, dentre os medicamentos do presente estudo, foi verificado que o MR apresentou uma maior taxa de degradação. Esse fato corrobora para a necessidade de se incentivar mais essa avaliação nos estudos necessários para a escolha de um medicamento de referência. Para a indústria farmacêutica, a utilização de um medicamento de referência como comparador para os seus produtos, no que tange aos ensaios preconizados pela legislação, a estabilidade é fundamental para mitigar o risco sanitário dos produtos que a indústria disponibilizará ao mercado.

Por outro lado, os produtos gerados variaram em quantidade e intensidade de sinais quando comparados entre si e com os produtos de degradação gerados pela SQR. Os dados mostraram que todos os PD gerados na SQR estavam presentes nos 5 medicamentos em estudo. Esse fato indica ser viável o estabelecimento de uma SQR MTZ (degradação oxidativa) para monitorar a qualidade e a segurança dos produtos comercializados de modo mais eficiente do que somente pelo monitoramento com a SQR da FB, que foca somente na análise do princípio ativo MTZ. Portanto, o estabelecimento de uma SQR, contendo as principais degradações do princípio ativo (pela degradação oxidativa) seria de grande interesse para as indústrias farmacêuticas, pois teriam à disposição, além do material estabelecido, um método de partida mais robusto e específico que o método farmacopeico para desenvolvimento de uma Metodologia Indicativa de Estabilidade.

Além desse fato, os Laboratórios Oficiais responsáveis pelo monitoramento do Controle de Qualidade (INCQS e Lacens) teriam acesso a um material certificado e método mais robusto para mitigar o risco sanitário associado às possíveis degradações presentes nos produtos comercializados.

Atualmente, os métodos farmacopeicos preconizados para realizar análises de controle de qualidade não são mais adequados para monitorar todas as possíveis degradações presentes nos produtos comercializados, conforme preconizam a RDC nº 53/2015 e RDC nº 166/2017.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho possibilitou avaliar a estabilidade oxidativa de 5 medicamentos, contendo MTZ comercializados no Brasil, sendo o MTZ do MR o que apresentou maior taxa de decaimento e maior quantidade de PD ao final do estudo; em contrapartida, o medicamento similar 2 apresentou menor taxa de decaimento do MTZ e menor número de PD.

Os resultados sugerem que os PD encontrados na SQR estão presentes nos medicamentos do estudo, em quantidade e intensidade de sinais diferentes. Esses dados sugerem a necessidade

de avaliar as bases técnicas empregadas na escolha do candidato a medicamento de referência comparador. Os dados do estudo também mostraram a presença dos PD gerados pela SQR nos 5 medicamentos do estudo, esse fato indica ser viável o estabelecimento de uma SQR MTZ (degradação oxidativa) para monitorar a qualidade e a segurança dos produtos comercializados, de modo mais eficiente.

REFERÊNCIAS

ALLEN, JR.; POPOVICH, N.; ANSEL, H. **Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ALSANTE, K. et al. Recent Trends in Product Development and Regulatory Issues on Impurities in Active Pharmaceutical Ingredient (API) and Drug Products. Part 1: Predicting Degradation Related Impurities and Impurity Considerations for Pharmaceutical Dosage Forms. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 15, p. 198–212, 2014.

BAJAJ, S.; SINGLA, D.; SAKHUJA, N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 3, p. 129-138, 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia nº 4 versão 1, de 04 de dezembro de 2015 a. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Disponível em: **Error! Hyperlink reference not valid.** <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/418522/Perguntas+e+Respostas+-+RDC+53+2015+e+Guia+04+2015/6b3dec42-546c-4953-943f-4047b8b50f87?version=1.0>. Acesso em: 25 de abr. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 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. **Diário Oficial da União**, seção 1, Brasília, DF, n. 233, p. 48-49, 07 dez. 2015b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 166 de 24 de julho de 2017 a. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401. Acesso em: 25 de abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. **Diário Oficial da União**: 1ª ed eletrônica. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf. Acesso em: 25 de abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades

da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Nº. 215-E, Brasília, DF, 10 nov. de 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada n.º 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 abril 2010.

BRUNI, G et al. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques. **Journal Therm Anal Calorim**, v.102, n. 1, 2009.

EMEA. ICH Topic Q1A (R2) Stability Testing of new drug substances and products. **ICH – International Conference on Harmonization**: Londres, fev. 2003.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, Strasbourg: **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)**, 9 ed., Council of Europe, 2016.

GALLO, MARGARETH B. C. et al. Termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e estudo de degradação forçada do metronidazol insumo farmacêutico e comprimidos de 250 mg. **Revista Analytica**, ano 16, v. 97, p. 8-19, 2018.

HARTAUER, K. J. et al. Influence of peroxide impurities in povidone and crospovidone on the stability of raloxifene hydrochloride in tablets: identification and control of an oxidative degradation product. **Pharm Dev Technol.**, v. 5, n. 3, p. 303-310, 2000.

KUMAR, V.; SHAH, R.; MALIK, S.; SINGH, S., Compatibility of atenolol with excipients: LC-MS/TOF characterization of degradation/interaction products, and mechanisms of their formation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, p. 880-888, 2009.

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, J. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SILVA, K. et al. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 129-135, 2009.

TIBOLA, A. P. O. V. **Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos**. 2009. 140f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2009.

US Pharmacopoeia, Rockville: **The US Pharmacopeial Convention**. 39 ed., 2016.