

ESTUDO DE ESTABILIDADE EM USO PARA OMEPRAZOL EM CÁPSULAS NO TESTE DE DOSEAMENTO

STABILITY STUDY IN USE FOR OMEPRAZOLE CAPSULES IN THE DOSAGE TEST

Ana Cristina Aparecida Pontes*

Bárbara Oliveira Henriques**

RESUMO

O omeprazol é um fármaco pertencente à classe de inibidores da bomba de prótons (IBP's), atuando na inibição da enzima ATPase H^+/k^+ , utilizado por pacientes de forma fracionada durante o tratamento. Pode ser disponibilizado em frascos multidoses, que são recipientes herméticos que possibilitam as retiradas sucessivas do fármaco. Após a embalagem ser aberta, o fármaco pode sofrer com os fatores do ambiente influenciando em suas características físicas, químicas e terapêuticas trazendo, portanto, atenção ao prazo de validade. O objetivo deste trabalho foi avaliar o comportamento do fármaco omeprazol 20 mg, cápsulas, no teste de doseamento e no estudo de estabilidade em uso, que é projetado para medicamentos multidoses. Os ensaios foram realizados em parceria com o laboratório de estabilidade, sendo eles: peso médio e doseamento. Resultados encontrados foram satisfatórios nos ensaios comparados ao T0 (inicial) entre os períodos T1 (7 dias) e T2 (90 dias) trabalhados em câmara climática. Foi demonstrado que o fármaco Omeprazol 20 mg cápsulas dos laboratórios A, B e C não apresentaram mudanças em suas características químicas, físicas e terapêuticas. Conclui-se que o fármaco estudado tende a manter-se com as características especificadas desde a primeira até a última dose utilizada, dentro do prazo de validade e garantindo a segurança para o consumidor.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos Multidose. Omeprazol. Estabilidade. Validade de Medicamentos.

ABSTRACT

Omeprazole is a drug belonging to the class of proton pump inhibitors (PPI's), acting in the inhibition of the ATPase H^+/k^+ enzyme, used by patients in a fractional manner during treatment. It can be made available in multidose bottles, which are hermetic containers that allow the successive withdrawals of the drug. After the package is opened, the drug can suffer from environmental factors influencing its physical, chemical and therapeutic characteristics, thus paying attention to the expiration date. The aim of the article was to evaluate the behavior of the drug omeprazole 20mg capsules in the dosage test in the in-use stability study, in which it is designed for multidose drugs. The tests were carried out in partnership with the stability laboratory, namely: average weight and dosage. Results found were satisfactory in the tests compared to T0(initial) between periods T1(7 days) and T2(90 days) worked in a climatic chamber. Demonstrating that the drug omeprazole 20mg capsules in laboratories A, B and C did not show changes in their chemical, physical and therapeutic characteristics. In conclusion, the studied drug tends to maintain the specified characteristics from the first to the last dose used, within the expiration date and guaranteeing safety for the consumer.

KEYWORDS: *Multidose Medicine. Omeprazole. Stability. Medicine Validity*

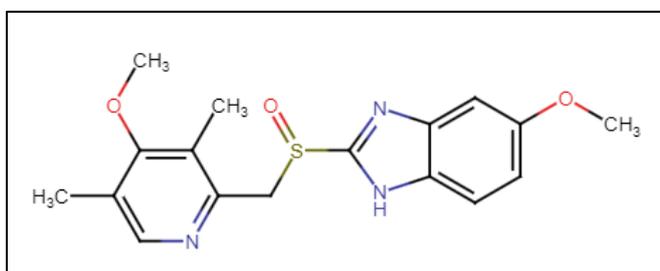
*Aluna do Curso de Bacharelado em Farmácia – FASF – Luz/MG. Endereço de e-mail: cristinamelina123g@gmail.com

**Professora Orientadora – Coordenadora do curso de Farmácia, Estética e Cosmética da FASF – Luz/MG. Endereço de e-mail: bhenriques@fasf.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O omeprazol é o medicamento que faz parte da classe dos inibidores da bomba de prótons (IBP's), o qual inibe a ação da enzima ATPase H^+/K^+ no tratamento de patologias como refluxos gastroesofágicos e infecções por *Helicobacter pylori* (MURAKAMI et al., 2008). O Omeprazol é um racemato, com fórmula estrutural $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ (Figura 1) (ARAI; GALLERANI, 2011). O Omeprazol é utilizado de forma fracionada durante o tratamento pelo paciente. (DE LIMA; FILHO NETO, 2013).

