



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ESCOLA DE FARMÁCIA



THAIS DHAIANY DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES
INJETÁVEIS: CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA,
CLORIDRATO DE GRANISETRONA E FITOMENADIONA.**

Ouro Preto, Fevereiro de 2018

THAIS DHAIANY DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES
INJETÁVEIS: CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA,
CLORIDRATO DE GRANISETRONA E FITOMENADIONA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia na Universidade
Federal de Ouro Preto.

Orientador: Dr. Orlando David Henrique dos Santos

Ouro Preto, Fevereiro de 2018

S231a Silva, Thais Dhaiany da.
Avaliação da estabilidade das soluções injetáveis [manuscrito]: cloridrato de clorpromazina, cloridrato de granisetrona e fitomenadiona / Thais Dhaiany da Silva. - 2018.

66f.: il.: color, Quadros, Figuras.

Orientador: Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Estabilidade. 2. Clorpromazina. 3. Granisetrona. 4. Fitomenadiona. I. Santos, Orlando David Henrique dos. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 615

Catálogo: ficha@sisbin.ufop.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

Avaliação da Estabilidade das Soluções Injetáveis: Cloridrato de
Clorpromazina, Cloridrato de Granisetrona e Fitomenadiona.

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **THAIS DHAJANY DA SILVA**, matrícula 12.2.2174 em 07 de fevereiro de 2018, e aprovado pela comissão examinadora:

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos
Orientador, DEFAR-EF-UFOP

Profa. MSc. Juliana Cristina dos Santos Almeida Bastos
DEFAR-EF-UFOP

Prof. Dr. Bruno Cesar de Albuquerque Ugoline
DEFAR-EF-UFOP

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia a minha mãe e irmão que sempre me apoiaram, e acreditam na minha capacidade de ir mais além. Ao meu querido pai que mesmo na ausência, sei que hoje está feliz por mim, foi o senhor que tornou este sonho possível. Ao meu namorado, que me deu força e me ajudou a concluir mais essa etapa da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar força de concluir mais esta etapa.

Agradeço a minha família pela torcida, amor e confiança. Vocês foram fundamentais para esta conquista.

Gratidão a minha amada república de Ouro Preto, a Sedução pelo apoio em todos os momentos e incentivo aos estudos.

Gratidão ao professor Orlando David Henrique dos Santos, pela paciência e orientação. Aos professores Bruno César de Albuquerque Ugoline e Juliana Cristina dos Santos Almeida Bastos por terem aceitado o convite de participar desse momento tão importante.

Sou grata a Bruna Luiza dos Santos Ferreira e Sandra Cristina Costa Nascimento, por disponibilizarem o seu tempo para me ajudar nesse trabalho que hoje apresento. Obrigada pela paciência e conhecimento passado.

Agradeço a UFOP, por me proporcionar o conhecimento, e a capacidade de me tornar uma ótima profissional.

RESUMO

O Resumo tem por finalidade apresentar uma descrição breve sobre o estudo de estabilidade em produtos farmacêuticos. Esse é de grande importância, pois, com os testes específicos realizados nos períodos determinados em relação ao tipo de estudo, é possível prever a integridade química, física, biológica e microbiológica do produto durante e após o período de estudo. Ainda, é possível definir com o estudo de estabilidade, o prazo de validade, o material de embalagem, as condições de armazenamento e transporte dos medicamentos. É necessário que o produto farmacêutico apresente as mesmas características e condições de quando fabricado, até a data do seu vencimento. Ao realizar o estudo, existe um guia de estabilidade, com diretrizes elaboradas por órgãos reguladores, que tem por finalidade assegurar a garantia, eficácia e segurança do medicamento que será utilizado. A ANVISA é o órgão responsável pelos registros dos medicamentos produzidos no Brasil. Hoje, existem três tipos de estudos inclusos na estabilidade, denominados de acelerado, longa duração e acompanhamento. Com o trabalho, realizou-se testes específicos para soluções injetáveis, de acordo com o desenvolvimento interno da empresa, e as farmacopeias nacionais e internacionais. Os testes foram realizados para a Fitomenadiona 10mg/mL- 1mL, Clorpromazina 5mg/mL- 5mL e Granisetrona 1mg/mL- 3mL que participaram do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração. A finalidade do trabalho com os resultados adquiridos dos produtos foi garantir a eficácia e segurança dos medicamentos, a partir dos testes realizados no estudo de estabilidade.

Palavras-chave: Estudo de Estabilidade. Clorpromazina. Granisetrona. Fitomenadiona.

ABSTRACT

This work is aimed to introduce a brief pharmaceutical drugs stability study. It is important because through specific essays performed at certain periods of time regarding the study type, it is possible to predict chemical, physical, biological, and microbiological integrity of the product during and posterior the study time. Along the stability study, it is also possible to determine the expiration date, wrapping material, storage conditions, and drugs transportation. Pharmaceutical products need to exhibit the same characteristics either in manufacturing conditions or after their expiration date. In order to perform the study, a stability guide containing guidelines established by regulatory institutions proposes a guarantee ensure, efficiency, and the reliability of the administered drug. ANVISA is the institution responsible for report all fabricated drugs in Brazil. Currently, there are three types of study included in stability called accelerated, long-term and real-time stability. In this work, specific essays were performed for injectable solutions according to the company development and national and international pharmacopoeias. Essays were run to Phyomenadione 10mg / mL- 1mL, Chlorpromazine 5mg / mL- 5mL and Granisetron 1mg/mL- 3mL which were chosen to the accelerated and long-term stability testings. Through the results obtained, this work goal was to ensure the efficiency and drugs reliability from performed tests over the stability study.

Key words: Stability study, Phyomenadione, Chlorpromazine, Granisetron

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Estrutura química da Clorpromazina.....	20
FIGURA 2 - Estrutura química da Fitomenadiona.....	23
FIGURA 3 - Estrutura química da Granisetrona.....	23
FIGURA 4 - Solução injetável da Fitomenadiona.....	25
FIGURA 5 - Solução injetável do Cloridrato de Clorpromazina.....	25
FIGURA 6 - Solução injetável da Granisetrona.....	26
FIGURA 7 - Colmeias da solução injetável da Granisetrona.....	28
FIGURA 8 - Teste de Hemerticidade.....	39

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Concentração de Endotoxina Bacteriana	33
QUADRO 2 - Quantidade mínima de ampolas- fracos x volume declarado.....	35
QUADRO 3 - Número de unidades utilizadas a partir do volume declarado	36
QUADRO 4 - Excesso de volume recomendado para produtos líquidos injetáveis ..	36
QUADRO 5 - Proveta e seringa utilizada a partir do volume declarado	36
QUADRO 6 - Calculo para Uniformidade de doses Unitárias	38
QUADRO 7 - Valor de Aceitação para Uniformidade de Doses Unitárias	38
QUADRO 8 - Plano de amostragem	40
QUADRO 9 - Quantidade de volume aceito.....	40
QUADRO 10 - Contagem total de partículas.....	41
QUADRO 11 - Estabilidade acelerada do primeiro lote de Clorpromazina	46
QUADRO 12 - Estabilidade de longa duração do primeiro lote de Clorpromazina ...	47
QUADRO 13 - Estabilidade acelerada do segundo lote de Clorpromazina.....	48
QUADRO 14 - Estabilidade de longa duração do segundo lote de Clorpromazina...	49
QUADRO 15 - Estabilidade acelerada do terceiro lote de Clorpromazina	50
QUADRO 16 - Estabilidade de longa duração do terceiro lote de Clorpromazina.....	51
QUADRO 17 - Estabilidade acelerada dos 3 lotes pilotos da Fitomenadiona	53
QUADRO 18 - Estabilidade de longa duração dos 3 lotes pilotos da Fitomenadiona	54
QUADRO 19 - Estabilidade acelerada dos 3 lotes pilotos da Granisetrona	56
QUADRO 20 - Estabilidade de longa duração dos 3 lotes pilotos da Granisetrona ..	57
QUADRO 21 - Estabilidade acelerada do lote industrial da Granisetrona.....	58
QUADRO 22 - Estabilidade de longa duração do lote industrial da Granisetrona.....	59

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	11
2- OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
2.1 Objetivo Geral	Erro! Indicador não definido.
2.2 Objetivo Específico	12
3-REVISÃO DA LITERATURA	12
3.2 Estabilidade do produto farmacêutico	12
3.2 Histórico da estabilidade	13
3.3 Estudo de estabilidade	14
3.4 Teste de degradação forçada	15
3.5 Fatores extrínsecos e intrínsecos que alteram o produto farmacêutico	Erro! Indicador não definido. 17
3.6 Cloridrato de Clorpromazina	20
3.7 Fitomenadiona	22
3.8 Granisetrona	23
4- MÉTODOS	24
4.1 Preparação do medicamento	24
4.2 Preparação para estabilidade.	24
4.3 Testes iniciais do estudo	26
4.4 Preparação das Colmeias	26
4.5 Armazenamento das colmeias	28
4.6 Retirada da estabilidade.....	28
4.7 Testes realizados	28
4.8 Testes realizados no estudo de estabilidade da Clorpromazina	29
4.8.1 Aspecto	29
4.8.2 Claridade.....	29
4.8.3 Doseamento.....	29
4.8.4 Identificação.....	31
4.8.5 Limite de sulfóxido	31
4.8.6 Endotoxina bacteriana	32
4.8.7 Teste de esterelidade	34
4.8.8 Determinação de volume	Erro! Indicador não definido. 35
4.8.9 Determinação de pH	37
4.8.10 Uniformidade de doses unitárias.....	37
4.8.11 Hemerticidade.....	38

4.8.12 Material particulado	39
4.9 Testes realizados no estudo de estabilidade da Fitomenadiona.....	41
4.9.1 Doseamento da Fitomenadiona	41
4.9.2 Identificação da Fitomenadiona	42
4.9.3 Demais testes realizados	42
4.10 Testes realizados no estudo de estabilidade da Granisetrona.....	42
4.10.1 Doseamento da Granisetrona	42
4.10.2 Identificação da Granisetrona	43
4.10.3 Compostos relacionados.....	44
4.10.4 Demais testes realizados	44
5- DISCUSSÃO E RESULTADOS	44
5.1 Resultados referentes à clorpromazina	45
5.2 Resultados referentes à fitomenadiona.....	52
5.3 Resultados referentes à granisetrona	55
6- CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS.....	62

1- Introdução

Os pacientes sempre utilizam medicamento para se tratarem de algum tipo de enfermidade, e se espera que este seja seguro e eficaz. Assim, as agências reguladoras dos produtos farmacêuticos exigem a manutenção da identidade, qualidade, pureza e potência durante o prazo de validade desses (AHUJA & SCYPINSKI, 2001).