Figura 1 – Estrutura química do Omeprazol ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$).



Fonte: Elaborado pela autora em Chemicalize.com.

Recipientes para medicamentos multidoses possuem características próprias. Trata-se de um recipiente hermético de material plástico que permite retiradas sucessivas de doses do conteúdo sem alterar sua propriedade e concentração (DOMINGUES, 2021). No entanto, se faz necessário utilizar o prazo de validade atualizado dos medicamentos multidoses, considerando as condições de manuseio. O prazo de validade é o período no qual o produto, após aberto, poderá ser utilizado. Este tempo de vida útil é determinado pela estabilidade, proporcionando o prazo máximo que o fabricante garante a efetividade do produto (BRAGA, 2019).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estabilidade farmacêutica é a capacidade do produto farmacêutico de manter as propriedades químicas, físicas e microbiológicas dentro dos limites especificados até o prazo de validade (LEITE, 2005). A RDC 318/19 (ANVISA, 2019b) prevê o estudo de estabilidade acelerado, que é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento, bem como o estudo de longa duração, que é projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e depois do prazo de validade esperado (LACHMAN et al., 2001).

Os estudos de estabilidade são realizados em câmaras ou salas climatizadas, com controle de temperatura e de umidade relativa (UR), garantindo a homogeneidade, a distribuição da temperatura e da umidade em todos os pontos onde amostras são

acondicionadas. Critérios de condições de armazenamento para realização do estudo de estabilidade são estabelecidos na legislação sanitária do Brasil e em diretrizes internacionais (SOUZA, 2014).

Esses estudos devem ser executados com o produto farmacêutico em sua embalagem primária. A embalagem primária proposta para comercialização tem como função a proteção, que é a parte essencial do processo de preservação do produto e do prazo de validade. Assim, as embalagens devem atender às determinações das Boas Práticas de Fabricação, objetivando segurança, identificação, concentração, pureza, qualidade e prolongar a vida útil do produto farmacêutico acondicionado (CARARINE, 2016).

A estabilidade de um produto farmacêutico em embalagem multidoses é determinada pelo estudo de estabilidade em uso, que é projetado para medicamentos acondicionados em embalagens multidoses, com finalidade de prover informação inicial e final comprovando o período de utilização segundo o Guia nº 28/2019 (ANVISA, 2019a). Após aberto, o medicamento passará por sucessivas aberturas, para determinar uma data limite de uso, que poderá ser de dias a meses, dependendo de cada fármaco, dos componentes da formulação, embalagem e armazenamento (DOMINGUES et al., 2021).

Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi observar, por meio do estudo de estabilidade em uso, o comportamento do medicamento Omeprazol cápsulas em sua embalagem primária, utilizando o teste de doseamento.

2 METODOLOGIA

Embalagens de três laboratórios diferentes do medicamento genérico de omeprazol 20 mg cápsulas, com prazo vencimento de 10/2022, foram adquiridos em farmácias e *drugstores* na cidade de Lagoa da Prata, Minas Gerais, no período de junho a julho de 2021. Os ensaios físico-químicos como peso médio de cápsulas vazias e cheias, determinação de doseamento e utilização de câmara climática foram realizados com apoio de um laboratório de estabilidade de medicamentos.

Para a reprodução do estudo de estabilidade em uso, foram realizados ensaios em tempo inicial (T0), no momento da abertura do frasco; tempo um (T1), executado em 7 dias após abertura do frasco e o tempo dois (T2), executado 90 dias após abertura do frasco. Somente as amostras dos períodos T1 e T2 foram acondicionadas em câmaras climáticas (Mecalor/EC/52/AR-URC) de longa duração, seguindo parâmetros de temperatura e umidade

estipuladas pela RDC 318/19 (ANVISA, 2019b). As condições trabalhadas são classificadas como zona climática IVB (**TABELA 1**), representando características do clima brasileiro, parâmetros recomendados pelo Guia nº28/19 da Anvisa.

Testes analíticos de doseamento do período T0 em amostras dos laboratórios A, B e C foram realizados no momento do rompimento da embalagem primária do frasco multidose, ou seja, da mesma forma que o consumidor faz ao adquirir o medicamento. Foi realizada a análise físico-química e os resultados iniciais foram parâmetros de avaliação para determinação do estudo.

TABELA 1 – Condições ambientais para o estudo de estudo de estabilidade

Temperatura	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
Umidade Relativa	$75\% \pm 5\%$

Fonte: Anexo II da RDC 318/2019 (ANVISA, 2019b).

No período T1 foram utilizados frascos independentes e lacrados, que foram acondicionados na câmara climática, com o rompimento do lacre realizado no primeiro dia em câmara. Foram realizadas retiradas de uma cápsula por dia por um período de 6 dias. No sétimo dia de exposição, as cápsulas restantes no interior dos frascos dos laboratórios A, B e C foram retiradas da câmara e foi realizada a análise físico-química.

No período T2, outros frascos independentes dos laboratórios A, B e C foram acondicionados e abertos no mesmo do dia do T1, onde foi submetido as sucessivas retiradas de cápsulas a cada duas semanas até completar o período de 3 meses (90 dias). Neste período de exposição, as cápsulas restantes foram submetidas a testes conforme períodos T0 e T1.

Resultados encontrados neste estudo foram avaliados

2.1 Determinação do peso do conteúdo das cápsulas

Conforme a Farmacopeia Brasileira, em sua 6ª edição, volume 1 (BRASIL, 2019a), o teste de determinação de peso se aplica às formas farmacêuticas sólidas em dose unitária e suas pesagens devem ser realizadas em balanças de sensibilidade adequada. Determinando o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia, os valores obtidos irão determinar o peso médio de conteúdo.

Pesou-se individualmente 20 unidades, removeu-se de cada amostra o conteúdo, limpou-se adequadamente e pesou-se novamente. Determinou-se o peso individual do conteúdo

de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo.

A balança analítica utilizada foi a Mettler Toledo, modelo XP56. Após a pesagem, somaram-se todas as amostras e realizaram-se os cálculos da média e desvio padrão (DP), e desvio padrão relativo (DPR) conforme representado pela **Equação 1**.

Em seguida, foram somados todos os pesos individuais das amostras e realizados os cálculos de média, desvio padrão (DP) e desvio relativo (DPR) conforme **Equação 1** abaixo:

Equação 1

$$\text{Peso individual} = (\text{capsula cheia}) - (\text{capsula vazia})$$

$$\text{Média} = PT/20$$

$$\text{DPR} = (DP)/PM \times 100$$

Onde:

PM - Peso médio;

PT - Peso Total (soma do peso de todas as amostras);

DP - Desvio padrão;

DPR - Desvio padrão relativo.

2.2 Doseamento

Após a realização do peso médio foi utilizado o *pool* do conteúdo das 20 cápsulas. Triturou-se em gral de porcelana e transferiu-se o pó equivalente a 20 mg de omeprazol (relativo a um peso médio) para um balão volumétrico de 100 mL e solubilizou-se com 50 mL de diluente levando-o em banho de ultrassom por 15 minutos. Após solubilização e arrefecimento do balão, completou-se o volume com diluente de tampão borato. Filtrou-se, em membrana de 0,45 µm, a solução obtida para um *vial* (frascos de recipiente para amostras científicas). Preparou-se o padrão de trabalho de omeprazol, sendo a solução referência, na concentração de 0,2 mg/mL, à mesma condição e concentração da amostra. Para quantificação do teste foi utilizado o equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) por meio de parâmetros presentes na monografia *United States Pharmacopeia* (USP, 2021), conforme **Tabela 2**, e realizaram-se as injeções. Em seguida, após obter os dados brutos, foram reprocessados os dados e, utilizando o software *EZChrom OpenLAB* do CLAE, foram determinados os resultados por meio da **Equação 2**.

TABELA 2 – Parâmetros de injeção e gradiente de fase móvel em CLAE

Tempo (min)	Fase Móvel A (%)	Fase Móvel B (%)
0	88	12
20	40	60
21	88	12
25	88	12
Fluxo	1.2 ml/min	
Temperatura do forno	25°C	
Comprimento de onda	305nm	
Coluna Cromatográfica	Coluna (C8) 150mm x 4.6mm – 5µm	
Volume de injeção (µl)	10µl	

Fonte: USP (2021).

Equação 2:

$$\text{Resultados (\%)} = \left(\frac{RU}{RS} \right) \times \text{potência (\%)} \text{ padrão}$$

Onde:

Ru - Área do pico da amostra;

Rs - Área do pico do padrão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a credibilidade dos testes nos períodos T0, T1 e T2 dos laboratórios A, B e C, a análise de doseamento utilizado seguiu a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a; 2019b), bem como a Farmacopeia Americana (USP, 2021).