O estudo de estabilidade é um parâmetro utilizado para avaliar a qualidade, segurança farmacológica e eficácia dos medicamentos. Com ele, se avalia o produto farmacêutico e a matéria prima, seus limites especificados, as condições e a manutenção das características de quando foi fabricado (TABORIANSKI, 2003; VEHABOVIC *et al.*, 2003; STULZER & SILVA, 2006).

Segundo a Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005, para garantir a estabilidade de produtos farmacêuticos é necessário que as propriedades físicas e químicas relacionadas às substâncias ativas, excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica, composição e todo o processo de fabricação, estejam adequados. Os fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, podem interferir na estabilidade do produto farmacêutico.

O medicamento deve ser armazenado adequadamente para garantir a preservação da qualidade (SILVA *et al.*, 2009). Assim, os medicamentos que serão inseridos no estudo estabilidade, são armazenados em estufa e câmara climática, de acordo com o tipo de estudo. Segundo a Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005, existe hoje, o estudo de estabilidade acelerada (utilizado para acelerar a degradação do produto farmacêutico sob condições forçadas de armazenamento), o estudo de estabilidade de longa duração (verifica as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas durante o prazo de validade do produto) e o estudo de estabilidade de acompanhamento (verifica se o produto farmacêutico mantém as mesmas características físicas, químicas, biológicas, microbiológicas após uma modificação em sua produção).

O presente trabalho pretendeu analisar e ressaltar a importância do estudo de estabilidade em soluções injetáveis, através da realização dos testes nos medicamentos: Fitomenadiona 10mg/mL- 1mL, Clorpromazina 5mg/mL-5mL e Granisetrona 1mg/mL-3mL, presentes no estudo de estabilidade acelerada e de

longa duração. Com o trabalho pretende-se verificar a garantia e eficácia terapêutica desses produtos.

2- Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento sobre o estudo da estabilidade em produtos injetáveis, com foco principal nas soluções parenterais de Cloridrato de Clorpromazina, Cloridrato de Granisetrona e Fitomenadiona.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar análise das soluções parenterais de Cloridrato de Clorpromazina, Cloridrato de Granisetrona e Fitomenadiona dentro do estudo de estabilidade;
- Avaliar as características físico-químicas e microbiológicas desses produtos antes e depois do estudo de estabilidade acelerada e longa duração, respectivamente, armazenados em estufa ($40 \pm 2^{\circ}\text{C} / 25\%$) e câmara climática ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\%$);
- Fazer um levantamento bibliográfico do estudo de Estabilidade desses produtos;
- Discutir a qualidade e eficácia terapêutica desses produtos.

3- Revisão da Literatura

3.1 Estabilidade do produto farmacêutico

A estabilidade de produtos farmacêuticos ou matérias-primas é definida de acordo com a capacidade da manutenção das propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas relacionados aos limites especificados, durante o período de estocagem ou o prazo de validade dos mesmos (WHO, 2004). Deste modo, o produto farmacêutico deve apresentar as mesmas características e condições que possuía quando foi fabricado. Ainda, pode-se também definir o período de tempo compreendido entre o momento no qual o produto está sendo fabricado e onde sua potência não pode ser reduzida mais do que 10%, além dos produtos de degradação que devem ser seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos (TABORIANSKI, 2003; VEHABOVIC *et al.*, 2003; STULZER & SILVA, 2006).

Para realizar o estudo de estabilidade, os critérios e procedimentos estão estabelecidos na legislação sanitária do Brasil e em diretrizes internacionais. Os órgãos reguladores elaboram suas diretrizes na garantia de se ter a qualidade, segurança e eficácia dos produtos que serão consumidos (BRASIL, 2005).

A estabilidade farmacêutica é avaliada por meio de estudos que visam fornecer resultados da qualidade de um medicamento que pode variar sob a influência de fatores ambientais, tais como temperatura, luz, umidade e ar atmosférico. Além disso, o pH, polimorfismo, potencial de interação entre fármaco e excipientes e/ou materiais de embalagem, oxidação ou hidrólise do fármaco, processo de fabricação podem afetar a estabilidade farmacêutica e, por isso, devem ser considerados no estudo de estabilidade (LACHMAN *et al.*, 2001).

Para a comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil, é necessária a aprovação prévia da ANVISA que realiza uma avaliação técnica a partir dos estudos de estabilidade farmacêutica realizada conforme os procedimentos técnicos apresentados no Guia para Realização de Estudos de Estabilidades, publicada na Resolução nº 01/2005. Com os estudos é possível definir o prazo de validade, o material de embalagem, as condições de armazenamento e transporte dos medicamentos. A validade limite de determinado produto farmacêutico é definida pelo fabricante a partir dos resultados obtidos com estudo de estabilidade acelerado ou de longa duração (BRASIL, 2005).

3.2 Histórico da estabilidade

A estabilidade farmacêutica vem sendo estudada indiretamente há alguns séculos. Em 1352 o rei da França João, implantou no país a inspeção das boticas existentes naquela época, realizando a monitoração visual das drogas que, caso aparentassem velhas ou com mau cheiro, eram imediatamente destruídas.

Em 1892 os Estados Unidos implantou as primeiras normas para promover o controle de fármacos. E foi apenas em 1936 que Portugal originou a primeira Farmacopeia Portuguesa com diversas formas farmacêuticas e prazos de validade para soros e vacinas (PRISTA *et al.*, 1990).

Em 1950, Higuchi e Garret fundamentaram bases matemáticas para conceituar o prazo de validade dos medicamentos. Após esses trabalhos foram estabelecidos os estudos de estabilidade acelerada em altas temperaturas, a fim de prever a durabilidade do medicamento em um curto intervalo de tempo. Com isso,

houve a iniciativa de métodos mais científicos baseados em princípios físicos e químicos para avaliar a validade dos medicamentos (AMIRJAHED, 1977; LACHMAN *et al.*, 2001).

Na década de 90, os Estados Unidos, Europa e Japão criaram o ICH (Comitê Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso em Seres Humanos), que apresentava como principal objetivo minimizar o uso de recursos humanos, animais, e atrasos relacionados ao desenvolvimento de novos medicamentos. Este comitê elaborou diretrizes para estudo da estabilidade e fotoestabilidade (ICH, 2003).

Com os estudos de estabilidade avançando, e com a criação de guias propostos por diversos países, em 1970, o Brasil fez referência ao estudo de estabilidade na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e somente em 1999 foi criado o órgão regulador responsável, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da Lei 9.782/99 (ANVISA, 2014; CARVALHO *et al.*, 2005).

A ANVISA é o órgão responsável pelos registros dos medicamentos produzidos no Brasil e exige todos os estudos que comprovam a estabilidade dos produtos farmacêuticos (NISHIOKA, 2006; LEITE, 2005). A regulamentação sanitária de medicamentos é pertencente às diretrizes da Política Nacional de Medicamentos, que fiscaliza e regulamenta os registros do setor da produção e comercialização (MASTROIANNI & LUCCHETTA, 2010).

3.3 Estudo de estabilidade

Segundo a Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005 da ANVISA, a estabilidade de uma formulação farmacêutica depende de fatores extrínsecos como temperatura, umidade e luz, também das propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem. Existem três tipos de estudos de estabilidade, sendo eles: acelerado, longa duração e de acompanhamento.

O estudo de estabilidade Acelerado tem como objetivo acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico final através de condições estressantes de armazenamento. Com os resultados obtidos, juntos com os resultados do estudo de longa duração, que é um estudo mais prolongado em condições não aceleradas, é possível avaliar os impactos ocorridos com pequenas

exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, ou seja, em condições forçadas de armazenamento por um curto período de tempo (BRASIL, 2005).

O estudo de estabilidade de longa duração confere se o produto farmacêutico apresenta as mesmas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas depois que passam do prazo de validade esperado. Os resultados obtidos com o estudo são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e indicar as condições de armazenamento (Brasil, 2005).

O estudo de Acompanhamento é usado a fim de verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto farmacêutico já em produção, comparando os resultados em relação ao estudo de estabilidade de longa duração (Brasil, 2005).

3.4 Teste de degradação forçada

O teste de degradação é conhecido também como teste de estresse. Tem como objetivo realizar o ensaio de estabilidade para produtos farmacêuticos sob condições extremas, principalmente aqueles que são colocados para o estudo de estabilidade acelerada (KLICK *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2009; BRASIL, 2012). As análises nos produtos de degradação precisam ser realizadas nos tempos estipulados para estudo de estabilidade acelerado e de longa duração (Brasil, 2005).

Os testes utilizados revelam uma tendência dentro do planejamento para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, pois, através da investigação da estabilidade intrínseca do fármaco é possível conseguir especificações da formulação prevendo os tipos de adjuvantes, aditivos de proteção específicos e de acondicionamento que, provavelmente, melhorarão a integridade do fármaco e do produto (AULTON, 2005; SILVA *et al.*, 2009; BRUMMER, 2011). Com isso, demonstra-se o conhecimento do comportamento químico que pode ser usado para garantir a estabilidade da forma farmacêutica que se deseja (REYNOLDS *et al.*, 2002; AULTON, 2005).

O estudo pode ser usado para facilitar o desenvolvimento de uma metodologia analítica, fornecendo informações a fim de obter uma melhor compreensão do ingrediente ativo e a estabilidade de produtos na fase de desenvolvimento (AUBRY, TATTERSALL, RUAN, 2009; CIONE; TONHI; SILVA, 2011).

Para realizar os testes de estresse é necessário promover a degradação significativa do fármaco e do fármaco na matriz, para conseguir desenvolver um método analítico adequado. As condições de estresse atribuídas na amostra em estudo não podem ser muito rigorosas, a fim de evitar degradação extrema que esteja fora da realidade de uma condição normal no processo de estocagem (REYNOLDS *et al.*, 2002). É pressuposto promover uma degradação de 10 a 20%, semelhante aos testes de estabilidade durante o estudo acelerado e/ou ao longo duração (BAERTSCHI, 2011; BLESSY *et al.*, 2013).

Com o teste de estresse no insumo farmacêutico ativo e produto acabado, como luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise e oxidação, são possíveis desenvolver métodos indicativos de estabilidade específicos e seletividade, também informações possíveis das rotas de degradação de um determinado produto (Brasil, 2012).

É necessário estabelecer as vias de degradação que fármacos podem vir a sofrer, diferenciar os produtos de degradação que possam estar relacionados com o fármaco daqueles que podem vir a ser gerados por excipientes e/ou adjuvantes no medicamento. Deve-se sempre prever a estabilidade intrínseca, e estabelecer as propriedades físico-químicas do fármaco presente em uma formulação, para que se possa buscar formulações mais estáveis. E, por fim, devem-se solucionar quaisquer problemas relacionados à estabilidade (REYNOLDS *et al.*, 2002; KATS, 2005; BRUMMER, 2011; BLESSY *et al.*, 2013, HOTHHA *et al.*, 2013).