3.1 Peso médio

O resultado da determinação de peso médio de cápsulas das amostras dos laboratórios A, B e C, referentes a T0, T1 e T2 (**Tabela 3**) estão representados com as variáveis de cada amostra.

TABELA 3 – Resultados de peso médio

PERÍODOS	T0			T1			T2		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
PM*conteúdo (mg)	231,9	229,7	233,4	233,8	237,8	232,6	237,0	238,3	238,9
Peso Mínimo (mg)	226,6	220,5	224,5	226,0	229,1	220,1	249,0	242,0	221,2
Peso Máximo (mg)	227,6	224,5	242,7	246,0	246,0	242,3	227,0	244,8	249,0
V*. Inferior (mg)	208,7	206,7	210,1	210,4	210,4	209,3	213,3	214,5	215,0
V*. Superior (mg)	255,1	252,6	256,7	257,2	257,2	255,9	260,7	262,1	262,8
Desvio Padrão (%)	1,6	5,6	5,6	6,0	6,1	5,0	6,5	5,3	3,9
DP Relativo (DPR)	0,7	2,4	2,4	2,6	2,6	2,2	2,7	2,2	1,6

V*- (variação). PM*- Peso Médio.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Em relação ao peso médio, as amostras avaliadas apresentaram conformidade com o parâmetro da Farmacopeia Brasileira. As amostras dos laboratórios A, B e C apresentaram resultados satisfatórios no parâmetro de DPR não sendo superior a 4%. O laboratório A, no período T0 (inicial), apresentou um DPR de 0,7%, mostrando que houve uma conformidade maior entre as unidades devido a integridade do invólucro, não apresentando, portanto, grande variação e trazendo mais homogeneidade ao lote.

O laboratório A, no período T1 (7 dias) e T2 (90 dias), como demonstrado na Tabela 3, apresentou variação de 2% em relação ao T0, continuando dentro dos parâmetros farmacopeicos. O desvio padrão relativo, observado no laboratório B, se manteve dentro da faixa de 2%, apresentando uma pequena variação de 0,2% no T1 em relação ao T0 e de 0,4% entre o T0 e T2, observado após passar por exposição de temperatura e umidade mantendo a integridade do conteúdo da cápsula. O laboratório C, no período de T0 e T1, obteve uma variação de 0,2%, enquanto no T2 houve variação de desvio padrão relativo 0,8% em relação ao T0, com o desvio se mantendo nos parâmetros dos compêndios.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a, p. 61), para cápsulas duras e moles, referente ao peso médio do conteúdo, menos de 300 mg do fármaco possuem um limite de variação aceitável de aproximadamente $\pm 10\%$. Pode-se observar que os laboratórios A, B e C apresentaram uma variação de peso médio durante os períodos permanecendo dentro dos limites de variação de $\pm 10\%$, mesmo com diferenças entre os períodos.

Seguindo esta premissa, entre as vinte unidades que foram pesadas dos lotes

representativos entre os laboratórios A, B e C, não houve mais que 2 unidades não conformes do limite especificado $\pm 10\%$ e também nenhuma das unidades apresentaram valores abaixo ou acima do dobro do valor que foi encontrado dentro deste mesmo limite.

Em Lima (2008), para o presente trabalho, não houve análise de peso médio do produto maleato de enalapril 20 mg. O intuito foi a constatação comportamental do medicamento em estudo de estabilidade por meio da quantificação do teor do produto em amostras do fármaco similar e genérico.

Fonseca (2012) também não realizou análise de peso médio do produto sinvastatina 20 mg. O estudo abordou sobre a reprodução da análise de estudo longa duração em um período de 24 meses de exposição do produto em câmara climática, avaliando o comportamento do produto quanto ao teor.

Lemes et al. (2016) englobam outra metodologia de estudo de estabilidade, que se tratou da viabilidade de mudança de frascos de acondicionamento do xarope de dexclorfeniramina, no período de 6 meses em que dois lotes representativos passaram por exposição em câmaras climáticas em estudo acelerado e longa duração, demonstrando ser inviável, assim, a utilização de peso médio para este fim. O artigo em si estudou a importância da embalagem do produto estando acondicionado em embalagem PET e vidro, verificando o comportamento nestas embalagens.

3.2 Doseamento

O resultado do teste de doseamento das amostras dos laboratórios A, B e C referentes a T0, T1 e T2 estão representados com as variáveis de cada amostra.

TABELA 4 – Resultados da avaliação de doseamento em estudo em uso

PERÍODOS	T0			T1			T2		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Réplica 1	100,46	102,09	102,29	100,53	99,25	102,09	97,91	98,39	96,36
Réplica 2	100,28	101,92	102,24	100,57	99,17	101,93	97,92	99,32	96,32
Média	100,37	102,01	102,27	100,55	99,21	102,01	97,92	98,86	96,34

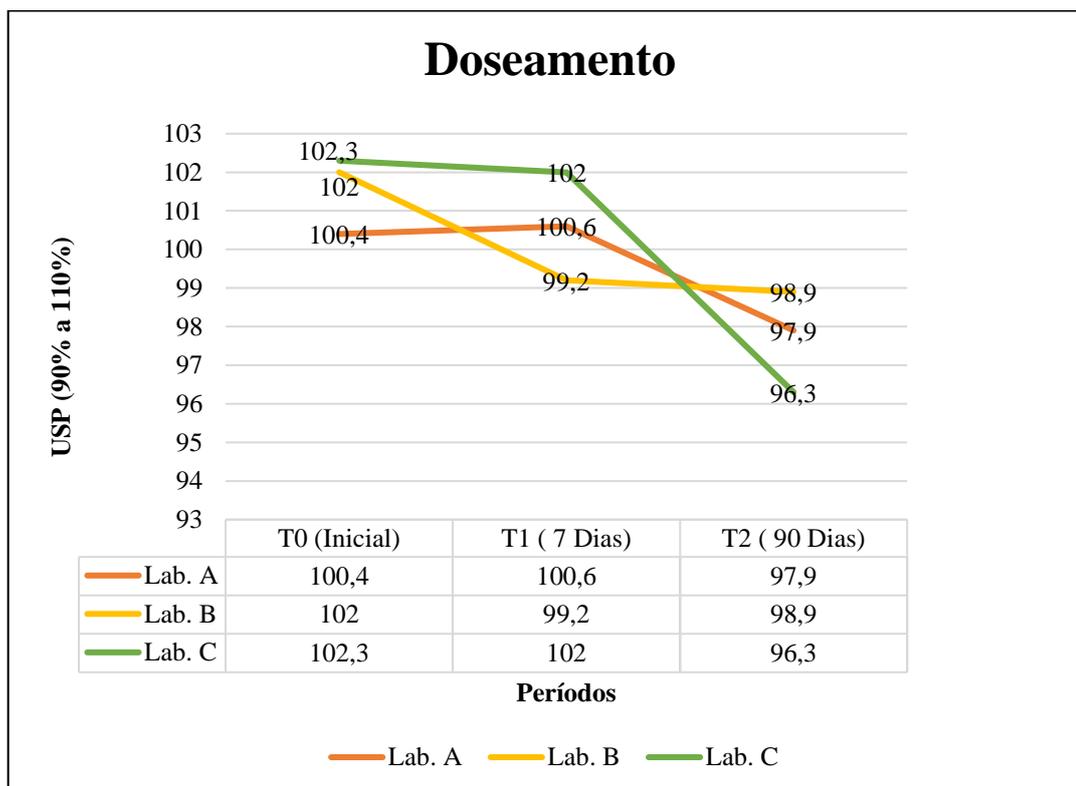
Fonte: Própria autoria, 2021.

As amostras avaliadas (**Tabela 4**) se apresentaram em conformidade com parâmetro da USP NF36 (2021) em relação ao doseamento. Valores encontrados nos períodos dos

laboratórios A, B, C (**FIGURA 2**) permaneceram no limite proposto de 90% a 110% conforme USP (2021).

Segundo Costa (2017), a determinação de peso e a determinação da concentração do princípio ativo, ou seja, doseamento, são testes realizados para garantir a qualidade de um medicamento, pois são indícios que comprovam se a quantidade do princípio ativo declarado pelo laboratório está dentro do limite de variação aceitável.

FIGURA 2 – Avaliação de doseamento.



Conforme a **Figura 2**, pode-se observar que para o laboratório A, no período de T0 e T1, os valores permaneceram dentro da faixa inicial. Porém entre T0 e T2 houve uma variação de 2,5% em relação a T0 e 2,7% em relação a T1, valores que continuaram dentro da faixa da USP (2021).