Para promover os estudos de degradação em um medicamento, é indispensável conhecer o perfil de impurezas do fármaco em estudo, assim, é possível desenvolver um método analítico para identificar produtos da degradação do fármaco após realização de estresse no produto farmacêutico e não as impurezas provenientes da rota de síntese de fabricação do fármaco. Realizado o estudo, é possível determinar os testes de estresse sob condições drásticas ou não, de degradação.

Os experimentos realizados no teste de estresse são conduzidos através de um lote do medicamento, e esse é comparado com um fármaco isolado e os componentes da matriz, sob condições típicas de degradação (SILVA *et al.*, 2009).

3.5 Fatores extrínsecos e intrínsecos que podem alterar o produto farmacêutico

Temperatura

Fator que mais colabora para a instabilidade de um produto farmacêutico. Um mesmo produto pode apresentar diferença quanto ao seu tempo de vida útil se esse for armazenado em diferentes condições ambientais. Devido a esse fato, foram desenvolvidos diferentes modelos matemáticos a fim de definir a temperatura de armazenamento e nos estudos de estabilidade (ORIQUI, 2011).

Com o aumento da temperatura, a velocidade de degradação química aumenta, e torna-se difícil proteger a formulação farmacêutica dos efeitos de calor que é um fator determinante para a decomposição de fármacos (KOMMANABOYINA E RHODES, 1999).

A influência da temperatura pode ser reduzida através acondicionamento adequado na preparação e armazenamento do produto final, assim como no serviço de transporte. Desta forma, ter o conhecimento a respeito dos riscos reais quanto ao tempo de exposição do medicamento a determinadas temperaturas seria a condição ideal para a prevenção de desvios da qualidade do medicamento até seu uso (OLIVEIRA, 2011).

Com a equação de Arrhenius é possível calcular a variação da constante de velocidade de uma reação química com a temperatura. A energia de ativação (E_a) é a energia mínima necessária para que uma reação ocorra, com o aumento da temperatura, a E_a aumenta. Então, a relação quantitativa entre E_a e temperatura, mais a constante de velocidade forma a Equação de Arrhenius (LEITE, 2005).

$$k = Ae^{(-E/RT)}$$

Onde:

k = Constante de velocidade;

A = Fator pré-exponencial;

E_a = Energia de ativação;

R = constante dos gases;

T = Temperatura;

A equação é geralmente empregada na forma logarítmica, o log k em função de 1/T resume a Ea. Uma reta obtida a partir da equação abaixo permite verificar a estabilidade de um produto farmacêutico quando está relacionado à temperatura. Quando ocorre degradação do produto em relação a temperatura, pode ocorrer a formação de uma reta não linear a partir da equação (LEITE, 2005).

$$\log K = \frac{E_a}{2,303 \times R \times T} + \log A$$

Umidade

A umidade tem grande influência na estabilidade de produtos farmacêuticos. Essa não exerce ação somente nos produtos higroscópicos que são mais sensíveis à degradação, mas também nos outros fármacos não higroscópicos, principalmente quando a temperatura tem efeitos de associação com a umidade. Uma maneira de interferir nesse processo de degradação é proteger o fármaco contra umidade por uso de dessecantes e embalagens impermeáveis, remoção de traços de metais e adição de agentes quelantes (LACHMAN *et al.*, 2001).

A umidade pode provocar reações de hidrólise comprometendo a cinética de degradação de fármacos. As reações de degradação química causadas pela umidade são provenientes da catalisação das moléculas de água, ela pode participar do processo de degradação química, induzindo a hidrólise, hidratação, isomerização (LACHMAN *et al.*, 2001).

Luz

Em certo comprimento de onda a luz pode fornecer a energia de ativação necessária para provocar reações de oxidação ou redução, rearranjo de anéis, polimerização, rupturas de ligações, isomerizações e racemizações, e com isso pode acometer a instabilidade farmacêutica (GIL *et al.*, 2010).

A proteção dos fármacos fotossensíveis contra a degradação pode ser conseguida com a utilização de antioxidantes, de revestimentos e de embalagens âmbar ou opacas (GIL *et al.*, 2010; SILVA, 2009).

A fotólise se inicia com absorção de radiação eletromagnética pelo fármaco. E maiorias dos princípios ativos apresentam absorção na região do ultravioleta no espectro eletromagnético. A radiação ultravioleta por ser muito energética pode clivar muitas ligações químicas, promovendo a degradação da molécula. Assim, é

importante conhecer a fotoestabilidade dos fármacos utilizados e os produtos que podem se formados com a fotólise (MORIWAKI *et al.*, 2001).

O estresse por fotoestabilidade pode ser realizado de diversas maneiras e o período de exposição pode variar de algumas horas a vários meses, de acordo com a intensidade da fonte luminosa. No intuito de saber se um fármaco é sensível à fotólise, a variação do comportamento de decomposição deve ser observada (SINGH & BAKSHI, 2000).

Segundo a ANVISA, o estudo de fotoestabilidade, avalia se o medicamento é estável ao ser exposto à luz. Na recomendação técnica brasileira, os produtos que foram acondicionados em embalagens primárias fotoprotetoras, encontram-se isentos dos testes de fotoestabilidade, se esses apresentarem um levantamento bibliográfico e estudo científico com finalidade de confirmar que componentes presentes em formulação são fotoestáveis (BRASIL, 2005).

Gases Atmosféricos

O gás que mais propicia a degradação química de fármacos é o oxigênio, através do processo de oxidação. Uma maneira de reduzir a degradação por oxidação é reduzir ou mesmo remover o ar contido dentro do acondicionamento, seja por preenchimento total da formulação dentro do recipiente ou a substituição do oxigênio por nitrogênio (FIGUEIREDO E LAPORTA, 2003).

Hidrólise

A água é um dos principais catalisadores para que ocorram reações de degradação. Muitos fármacos ficam comprometidos e necessitam de reajustes durante a formulação e armazenamento, para que sua eficácia terapêutica e estabilidade não fiquem afetadas. Para avaliar a instabilidade que a hidrólise possa causar, é viável avaliar junto a essa o pH do meio, pois a presença de íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo de degradação do medicamento (ANSEL *et al.*, 2000).

Fármacos que possuem estruturas funcionais como ésteres, amidas e lactonas, estão mais susceptíveis a degradação por hidrólise (NUDELMAN, 1975). Para realizar a hidrólise ácida no estudo de estresse, utiliza-se principalmente como agente o ácido clorídrico, e a hidrólise básica usa-se hidróxido de sódio. São relatados poucos casos na literatura de hidrólise em pH neutro, onde se utiliza

geralmente água. Nessa condição, as reações que podem ocorrer são não catalíticas, tornando a taxa de decomposição lenta, e devido a isso, períodos longos são necessários sob condições de temperatura extremas para gerar a degradação do produto (SINGH & BAKSHI,2000).

Oxidação

Segundo Florence e Attwood (2003), a oxidação envolve a remoção ou adição de um átomo ou radical, eletropositivo ou eletronegativo. Muitas oxidações são reações em cadeia, que apresentam influência do oxigênio molecular, essa reação é chamada de auto-oxidação (Florence & Attwood,2003).

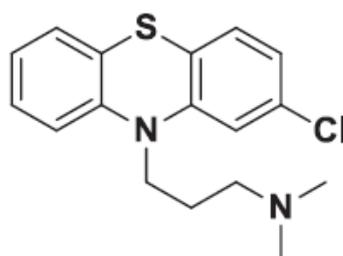
Para exemplificar, pode-se dizer que a oxidação ocorre com adição de oxigênio e/ou perda de hidrogênio da molécula do fármaco (LACHMAN *et al.*, 2001).

A estabilidade de fármacos em condições oxidativas envolve inúmeras precauções durante a fabricação e estocagem. O oxigênio presente em recipientes farmacêuticos deve ser substituído por nitrogênio ou dióxido de carbono. Os íons de metais pesados devem ser evitados, pois catalisam a oxidação (Florence & Attwood, 2003).

3.6 Cloridrato de Clorpromazina

A clorpromazina (2-cloro-10- (3-dimetilaminopropil) fenotiazina), figura 1, foi sintetizada em 1952, e hoje, ainda é considerada um dos derivados fenotiazínicos mais utilizados, devido a sua eficácia para tratamento de transtornos psicóticos. Este fármaco pode ser administrado tanto por via oral como intramuscular e as doses únicas administradas são de 25-100 mg nos casos agudos, e em casos crônicos são utilizadas doses maiores para tratamentos de manutenção (BASELT, 2004).

Figura 1. Estrutura química da Clorpromazina.



Fonte: PALUMBO *et al.* (2016).

O antipsicótico atua como antagonista no receptor da dopamina no intuito de controlar a excitação, agitação e outros distúrbios psicomotores envolvidos em pacientes com transtornos esquizofrênicos. Então, este é utilizado principalmente para reduzir a fase maníaca das condições maníaco-depressivo (SALES, TOMAS, LAVANDEIRA, 2006).

Segundo Baldessarini e Tarazi (2001), a clorpromazina apresenta absorção rápida no trato gastrointestinal e tem a sua biodisponibilidade variável quando passa pelo metabolismo de primeira passagem em casos de administração via oral. Apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (>85%), e por se muito lipossolúvel pode ser distribuída por todo o organismo, atravessando até as barreiras hemato-encefálica e placentária. O seu tempo de meia vida pode variar de 8 a 35 horas.

Com a biotransformação, a clorpromazina resulta na formação de diversos derivados, que atuam farmacologicamente e toxicologicamente (WÓJCIKOWSKI *et al.*, 2010). Quimicamente, o metabolismo converte os produtos hidrofóbicos em hidrofílicos para a excreção. Contudo, em alguns casos, ocorre a produção de metabolitos eletrofílicos que reagem com o DNA, RNA e proteínas, levando a morte celular e toxicidade de alguns órgãos (PEARSON & WIENKERS, 2009). O metabolismo desse fármaco é muito complexo, e pode envolver vias metabólicas com reações de hidroxilação, desalquilação e oxidação (SALES, TOMAS, LAVANDEIRA, 2006).

A clorpromazina pode gerar muitos efeitos colaterais envolvendo o sistema nervoso central, e pode apresentar ainda sintomas relacionados ao Parkinson, sonolência, tonturas e convulsão (MUSKIN, MELLMAN, KORNFELD, 1986). Contudo, alguns estudos demonstram incidência de efeitos colaterais hematológicos (STEIN & INWOOD, 1980; HOLT & NEUROLEPTIC, 1984), que incluem principalmente a trombocitopenia que pode ser agravada e é difícil de ser tratada (SHAWVER & TARNOWSKI, 1960; BALON *et al.*, 1987). No entanto, sabe-se pouco da clorpromazina quando relacionada à causa de trombocitopenia grave e constante (GEORGE & ASTER, 2009). Alguns estudos apontam a associação do fármaco no desenvolvimento de agranulocitose com diminuição da função hematopoiética, porém o mecanismo que determina a produção de plaquetas a partir de

megacariócitos que pode ser afetada ainda é desconhecido (GREESON & RAPHAEL, 2009).