No laboratório B, os valores encontrados entre T0 e T1 tiveram uma queda de 2,8% no valor de doseamento, demonstrando que o produto sofreu ação em câmara climática já nos primeiros 7 dias. Enquanto isso, no T2, se comparado ao T1, o produto variou somente 0,3% permanecendo dentro da faixa USP (2021).

Para os resultados encontrados do laboratório C, os valores de doseamento entre os períodos de T0 a T1 mostram que, mesmo ao passar por frequentes exposições em câmara

durante abertura do frasco, o produto permaneceu na faixa de 102%, não havendo variação. No T2, passados os 90 dias, notou-se que o percentual de teor teve uma queda de 5,7% no valor de doseamento mostrando que o produto começou a apresentar mudança de características químicas nas frequentes aberturas do frasco, continuando, porém, dentro da especificação.

Em Lima (2008), na avaliação de doseamento do produto maleato de enalapril 20 mg, foi constatado que amostras dos lotes representativos para o teste como similar A e Genérico A, do mesmo fabricante, na análise inicial, obtiveram resultados abaixo da concentração informada pelo fabricante, ou seja, estando abaixo dos parâmetros de 90% a 110% do compêndio trabalhado. Portanto, para todas as amostras analisadas (comprimidos de 20 mg), o teor mínimo aceitável seria de 18 mg (90%) por comprimido de enalapril. Conforme a legislação brasileira, a variação do teor de fármaco entre medicamento de referência e o medicamento teste (genérico ou similar) não deve ser superior a 5%. Sendo assim, o similar A apresentou uma queda do teor de 85,15% do inicial para 48,25% em 180 dias, determinando, portanto, 36,9%. O genérico A apresentou um teor de 84,07% no período inicial e 41,95% em um período de 180 dias, apresentando uma queda no teor de 42,12% determinando, assim, que o produto demonstrou concentração abaixo do normatizado, o que pode acarretar ineficácia do produto. No final do estudo foi constatado que somente os genéricos B, C e o similar B apresentaram resultados satisfatórios no tempo inicial estando dentro da especificação exigida até o final de 180 dias, com teor acima do mínimo aceitável de 18 mg mantendo a quantidade considerável do fármaco em comparação ao produto de referência.

Resultados encontrados em Fonseca (2012) demonstraram que lotes de produtos sinvastatina 20 mg não sofreram alteração em seu teor desde o período de inicial e final de 24 meses de exposição em câmara de longa duração, sendo os valores auferidos: lote A (inicial de 98% e 24 meses 96%), lote B (inicial 96% e 24 meses 95%) e lote C (inicial 100% e 24 meses 96%). Por meio dos resultados apresentados foi verificado que não houve decaimento do teor da substância ativa nos três lotes analisados (não menos que 10%) estando dentro da especificação exigida.

Contudo, o estudo elucidado por Lemes et al. (2016) do xarope dexclorfeniramina, acondicionados em frascos de vidro e frasco PET (polietileno tereftalato) em estabilidade de longa duração e acelerado, obtiveram os seguintes resultados: lote L001-A (Teste Acelerado - inicial: 100,6% e após 6 meses: 100,8%) e (Teste de Longa duração - inicial: 100,6% e após 6 meses: 100,5%) e L001-B (Teste Acelerado - inicial: 100,6% e após 6 meses: 100,6%) e (Teste de Longa duração - inicial : 100,6% e após 6 meses: 100,3%). Os resultados para os teores do princípio ativo encontraram-se todos dentro das especificações preconizadas pelo compêndio

oficial utilizado como referência. Demonstrou-se, no final do teste, que não houve mudança química e física significativa no produto, não havendo alteração no teor do produto mesmo em apresentação de frascos de acondicionamento diferentes.

Sanches (2017) relata a importância do teste de doseamento, pois determina a quantidade de ativos que o medicamento possui. Se o ativo estiver em porcentagem de dose elevada pode causar danos à saúde ao paciente usuário, e, do contrário, se o medicamento não possui a concentração de ativo diminuída, pode não haver ação terapêutica para o paciente. Para que o medicamento seja eficaz, seguro e de qualidade, a formulação deverá sempre obedecer aos parâmetros determinados por compêndios oficiais. E este estudo comparativo determinou o comportamento dos diferentes laboratórios de omeprazol 20 mg genérico no estudo em uso; mostrando que mesmo com comportamentos diferentes, os produtos dos laboratórios A, B e C se mantiveram com doseamento dentro do esperado. Contudo não se encontra artigos que remetam este estudo em uso especificamente, somente estudo de estabilidade em si.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível observar que as amostras dos laboratórios do produto omeprazol 20 mg genérico A, B e C estão em conformidade com as especificações, por meio dos testes de peso médio e doseamento.