3.7 Fitomenadiona

A Fitomenadiona é um suplemento da vitamina K, na forma sintética lipossolúvel. Esta é solúvel em gordura e é utilizada para o tratamento de coagulopatias causadas principalmente por uso de anticoagulantes que atuam sobre a vitamina K (sintetiza os fatores da coagulação) no organismo, diminuindo os seus níveis (PAPICH, 2016). Pode ser encontrada na forma de comprimidos e injetáveis nas concentrações de 2 ou 10 mg / mL.

A vitamina K tem a função de atuar no sistema enzimático carboxilase-dependente, presente na membrana hepática. Através dela, ocorre a conversão do ácido glutâmico em ácido carboxiglutâmico pelo mecanismo de carboxilação. Atua também na hemostasia primária e secundária ativando os fatores da coagulação (II, VII, IX, X), para formação de tampões de plaquetas e de fibrina. Quando há deficiência de vitamina K há diminuição na reação carboxilação, promovendo proteínas subcarboxiladas, improdutivas de atividade biológica (KUMAR, 2005; WAITZBERG, 2000).

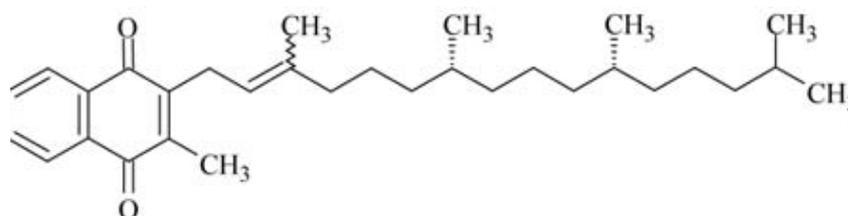
Existem algumas proteínas presentes nos tecidos do organismo que contém resíduos de carboxiglutamato dependentes de vitamina K, sendo: osteocalcina no osso, rins, placenta, pâncreas, vesícula e pulmão, além dos anticoagulantes S e C presentes no plasma (CONWAY, 2005; CONWAY, 2004).

Para se ter uma boa absorção da Fitomenadiona por via oral, a função biliar do pâncreas tem que estar funcionando normalmente, pois parte da vitamina ligada as proteínas só pode ser separada dessas através de ações das enzimas pancreáticas. Após esse processo, a vitamina K será solubilizada pelos sais biliares. Uma parte poderá ser reciclada para ser utilizada pelas células, após a carboxilação proteica, onde o epóxido gerado da vitamina K é reduzido pela ação da redutase, formando a vitamina K reduzida (Furie, Bouchard, Furie, 2016). A vitamina K não utilizada pode ser armazenada por até cerca de 30 dias no tecido adiposo e fígado (Oliveira & González, 2007).

Segundo Papich (2016), reações adversas relacionadas à Fitomenadiona podem ocorrer, se esta for administrada rapidamente por via intravenosa. Podem ocorrer quadros de hipersensibilidade e choques anafiláticos.

A fitomenadiona pode ser utilizada por gestantes, pois não atravessa a placenta. É também usada em recém-nascidos a fim de evitar doenças hemorrágicas neonatais (Reuvers, 2001). Na figura 2 a estrutura química da Fitomenadiona.

Figura 2. Estrutura química da Fitomenadiona.



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010, Ed. 5ª, v. 2).

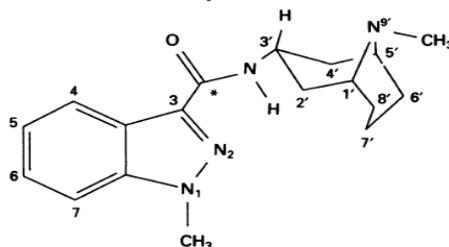
3.8 Granisetrona

A Granisetrona é um medicamento que atua como um inibidor seletivo dos receptores serotoninérgicos (5-HT₃). Ela é utilizada como medicamento antiemético (para alívio de sintomas relacionados a enjoo, náuseas e vômitos) e pacientes com câncer tratados com quimioterapia ou pós-operatórios (MCCLEANE, SUZUKI, DICKENSON, 2003; SOMMER, 2004).

Ao administrar a Granisetrona, esta pode produzir uma série de metabólitos oxidativos, pois é metabolizado pelo sistema de mono-oxigenase do citocromo P450. Quando administrado uma dose oral ou intravenosa, cerca de 10% dessa dose é excretada sem alteração, e o restante sofre metabolização por hidroxilação (principal via da metabolização da Granisetrona) ou N-desmetilação (CLARKE *et al.*, 1994).

Vários estudos estão sendo realizados com a Granisetrona, porém, não foram suficientemente elucidadas reações adversas, efeitos colaterais e interações medicamentosas causadas por esse medicamento, e não há indícios de contra indicações (PAPICH, 2016). Na figura 3 a estrutura química da Granisetrona.

Figura 3. Estrutura química da Granisetrona.



Fonte: BLOOMER *et al.* (1994).

4- Métodos

4.1 Preparação do medicamento

Para obter os resultados do estudo de estabilidade da Granisetrona e da Fitomenadiona, utilizou-se os seus respectivos lotes pilotos de uma indústria farmacêutica. A partir da utilização de placebos e pilotos de bancada feitos pelo desenvolvimento farmacotécnico e analisados e aprovados pelo controle analítico, os lotes pilotos foram produzidos pela produção.

Os métodos para a formulação e análise dos produtos para fazer os pilotos de bancada, foram baseadas nos métodos farmacopeicos (Farmacopeia Brasileira e Farmacopeias Internacionais aceitas pela ANVISA) e o desenvolvimento interno. O desenvolvimento interno usou referências bibliográficas a fim de garantir a eficácia e segurança dos medicamentos.

Os lotes pilotos são realizados para se conseguir o registro de escala industrial pela ANVISA, para poder comercializar o produto. A granisetrona, recentemente (Outubro de 2017) teve o seu registro aprovado para escala industrial, já a fitomenadiona, ainda é aguardada a sua aprovação. Para conseguir a aprovação da ANVISA, os lotes pilotos tem que ter no mínimo o estudo de estabilidade acelerada correspondente a 6 meses concluído. Em dezembro de 2017, o lote da granisetrona, referente à escala industrial foi colocado no estudo de estabilidade acelerada e de longa duração.

A clorpromazina como já é um produto comercializado desde 2010, e o seu registro está vigente até Janeiro de 2020, para o presente trabalho utilizou-se lotes de escala industrial. Os lotes de produtos já comercializados só entram em estabilidade quando se tem alguma alteração, seja na formulação, no método de formular, embalagens ou na troca de fornecedores.

4.2 Preparação para estabilidade

Para colocar um produto no estudo de estabilidade, retiraram-se as amostras de seus lotes no setor produtivo, por meio de uma solicitação com o nome do produto, o identificador do lote, a quantidade de amostras e o tipo de estudo. Quando é realizado o pedido para estabilidade, o nome do produto vem especificado com a concentração do medicamento presente na embalagem primária. No caso, a Fitomenadiona contém 10mg/mL- 1mL, a Clorpromazina contém 5mg/mL-5mL e a

Granisetrona 1mg/mL-3mL em uma ampola. As ampolas das soluções injetáveis dos medicamentos em estudo podem ser visualizadas por meio das figuras 4, 5 e 6.

O tamanho dos lotes dos determinados produtos que entraram no estudo de estabilidade, foram retiradas do setor produtivo uma amostragem dos lotes, a partir de cálculos realizados pelo o desenvolvimento de produto presente na indústria farmacêutica para cada produto. Para a Fitomenadiona 10mg/mL- 1mL, cada lote apresentou o equivalente de 39 Litros, onde foi formulado cerca de 39.000 ampolas, a Clorpromazina 5mg/mL-5mL cada lote apresentou o equivalente de 270 Litros, onde foi formulado cerca de 74.000 ampolas e a Granisetrona 1mg/mL-3mL cada lote apresentou o equivalente de 39 Litros, onde foi formulado cerca de 13.000 ampolas.

Figura 4. Solução injetável da Fitomenadiona.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 5. Solução injetável do Cloridrato de Clorpromazina.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 6. Solução injetável da Granisetrona.



Fonte: Arquivo do autor.

4.3 Testes iniciais do estudo

Os testes iniciais para o estudo de estabilidade foram realizados antes de colocar os produtos em estufa e câmara climática. Neste caso, quem fez a solicitação para a retirada de amostra inicial na produção, foi à própria produção, e os produtos foram encaminhados para o controle físico-químico e microbiológico para a realização dos testes.

Os resultados são comparados e aceitos de acordo com as especificações contidas no desenvolvimento interno, e as edições vigentes da farmacopeia brasileira, americana e mexicana.

4.4 Preparação das colmeias

Foram retiradas da produção 200 ampolas por lote de clorpromazina 5mg/mL- 5mL solução injetável, 230 ampolas por lote de fitomenadiona 10mg/mL- 1mL solução injetável, e 190 ampolas por lote de granisetrona 1mg/mL- 3mL solução injetável. As quantidades foram solicitadas a partir dos testes que serão realizados durante o tempo de estudo.

O estudo de estabilidade Acelerada apresenta a duração de 6 meses, é realizado sob condições forçadas de armazenamento, para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto. Os testes do controle físico-químico e microbiológico são realizados em 3 e em 6 meses de estudo.

O estudo de longa duração apresenta a duração de 24 meses, em condições normais de armazenamento de acordo com as zonas climáticas que o medicamento

esteve presente. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade sob as condições de armazenamento. Os testes do controle físico-químico e microbiológico são realizados nos períodos de 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses.

Como explicado anteriormente, as colmeias foram preparadas a partir dos testes que foram realizados. Para preparar as colmeias dos medicamentos, foi especificado o produto com sua concentração, a data para a retirada da estabilidade, o tempo que permaneceu sob o estudo de estabilidade, e qual o setor (controle físico-químico ou microbiológico) que foi encaminhada. Neste caso, as colmeias de 3, 6, 9, 12, 18 meses em estudo de estabilidade de longa duração e 3 meses em estudo de estabilidade acelerada, apresentam uma menor quantidade de ampolas na preparação da colmeia, já que os testes realizados nestes períodos não são completos, especificado de acordo com a resolução 1, no guia para a realização de estudos de estabilidade. Ainda, esses períodos especificados não apresentam testes para controle microbiológico. Já o período de 6 meses em estudo de estabilidade acelerada e 24 meses em estudo de estabilidade de longa duração, são realizados os testes completos para o controle físico-químico e microbiológico. Todos os testes são realizados de acordo com o desenvolvimento interno e as farmacopeias brasileira, americana e mexicana.

As colmeias para estudo de estabilidade de 3, 6, 9, 12, 18 de longa duração e 3 meses acelerada foram preparadas por lote, e apresentaram 12 ampolas de fitomenadiona 10 mg/mL- 1mL, e 10 ampolas de clorpromazina 5mg/mL- 5mL e granisetrona 1 mg/mL- 3 mL, por colmeia. Já nos períodos de estudo de estabilidade de 6 meses acelerada e 24 meses longa duração são separadas as colmeias que serão encaminhadas para o controle físico-químico e microbiológico. Neste caso, por lote de fitomenadiona 10mg/mL- 1mL foram colocadas 30 ampolas encaminhadas para o controle físico-químico e 45 ampolas encaminhados para o controle microbiológico, por lote de clorpromazina 5mg/mL- 5mL foram colocadas 30 ampolas encaminhadas para o controle físico-químico e 35 ampolas encaminhados para o controle microbiológico, e por lote de granisetrona 1 mg/mL- 3 mL foram colocadas 25 ampolas encaminhadas para o controle físico-químico e 35 ampolas encaminhados para o controle microbiológico. Então, foram preparadas 2 colmeias (uma encaminhada para o controle físico-químico e outra para controle microbiológico) para o estudo acelerada 6 meses, e 2 colmeias (uma encaminhada

para o controle físico-químico e outra para controle microbiológico) para o estudo longa duração 24 meses.

A figura 7 demonstra as colmeias. Utilizou-se o lote de escala industrial da granisetrona 1mg/mL- 3mL como exemplo, quando foi colocada em estabilidade.

Figura 7. Colmeias da solução injetável da Granisetrona.



Fonte: Arquivo do autor

4.5 Armazenamento das colmeias

Após a preparação das colmeias, essas foram armazenadas em estufa com temperatura de 38 °C a 42 °C, com até 25% de umidade em estudo de estabilidade acelerada. E em estudo de estabilidade de longa duração, as colmeias foram colocadas em câmara climática com a temperatura de 28 °C a 32 °C, com até 75% de umidade. As temperaturas e as umidades presentes nos equipamentos foram preconizadas de acordo com a ANVISA.

4.6 Retirada da estabilidade

Após o período especificado anteriormente, que os produtos estiveram presentes no estudo de estabilidade em câmara climática e estufa, foram retirados dos equipamentos, e foram devidamente protocolados e encaminhados para o controle físico-químico e microbiológico.

4.7 Testes realizados

Os testes realizados na clorpromazina 5mg/mL- 5mL durante o período de 3, 6, 9, 12, 18 meses estudo de estabilidade de longa duração e 3 meses estudo de estabilidade acelerada são realizados os testes para aspecto, claridade, pH,

doseamento e limite de sulfóxido de clorpromazina. Para o período 6 meses de estudo de estabilidade acelerada e 24 meses de estudo de estabilidade de longa duração são realizados os testes de aspecto, claridade, pH, doseamento, limite de sulfóxido de clorpromazina, identificação, volume, uniformidade de doses unitárias, hermeticidade, esterilidade, material particulado e limite de endotoxina bacteriana.

Os testes realizados no lote piloto de fitomenadiona 10mg/mL- 1mL durante o período de 3, 6, 9, 12, 18 meses estudo de estabilidade de longa duração e 3 meses estudo de estabilidade acelerada são realizados os testes para aspecto, pH e doseamento. Para o período 6 meses de estudo de estabilidade acelerada e 24 meses de estudo de estabilidade de longa duração são realizados os testes de aspecto, pH, doseamento, identificação, volume, uniformidade de doses unitárias, hermeticidade, esterilidade, material particulado e limite de endotoxina bacteriana.

Os testes realizados no lote piloto da granisetrona durante o período de 3, 6, 9, 12, 18 meses estudo de estabilidade de longa duração e 3 meses estudo de estabilidade acelerada são realizados os testes para aspecto, claridade, pH, doseamento e compostos relacionados. Para o período 6 meses de estudo de estabilidade acelerada e 24 meses de estudo de estabilidade de longa duração são realizados os testes de aspecto, claridade, pH, doseamento, compostos relacionados, identificação, volume, uniformidade de doses unitárias, hermeticidade, esterilidade, material particulado e limite de endotoxina bacteriana.

4.8 Testes realizados no estudo de estabilidade da Clorpromazina

4.8.1 Aspecto

Com esse teste, observou-se através da aparência visual a amostra presente para análise, se houve a formação de precipitados na solução injetável.

4.8.2 Claridade

Esse teste visual realizado tem a finalidade em demonstrar que a amostra apresentou-se límpida, sem a presença de partículas. Colocou-se a amostra contra uma luz forte a fim de observar a presença de partículas.

4.8.3 Doseamento da Clorpromazina

Para o doseamento do produto acabado foram preparados solução padrão e amostra. Para o preparo da solução padrão utilizou-se 4mg de cloridrato de clorpromazina, esse foi dissolvido em 5 mL de ácido clorídrico 0,1M, verteu-se para

um balão volumétrico de 10 mL e completou o volume com ácido clorídrico 0,1M. Retirou-se 1 mL dessa solução e transferiu para um balão de 50 mL e completou com ácido clorídrico 1M e homogeneizou.

Para o preparo da amostra, pegou-se 20 mL da solução e verteu-se em um balão volumétrico de 500 mL, completou o volume com ácido clorídrico 0,1M. Desse balão, pipetou 10 mL de solução e colocou em um funil de separação junto com 20 mL de água destilada e 1 mL de hidróxido de amônio 6M. Pegou-se uma proveta e mediu-se 25 mL de éter etílico e adicionou-o nesse funil de separação para separar a fase orgânica da aquosa. A fase aquosa foi transferida para outro funil de separação e lavada por mais três vezes com éter etílico. Pegou-se a fase aquosa e descartou-se o restante. A fase orgânica foi lavada com 4 porções de 25 mL de ácido clorídrico 0,1M, pegou-se a fase aquosa. A fase aquosa foi colada em um balão de 250 mL e completada com volume de ácido clorídrico 0,1M.

Mediu-se a absorvância da solução padrão e amostra nos comprimentos de onda 254 nm e 277 nm. Utilizou-se ácido clorídrico como branco.

Calculou-se a quantidade de clorpromazina através da fórmula:

$$\text{mg/mL} = \frac{12,5 \times 8 \times (\text{Am}_{254} - \text{Am}_{277})}{20 \times (\text{Ap}_{254} - \text{Ap}_{277})} \times \frac{318,86}{355,33}$$

Am₂₅₄ e Am₂₇₇- Absorvância amostra.

20 - Volume da amostra utilizada.

Ap₂₅₄ e Ap₂₇₇- Absorvância do padrão.

O doseamento para analisar amostra em estabilidade foi preparado tampão fosfato de potássio monobásico anidro 0,01M.

A fase móvel foi preparada a partir do tampão fosfato potássio monobásico anidro de acordo com o desenvolvimento interno da empresa.

Preparou-se a solução padrão de cloridrato de clorpromazina e a solução amostra de acordo com o desenvolvimento interno da empresa.

Pegou-se 10 µL do padrão e injetou na cromatografia líquida de alta eficiência, esperou a leitura. Pegou-se 10 µL da solução amostra e injetou na cromatografia líquida de alta eficiência e realizou-se a leitura. Registrou-se o cromatograma e determinou-se as áreas dos picos.

O teor presente na amostra foi calculado através da fórmula:

$$\text{Teor \%} = \frac{\text{AAm} \times \text{PPa} \times \text{TPa} \times \text{FPa}}{\text{APa} \times \text{CAm} \times \text{FAM}} \times 100$$

AAm- Área do pico de clorpromazina, presente na solução amostra.

APa- Média das áreas do pico de clorpromazina, na solução padrão.

CAm- Concentração nominal da amostra mg/mL.

FPA- Fator de diluição solução padrão.

FAm- Fator diluição da solução amostra.

PPa- Peso do cloridrato de clorpromazina padrão, em mg.

TPa- Teor de clorpromazina padrão, em decimal.

4.8.4 Identificação da clorpromazina

• Identificação A

Preparou-se a fase móvel com 15 mL de acetato de etila e 10 mL de hidróxido de amônia e homogeneizou. Dessa pegou-se 10 mL e transferiu para outro béquer e adicionou 10 mL de éter etílico e colocou na cuba.

No preparo da solução padrão, pegou 25 mg de cloridrato de clorpromazina e dissolveu em 10 mL de solução de metanol e água (9:1).

No preparo da amostra, pipetou-se 4 mL de amostra que foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL, e o volume foi completado com metanol.

Utilizou-se cromatografia em gel para identificação A. Colocou-se cerca de 5 µL de solução padrão e amostra separadamente na placa cromatográfica. Colocou na cuba e aguardou a eluição. Após esse procedimento, esperou a placa secar e observou na luz UV as manchas obtidas em curto comprimento de onda. Foi calculado o Rf.

• Identificação B

Pipetou-se 10 mL de amostra e transferiu para um tubo de Nessler. Adicionou-se 0,5 mL de nitrato de prata e deixou em repouso por 5 minutos, e observou-se a formação de precipitado branco.

Adicionou-se 0,2 mL de ácido nítrico e observou a formação de precipitado insolúvel.

Adicionou-se 1 mL de hidróxido de amônio 6M e observou a solubilização do precipitado.

4.8.5 Limite de Sulfóxido

Para verificar o limite de sulfóxido foi utilizada baixa luminosidade a fim de proteger a solução da exposição de luz.

No preparo da fase móvel, realizou-se o mesmo procedimento especificado no item 4.8.4 identificação A.

No preparo da solução amostra, utilizou-se 4 mL de amostra que foi preparada na identificação A, verteu-se em um balão volumétrico de 10 mL, e completou o volume com metanol.

No preparo da solução padrão, utilizou-se 2 mL de padrão que foi preparada na identificação A, verteu-se em um balão volumétrico de 100 mL, e completou o volume com metanol.

Utilizou-se cromatografia em gel para limite de Sulfóxido de clorpromazina. Colocou-se cerca de 10 µL de solução padrão e amostra separadamente na placa cromatográfica. Colocou na cuba e aguardou a eluição. Após esse procedimento, esperou a placa secar e observou na luz UV as manchas obtidas em curto comprimento de onda.

4.8.6 Endotoxina bacteriana

O teste de endotoxina bacteriana tem a finalidade em quantificar ou detectar endotoxinas de bactérias gram negativas presentes em amostras para qual o teste é preconizado.

- Reagente LAL

O reagente LAL (lisado de amebócitos de *Limulus*) contém lisado preparado a partir de amebócitos circulantes do *Limulus polyphemus*. Antes de seu uso, foi reconstituído com tampão pyrogen-5000 LAL e foi agitado vigorosamente, sua estabilidade tem a duração de 8 horas quando armazenado a temperatura de 2°C a 8°C.

- Preparação da endotoxina padrão

O padrão de endotoxina apresenta potência definida de 250 a 750 EU (unidades de endotoxina) liofilizada. Utilizou endotoxina de *E.coli* 055:B5. Reconstituiu o frasco com água reagente LAL (livre de pirogênio), especificado no kit, e agitou em vórtex por 20 minutos. A endotoxina liofilizada foi armazenada entre 2°C a 8°C por até 14 dias.