Conclui-se que diante dos dados analíticos encontrados o comportamento similar das amostras de omeprazol no estudo de estabilidade em uso, sugerindo que, em condições normais de utilização no dia a dia do paciente, o fármaco estudado tende a manter-se com as características especificadas desde a primeira até a última dose utilizada, dentro do prazo de validade mesmo passando por sucessivas exposições ao uso, mantendo a eficácia do produto e garantindo a segurança para o consumidor.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA (Brasil). **Guia de Estudos de Estabilidade**. Guia nº 28/2019 – Versão 1. 2019a. Disponível em: <http://www.engenews.com.br/GUIA_E_1.PDF.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA (Brasil). **RDC n.º 318/2019**. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. 2019b. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de->

2019-226513805>. Acesso em: 5 set. 2021.

ARAI, Ana Elisa; GALLERANI, Sandra Maria Contin. **Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos**. 2011. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2011.

BRAGA, Evaldo dos Reis. **Análise sobre a validade de medicamentos multidoses após abertura da embalagem primária comercializados em uma drogaria no Gama/DF**. Orientador: Fernanda Cerqueira Barroso Oliveira. 2019. 17f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, 2019.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a. v. I, 873 p.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b. v. II, 1503 p.

CARARINE, Aparecida Dias. Estabilidade de medicamentos: fatores interferentes com destaque em material de embalagem. 2016. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

CHEMICALIZE. Disponível em: <<http://chemicalize.com>>. Acesso em: 5 set. 2021.

COSTA, Victor Antônio Murgo; GOMES, Willian Pereira. Determinação do Peso Médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 101-111, 2017.

DE LIMA, Ana Paula Vaz; FILHO NETO, Mário dos Anjos. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. **BJSCR**, v. 5, n. 3, p. 45-49, dez. 2013.

DOMINGUES, Eliane Gomes; SIEKIERSKI, Douglas Felipe Atkinson; SARNOWSKI, Eduarda; et al. Medicamentos Multidose após abertura: Pronto Socorro de um Hospital do Litoral Catarinense. **Revista de Extensão e Iniciação Científica da Unisociosc**, v. 8, n. 3, 2021.

FONSECA, Erika Bachini. **Avaliação dos Produtos de Degradação em Comprimidos de Sinvastatina**: Estudos de Estabilidade e Validação de Métodos. 2012. 115 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2012.

LACHMAN, L.; DELUCA, P.; AKERS, M. J. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulben Kian, v. 2, 2001.

LEITE, Eneida Gagliardi. **Estabilidade**: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2005. 199f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rios Grande do Sul, 2005.

LEMES, Erick de Oliveira; VARGEM, Daiana da Silva; DA SILVA, Joel Rocha; et al. Estudo de Estabilidade de Maleato de Dexclorfeniramina, Solução Oral, Acondicionado em Embalagem PET. **UNICIÊNCIAS**, v. 20, n. 1, p. 26-33, 2016.

LIMA, Dione Marçal. **Estudo da estabilidade e do perfil de liberação de comprimidos de maleato de enalapril e determinação da concentração plasmática em pacientes**. 2008. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Rede Centro-Oeste, Convênio UNB, UFG, UFMS, Goiânia, 2008.

MURAKAMI, Fábio S.; MENDES, Cassiana; BERNARDI, Larissa S.; et al. Desenvolvimento e avaliação de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de Omeprazol. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 519-27, 2008.

SANCHES, Ana Maria Bueno; PEREIRA, Gabriela Garrastazu. Análise de comprimidos de Captopril de 25mg, nas apresentações referência, genérico e similar. **Revista Congrega-Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso**, n. 1, p. 145-160, 2017.

SOUZA, Juliane Niely de. **Estudo de estabilidade**: fatores que influenciam na estabilidade do medicamento. 2014. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). **The United States Pharmacopeia and National Formulary**. 41 ed. 2021. 8200 p.