- Água apirogênica

Utilizou-se para reidratar a endotoxina de *E.coli* e para as diluições de endoxina e amostras. A água apirogênica também foi utilizada como branco.

- Preparação da amostra

Preparou-se a solução de amostra em duplicata, dissolvendo-a em água reagente LAL. Ajustou-se o pH da solução da amostra em pH de 6 a 8. Preparou-se também em duplicata a amostra dissolvida em água reagente LAL mais 0,1 EU/mL de endotoxina de *E.coli* 055:B5.

- Determinação da máxima diluição válida (MDV)

A MDV é a máxima diluição permitida da amostra em análise onde o limite de endotoxina pode ser determinado. Utilizou-se no máximo 0,125 UE/mg em solução injetável.

A fórmula para calcular a máxima diluição válida (MDV) foi utilizada:

$$MDV = \frac{\text{limite de endotoxina}}{\lambda}$$

em que:

λ = é a sensibilidade rotulada do reagente de LAL

- Critérios para a curva padrão

Preparou-se uma curva padrão a partir da solução padrão de 100 EU/mL, essa foi agitada por 20 minutos. Após, realizou-se as diluições seriadas obtendo as concentrações de 10 EU/mL, 1 EU/mL, 0,1 EU/mL, 0,01 EU/mL, especificado de acordo com o quadro 1.

Quadro 1. Concentração de Endotoxina Bacteriana.

Concentração de Endotoxina (EU/mL)	Volume de água reagente LAL (µL)	Volume de solução de endotoxina adicionada à água reagente LAL.
10	900	100 µL em solução de 100 EU/mL.
1	900	100 µL em solução de 10 EU/mL.
0,1	900	100 µL em solução de 1 EU/mL.
0,01	900	100 µL em solução de 0,1 EU/mL.

- Teste para fatores de interferência para as técnicas

Calculou-se a média de recuperação da endotoxina, utilizando a média da amostra sem a concentração de endotoxina subtraída pela média da amostra com endotoxina. A solução teste é considerada livre de interferentes se a medida da

concentração de endotoxina adicionada à amostra estiver na faixa de 50 a 200% de recuperação, após subtração de qualquer endotoxina detectada na solução sem adição de endotoxina.

- Procedimento

- Cálculos para técnica turbidimétrica

- Calculou a concentração de endotoxina para cada duplicata da solução padrão, usando a curva padrão gerada pela série de controle positivo. Calculou-se a amostra sem a presença endotoxina de *E.coli*.

- O teste somente é válido se os três requisitos abaixo forem encontrados:

- O resultado obtido com o branco não deve exceder a requerida descrição do lisado empregado.

- O resultado obtido com a série de controle positivo tem que estar de acordo com os requerimentos para validação definidos nos critérios para curva padrão.

- A recuperação de endotoxina, encontrada no teste para fatores de interferência tem que estar dentro da faixa de 50 a 200%.

4.8.7 Teste de esterilidade

- As amostras devem apresentar isentas de microrganismos viáveis.

- Os meios de cultura utilizados foram o Meio líquido de tioglicolato (usado incubado para cultura de bactérias anaeróbicas), após o teste, foi mantido em uma temperatura de 32,5 a 35°C e o Caldo de caseína (usado para a cultura de leveduras, fungos e bactérias aeróbicas) incubado após o teste a uma temperatura de 22,5 a 25°C. Ambos permaneceram incubados por 14 dias. Para estar de acordo o meio não deve apresentar crescimento de bactérias, não podendo ocorrer turvação do meio líquido.

- Capacidade nutritiva do meio

- Inoculou-se, separadamente, em duplicata, tubos de cada meio com volume de inóculo contendo não mais que 100 UFC (unidades formadoras de colônia) e incubou conforme as condições especificadas para cada meio. O teste de promoção de crescimento é considerado válido se houver evidência de crescimento microbiano, visualizado pela turvação após 3 dias de incubação dos meios inoculados com bactérias e após 5 dias de incubação dos meios inoculados com fungos.

- Preparo da amostra

Foi efetuado assepsia das superfícies externas das ampolas, mergulhou as ampolas em solução de álcool 70% iodado por 30 minutos. A quantidade utilizada foi de 20 unidades para clorpromazina 5mg/mL- 5mL. Dividiu-se a quantidade de amostra em duas porções para os meios que foram utilizados. As quantidades de amostras utilizadas estão especificadas no quadro 2.

Transferiu-se o volume das amostras para a membrana de 0,45 µm e filtrou, após esse procedimento pegou a membrana com o auxílio de uma pinça estéril, e a transferiu para um tubo contendo caldo tioglicolato. O mesmo procedimento foi realizado para o tubo contendo caldo de caseína-soja, ambos foram incubados por 14 dias.

Quadro 2. Quantidade mínima de ampolas- fracos x volume declarado.

Apresentações	Quantidade Amostra
Ampolas de 1 mL	40 unidades
Ampolas de 2 mL	20 unidades
Ampolas de 2,5 mL	20 unidades
Ampolas de 3 mL	20 unidades
Ampolas de 4 mL	20 unidades
Ampolas de 5 mL	20 unidades
Ampolas de 20 mL	20 unidades

- Método de filtração em membrana

Utilizou-se membranas filtrantes com porosidade nominal não superior a 0,45 µm. O dispositivo de filtração possibilitou a remoção asséptica da membrana para sua transferência ao meio de cultura.

O Controle negativo foi realizado apenas com 100 mL de fluido estéril de lavagem, procedeu-se da mesma forma que o preparo da amostra.

4.8.8 Determinação de volume

Os recipientes para clorpromazina 5mg/mL solução injetável foram preenchidos com 5 mL cada um. A determinação do volume é realizada de acordo com o volume declarado presente nas unidades, especificado no quadro 3.

Quadro 3. Número de unidades utilizadas a partir do volume declarado.

Volume Declarado (mL)	Unidades Testadas
1,0	12 unidades
2,0	12 unidades
2,5	12 unidades
3,0	12 unidades
4,0	10 unidades
5,0	10 unidades
6,0	10 unidades

De acordo com a farmacopeia Americana, os excessos mínimos de volume recomendados estão especificados no quadro 4.

Quadro 4 – Excesso de volume recomendado para produtos líquidos injetáveis.

Volume declarado (mL)	Excesso mínimo de volume recomendado (mL)
1,0	0,10
2,0	0,15
3,0	0,20

De acordo com a Farmacopeia Americana, foram testadas 10 unidades. Foi removido o conteúdo total de cada unidade com auxílio de uma seringa de capacidade que não excedeu 3 vezes o volume a ser medido, a agulha apresentou número 21 com não menos que 2,5 cm de comprimento.

Eliminou-se as bolhas existentes na agulha e na seringa e transferiu o conteúdo para uma proveta seca calibrada de capacidade que não excedeu 2,5 vezes o volume a ser medido.

Quando o conteúdo analisado para cada recipiente é igual ou inferior a 2 mL, foi reunido os conteúdos dos recipientes para obter o volume necessário para a medição. Neste caso, a soma dos conteúdos reunidos não pode ser inferior à soma dos volumes declarados.

O volume da proveta e seringa utilizada está especificado no quadro 5.

Quadro 5. Proveta e seringa utilizada a partir do volume declarado.

Volume declarado (mL)	Proveta e seringa utilizada
1,0	Proveta de 2 mL e seringa 3 mL.
3,0 e 4,0	Proveta e seringa de 5 mL.
5,0 e 6,0	Proveta e seringa de 10 mL.

4.8.9 Determinação do pH

Antes de realizar as leituras da solução amostra, o peagâmetro foi calibrado adequadamente, com sensibilidade em torno de 98% a 100%. Após, o eletrodo foi retirado da solução de KCl e lavado com água para injetáveis para medir a solução amostra. De acordo com a farmacopeia Americana, foram realizadas três leituras da amostra, pois pode se determinar valores variáveis. Os valores encontrados não variaram mais que 0,05 nas três leituras. Para melhor precisão, foi necessário que a água de lavagem não varia-se de 2°C entre si. As soluções mantiveram a mesma temperatura por 30 minutos antes do início do teste.

4.8.10 Uniformidade de doses unitárias

O teste permitiu avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificou se esta quantidade é uniforme nas unidades que foram testadas.

No caso de líquidos para soluções injetáveis foi pesada, individualmente, uma quantidade de líquido removida de 10 recipientes. Foi estimada a quantidade de componente ativo em cada recipiente com o doseamento e do peso do conteúdo removido dos recipientes individuais. Após, foi calculado o valor de aceitação.

Para se calcular o valor de aceitação primeiro foi necessário avaliar a quantidade gasta em cada recipiente, no caso, de acordo com a Farmacopeia Brasileira quinta edição, o produto cumpre o teste de uniformidade e doses unitárias se o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não for maior que L1 (quadro 7). Se o valor de Aceitação for maior que L1, serão testados mais 20 unidades e depois será calculado 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 for maior que L2 (quadro 7) e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual não pode ser menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$.

Os cálculos foram realizados de acordo com o quadro 6 e 7, demonstrados abaixo. O símbolo T corresponde a media do doseamento realizado para o produto.

Quadro 6. Calculo para Uniformidade de doses Unitárias.

Variável	Definição	Condição	Valores
\bar{X}	Média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
N	Número de unidades testadas		
K	Constante de aceitabilidade	Se n = 10, então k = Se n = 30, então k =	2,4 2,0
S	Desvio padrão da amostra		
M a ser utilizado Quando $T \leq 101,5$	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então: Se $\bar{X} < 98,5\%$, então: Se $\bar{X} > 101,5\%$, então:	$M=X$ (VA=ks) $M=98,5\%$ (VA= $98,5-\bar{X}+ks$) $M=101,5\%$ (VA= $\bar{X}-101,5+ks$)
M a ser utilizado Quando $T > 101,5$	Valor de referência	Se $98,5 \leq \bar{X} \leq T$, então: Se $\bar{X} < 98,5\%$, então: Se $\bar{X} > T$, então:	$M=\bar{X}$ (VA=ks) $M=98,5\%$ (VA= $98,5-\bar{X}+ks$) $M=T$ (VA= $\bar{X}-T+ks$)

Quadro 7. Valor de Aceitação para Uniformidade de Doses Unitárias

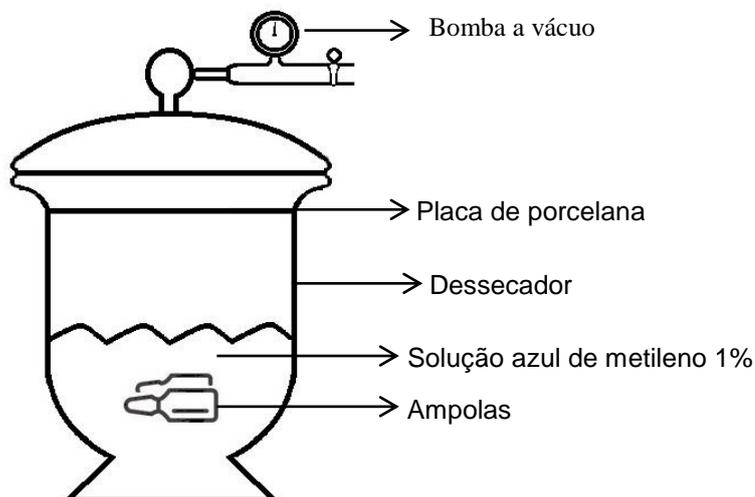
Valor de Aceitação			
L1	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		L1 = 15,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
L2	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M utilizado nos cálculos do valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$	L2 = 25,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual

4.8.11 Hemerticidade

De acordo com a Farmacopeia Mexicana, foram utilizadas 20 ampolas para a realização do teste de hemerticidade. Pegaram-se as ampolas e as colocou em um dessecador imersas em solução azul de metileno 1% p/v. Foi colocada uma placa de porcelana sobre a solução para garantir que as amostras permaneçam submersas ao liquido. O dessecador foi fechado e acoplou-se uma bomba a vácuo sob pressão 0,3 Kgf (200 mmHg) por 5 minutos. Após, retornou a pressão normal aguardando 10 minutos. As amostras foram secas, e analisou visualmente o fundo de cada ampola,

comparando-as com as amostras que não foram submetidas ao teste. Abaixo, na figura 8 a demonstração de como foi realizado o teste de hemerticidade.

Figura 8. Teste de Hemerticidade.



Fonte: Arquivo do autor

Para ampola incolor, verifica-se se se houve alteração da cor na solução no próprio recipiente. Para ampola âmbar, verifica-se se houve alteração na cor, a solução é transferida para um béquer limpo.

4.8.12 Material Particulado

- Preparação da água isenta de partículas

Para o preparo da água isenta de partículas, utilizou-se um aparelho de fluxo laminar e membrana de porosidade 0,22 μm . Despejou a água purificada sob a membrana e filtrou, recolheu a água e a verteu em um frasco limpo para ser utilizada no teste da amostra e teste ambiente.

- Teste Ambiente (adequação do sistema de filtração)

Pegou-se 50 mL de água isenta de partículas e filtrou em membrana 0,8 μm , aguardou a secagem da membrana sob uma placa e petri, pegou a membrana e levou-a para o microscópio metalográfico e registrou a contagem obtida. O permitido é no máximo 20 partículas de 10 μm e 5 partículas de 25 μm .

- Realização do teste

Os frascos da amostra analisada foram enxaguados com água purificada, e agitados por inversão, por no mínimo 25 vezes. Após esse procedimento, as amostras foram abertas com cuidado para minimizar a geração de partículas e foram

despejadas sob a membrana de 0,8 µm. Caso o conteúdo a ser analisado estiver sob ampola (como a clorpromazina 5mg/mL- 5mL) é necessário uma seringa para auxiliar a retirada da amostra. A amostra foi devidamente filtrada, e a membrana utilizada foi transferida para uma placa de petri para secar, depois foi levada para análise microscópica. Utilizou-se uma objetiva com aumento de 100 x e foi realizada uma varredura da esquerda para direita a fim de contar as partículas de 25 µm e 10 µm presentes.

A quantidade de unidades de amostra que foi utilizada para o procedimento do teste está especificado nos quadros 8 e 9. Caso a quantidade de amostra presente nas ampolas não alcance a quantidade volume mínimo de 25 mL, deve-se se proceder de acordo com a tabela 9.

Quadro 8. Plano de amostragem.

Tamanho do lote (unidades)	Amostra analisadas (unidades)
2 a 50	2
51 a 500	3
501 a 35.000	5
Acima de 35.001	8

Quadro 9. Quantidade de volume aceito.

Quantidade de volume declarado em ampola	Quantidade de unidades a ser utilizada
Ampola de 1 mL	25 unidades
Ampola de 2 mL	13 unidades
Ampola de 2,5 mL	10 unidades
Ampola de 3 mL	9 unidades

Calculou-se a quantidade de partículas contadas através da formula:

$$\frac{P}{n}$$

P- Total de partículas.

n- numero de amostras testadas.

O critério de aceitação esta especificada de acordo com o quadro 10. A quantidade descrita é a máxima permitida de acordo com o tamanho da partícula.

Quadro 10. Contagem total de partículas.

Amostra	Especificação	
	≥ 10 µm	≥ 25 µm
Volume ≤ 100 mL	$\frac{3000}{\text{Ampola}}$	$\frac{300}{\text{Ampola}}$
Volume > 100 mL	$\frac{12}{\text{mL}}$	$\frac{2}{\text{mL}}$

4.9 Testes realizados no estudo de estabilidade da Fitomenadiona

4.9.1 Doseamento da Fitomenadiona

Preparou-se a fase móvel com 950 mL de álcool absoluto e 5 mL de água para injetáveis, e homogeneizou.

Preparou-se a solução padrão. Pesou-se 10 mg de fitomenadiona e verteu-se para um balão volumétrico de 10 mL, nele acrescentou 5 mL de fase móvel para dissolver, e completou o volume. Dessa fase móvel pegou 1000 µL e transferiu para outro balão de 10 mL e completou o volume com a fase móvel. Filtrou a solução com membrana de 0,45 µm.

Preparou-se a solução da amostra. Pegou 1000 µL da solução injetável de fitomenadiona 2mg/ mL e transferiu para uma balão volumétrico de 10 mL, nele acrescentou 5 mL de fase móvel para dissolver, e completou o volume. Dessa fase móvel pegou 1000 µL, transferiu para outro balão de 10 mL e completou o volume com a fase móvel. Filtrou a solução com membrana de 0,45 µm.

Pegou-se 10 µL do padrão e injetou na cromatografia líquida de alta eficiência, esperou a leitura. Pegou-se 10 µL da solução amostra e injetou na cromatografia líquida de alta eficiência e realizou-se a leitura. Registrou-se o cromatograma e determinou as áreas dos picos.

O teor presente na amostra foi calculado através da fórmula:

$$\text{Teor \%} = \frac{A_{Am} \times PPa \times TPa \times FPa}{APa \times CAm \times FAm} \times 100$$

A_{Am}- Área do pico de fitomenadiona, presente na solução amostra.

A_{Pa}- Média das áreas do pico de fitomenadiona, na solução padrão.

C_{Am}- Concentração nominal de fitomenadiona solução injetável.

F_{Pa}- Fator de diluição solução padrão.

F_{Am}- Fator diluição da solução amostra.

P_{Pa}- Peso da fitomenadiona padrão, em mg.

T_{Pa}- Teor de fitomenadiona padrão, em decimal.

4.9.2 Identificação da Fitomenadiona

Verificou-se o tempo de retenção do pico principal obtido na cromatografia líquida de alta eficiência da solução amostra, e esse foi comparada com o pico principal da solução padrão, no teste de doseamento. O pico principal da solução da amostra tem que corresponder ao pico principal da solução padrão.

4.9.3 Demais Testes realizados

Os outros testes realizados para a Fitomenadiona 2mg/mL-1mL, foram realizados de acordo com as especificações no item 4.8, testes realizados no estudo de estabilidade da clorpromazina, e nos seus respectivos sub-itens.

4.10 Testes realizados para estudo de estabilidade da Granisetrona

4.10.1 Doseamento da Granisetrona

- Método A

Foi preparada uma solução tampão de acetato de amônia e utilizou-a para preparar a fase móvel. Foi preparada uma solução padrão e solução amostra e levou-as para o sistema cromatográfico de HPLC, e após esse procedimento foi calculado o teor.

- Método B

Preparou-se uma solução tampão pH 2,0 e utilizou-a na fase móvel. Para o seu preparo, pesou-se 15,6 gramas de fosfato de sódio monobásico dihidratado e dissolveu em 900 mL de água ultrapura. Quando necessário, o pH deve ser ajustado para 2 com auxílio do ácido fosfórico. Transferiu-se a solução para um balão de 1000 mL e completou o volume.

Para o preparo da fase móvel, utilizou 750 mL da solução tampão pH 2,0, 240 mL de metanol, 11 mL de tetrahidrofurano, transferiu-os para um béquer, homogeneizou e filtrou em membrana 0,45 µm.

Uma solução de adequação do sistema foi preparada, pesou-se 2mg de cloridrato de granisetrona padrão, 2 mg dos compostos relacionados de granisetrona B, C e D, e colocou em um balão volumétrico de 20 mL. No mesmo balão adicionou 5 mL de metanol e água ultrapura (75:25), agitou em ultrassom e completou o volume. Dessa solução, retirou 100 µL e transferiu para um balão volumétrico de 10 mL que foi completado com água ultrapura.

Para o preparo da solução padrão, pesou-se 11 mg de granisetrona e transferiu para um balão de 100 mL e completou o volume com água ultrapura, devidamente homogeneizou e filtrou.

Para o preparo da solução amostra, pipetou-se 1 mL de amostra transferiu para um balão de 10 mL e completou o volume com diluente.

Pegou-se 15 µL do padrão e injetou na cromatografia líquida de alta eficiência, e esperou a leitura. Pegou-se 15 µL da solução amostra e injetou na cromatografia líquida de alta eficiência e realizou-se a leitura. Registrou-se o cromatograma e determinou as áreas dos picos.

O teor presente na amostra foi calculado através da fórmula:

$$\text{Teor } \% = \frac{A_{Am} \times PPa \times TPa \times FPa}{APa \times CAm \times FAm} \times \frac{312,41}{348,87} \times 100$$

A_{Am}- Área do pico, presente na solução amostra.

A_{Pa}- Média das áreas do pico, solução padrão.

C_{Am}- Concentração nominal da amostra em mg/mL.

F_{Pa}- Fator de diluição solução padrão.

F_{Am}- Fator diluição da solução amostra.

P_{Pa}- Peso padrão, em mg.

T_{Pa}- Teor padrão, em decimal.

312,41- Peso molecular da granisetrona.

348,87- Peso molecular do cloridrato de granisetrona.

4.10.2 Identificação da Granisetrona

- Identificação A

Para o preparo da fase móvel, mediu-se em uma proveta 60 mL de cloreto de metileno, 40 mL de metanol, 5 mL de água ultrapura, 2 mL de hidróxido de amônio e transferiu para uma cuba cromatográfica.

Para o preparo da solução padrão, pesou-se 11 mg de granisetrona e transferiu para um balão de 10 mL e completou com água ultrapura.

A solução amostra foi utilizada sem diluição.

A cromatografia em gel foi utilizada na identificação A. Acrescentou cerca de 5 µL de solução padrão e amostra separadamente na placa cromatográfica. Colocou-se na cuba e aguardou-se a eluição. Após esse procedimento, aguardou-se

a placa secar e observou-a na luz UV as manchas obtidas em curto comprimento de onda. Calculou o Rf.

- Identificação B

Nos tempos de retenção foi verificado os picos principais obtidos com a solução amostra e solução padrão no teste de doseamento. O pico principal da solução da amostra correspondeu ao pico principal da solução padrão.

4.10.3 Compostos relacionados

Para se obter os compostos relacionados, o preparo para o teste foi de acordo com o preparo do doseamento, método B, especificado no subitem 4.10.1, porém, utilizou-se a amostra sem diluição para esse teste. Os cálculos foram realizados de acordo com o doseamento, método B, especificado no subitem 4.10.1.

Para esse teste é esperado obter no máximo 0,7% de granisetrona composto relacionado C, 1,3% de impurezas totais conhecidas e 0,5% de impurezas individuais não especificadas.

4.10.4 Demais testes realizados

Os outros testes realizados para a Granisetrona 1mg/mL-3mL, foram realizados de acordo com as especificações no item 4.8, testes realizados no estudo de estabilidade da clorpromazina, e nos seus respectivos subitens.

5- Resultados e Discussão

As tabelas presentes nos subitens 5.1, 5.2 e 5.3, os testes descritos realizados, e as especificações para cada teste realizado, foram baseados de acordo com o desenvolvimento interno e as farmacopeias internacionais Americana e Mexicana.

Os testes obtidos com o desenvolvimento interno foram feitos a partir de outros estudos com referências bibliográficas aprovadas pela ANVISA. Geralmente, o desenvolvimento interno utiliza os mesmos testes que são realizados nos medicamentos de referência.

Segundo a Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005 da ANVISA, para determinar os períodos que se realizaram os testes, os testes especificados para cada período, e o tempo de duração para o estudo de estabilidade, sendo eles,

acelerada e de longa duração, utilizou-se o guia para a realização de estudos de estabilidade.

Para todos os estudos de estabilidade para os produtos analisados, o teste de hemerticidade e uniformidade de doses unitárias foram realizados apenas no período inicial, pois, de acordo com a resolução 1 de 2005, no guia para a realização do estudo de estabilidade, esses testes não aparecem descritos, então, foram realizados para produtos acabados ao qual são exigidos, assim, foram acrescentados como resultados iniciais para o estudo de estabilidade.

5.1 Resultados referentes à clorpromazina

Os resultados referentes à clorpromazina 5mg/mL- 5mL foram obtidos a partir de 3 lotes retirados da produção industrial. Esses lotes foram colocados no estudo de estabilidade em períodos diferentes, exemplificados de acordo com os quadros 11, 12, 13, 14, 15 e 16. Os resultados referentes ao estudo de estabilidade acelerada dos lotes em estudo, estão descritos nos quadros 11, 13, e 15. O estudo de estabilidade acelerada teve a sua finalização para os lotes que entraram em estabilidade. Já os resultados do estudo de estabilidade de longa duração, estão descritos nos quadros 12, 14 e 16 dos lotes em estudo. Esses, ainda não foram finalizados para nenhum dos lotes em estabilidade.

Os quadros foram sequenciadas de acordo com o estudo de estabilidade acelerada e de longa duração referente ao primeiro lote que entrou em estabilidade, e assim sucessivamente.

Os 3 lotes que foram utilizados para os estudo, cada um desses lotes, corresponderam ao tamanho equivalente a 370 litros (74.000 ampolas), logo, pegou-se desses lotes apenas uma pequena quantidade de ampolas (200 unidades), como descrito na parte da metodologia, no subitem 4.4 preparação das colmeias.

Quadro 11. Estabilidade acelerada do primeiro lote de Clorpromazina.

Testes	Especificações	Inicial 02/2016	3 meses 05/2016	6 meses 08/2016
Aspecto ¹	Solução límpida e incolor.	De acordo	De acordo	De acordo
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação ²	A. O valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução amostra corresponde ao valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	*	De acordo
	B. Solução contendo íons cloreto em contato com nitrato de prata SR, produzem um precipitado branco, que é insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6N.	De acordo	*	De acordo
pH ²	3,4 a 5,4	De acordo	De acordo	De acordo
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	De acordo
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*
Limite de sulfóxido ²	Qualquer mancha secundária obtida na eluição da solução teste não é maior nem mais intensa que a mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	De acordo	De acordo
Doseamento ²	95,0% a 105,0%.	De acordo	De acordo	De acordo
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	De acordo
Endotoxina bacteriana ²	<6,9 UE/mg de cloridrato de clorpromazina.	De acordo	*	De acordo
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	De acordo

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução n^o 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).
Método de referência:
(1) Desenvolvimento Interno.
(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 12. Estabilidade de longa duração do primeiro lote de Clorpromazina.

Testes	Especificações	Inicial 02/16	3 meses 05/16	6 meses 08/16	9 meses 11/16	12 meses 02/17	18 meses 08/17	24 meses 02/18
Aspecto ¹	Solução límpida e incolor.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**
Identificação ²	A.O valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução amostra corresponde ao valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	*	*	*	*	*	**
	B. Solução contendo íons cloreto em contato com nitrato de prata SR, produzem um precipitado branco, que é insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6N.	De acordo	*	*	*	*	*	**
pH ²	3,4 a 5,4	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	*	*	*	*	**
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*	*	*	*	**
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*	*	*	*	**
Limite de sulfóxido ²	Qualquer mancha secundária obtida na eluição da solução teste não é maior nem mais intensa que a mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**
Doseamento ²	95,0% a 105,0%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	*	*	*	*	**
Endotoxina bacteriana ²	<6,9 UE/mg de cloridrato de clorpromazina.	De acordo	*	*	*	*	*	**
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	*	*	*	*	**

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução n^o 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).

**Testes que serão realizados de acordo com o período.

Método de referência:

- (1) Desenvolvimento Interno.
- (2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
- (3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 13. Estabilidade acelerada do segundo lote de Clorpromazina.

Testes	Especificações	Inicial 08/2016	3 meses 11/2016	6 meses 02/2017
Aspecto ¹	Solução límpida e incolor.	De acordo	De acordo	De acordo
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação ²	A. O valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução amostra corresponde ao valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	*	De acordo
	B. Solução contendo íons cloreto em contato com nitrato de prata SR, produzem um precipitado branco, que é insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6N.	De acordo	*	De acordo
pH ²	3,4 a 5,4	De acordo	De acordo	De acordo
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	De acordo
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*
Limite de sulfóxido ²	Qualquer mancha secundária obtida na eluição da solução teste não é maior nem mais intensa que a mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	De acordo	De acordo
Doseamento ²	95,0% a 105,0%.	De acordo	De acordo	De acordo
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	De acordo
Endotoxina bacteriana ²	<6,9 UE/mg de cloridrato de clorpromazina.	De acordo	*	De acordo
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	De acordo

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).
Método de referência:
(1) Desenvolvimento Interno.
(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 14. Estabilidade de longa duração do segundo lote de Clorpromazina.

Testes	Especificações	Inicial 08/16	3 meses 11/16	6 meses 02/17	9 meses 05/17	12 meses 08/17	18 meses 02/18	24 meses 08/18
Aspecto ¹	Solução límpida e incolor.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Identificação ²	A.O valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução amostra corresponde ao valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	*	*	*	*	**	**
	B. Solução contendo íons cloreto em contato com nitrato de prata SR, produzem um precipitado branco, que é insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6N.	De acordo	*	*	*	*	**	**
pH ²	3,4 a 5,4	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Limite de sulfóxido ²	Qualquer mancha secundária obtida na eluição da solução teste não é maior nem mais intensa que a mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Doseamento ²	95,0% a 105,0%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Endotoxina bacteriana ²	<6,9 UE/mg de cloridrato de clorpromazina.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	*	*	*	**	**

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).

**Testes que serão realizados de acordo com o período.

Método de referência:

- (1) Desenvolvimento Interno.
- (2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
- (3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 15. Estabilidade acelerada do terceiro lote de Clorpromazina.

Testes	Especificações	Inicial 09/2016	3 meses 12/2016	6 meses 03/2017
Aspecto ¹	Solução límpida e incolor.	De acordo	De acordo	De acordo
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação ²	A. O valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução amostra corresponde ao valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	*	De acordo
	B. Solução contendo íons cloreto em contato com nitrato de prata SR, produzem um precipitado branco, que é insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6N.	De acordo	*	De acordo
pH ²	3,4 a 5,4	De acordo	De acordo	De acordo
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	De acordo
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*
Limite de sulfóxido ²	Qualquer mancha secundária obtida na eluição da solução teste não é maior nem mais intensa que a mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	De acordo	De acordo
Doseamento ²	95,0% a 105,0%.	De acordo	De acordo	De acordo
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	De acordo
Endotoxina bacteriana ²	<6,9 UE/mg de cloridrato de clorpromazina.	De acordo	*	De acordo
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	De acordo

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).

Método de referência:

- (1) Desenvolvimento Interno.
- (2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
- (3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 16. Estabilidade de longa duração do terceiro lote de Clorpromazina.

Testes	Especificações	Inicial 09/16	3 meses 12/16	6 meses 03/17	9 meses 06/17	12 meses 09/17	18 meses 03/18	24 meses 09/18
Aspecto ¹	Solução límpida e incolor.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Identificação ²	A.O valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução amostra corresponde ao valor de Rf da mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	*	*	*	*	**	**
	B.Solução contendo íons cloreto em contato com nitrato de prata SR, produzem um precipitado branco, que é insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6N.	De acordo	*	*	*	*	**	**
pH ²	3,4 a 5,4	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Limite de sulfóxido ²	Qualquer mancha secundária obtida na eluição da solução teste não é maior nem mais intensa que a mancha principal obtida com a eluição da solução padrão.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Doseamento ²	95,0% a 105,0%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Endotoxina bacteriana ²	<6,9 UE/mg de cloridrato de clorpromazina.	De acordo	*	*	*	*	**	**
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	*	*	*	**	**

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).

**Testes que serão realizados de acordo com o período.

Método de referência:

- (1) Desenvolvimento Interno.
- (2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
- (3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Os resultados obtidos nos determinados períodos presentes nos quadros para o estudo de estabilidade acelerada e longa duração dos três lotes da clorpromazina 5mg/mL-5mL se demonstraram de acordo com as especificações descritas para cada teste. Tanto o pH como o doseamento se mantiveram dentro das faixas especificadas presente nas tabelas durante o período de estudo, ainda, não houve formação de precipitados visíveis presentes nas ampolas que se mantiveram no estudo durante o período para os dois estudos em questão. Caso houvesse a formação de precipitados, esses seriam detectados através dos testes de claridade e aspecto. Os três lotes do produto em estudo não apresentaram a formação de compostos indesejáveis, e se manteve o limite de sulfóxido de clorpromazina. O volume para todos os lotes apresentou-se maior que o declarado. Os resultados microbiológicos (endotoxina bacteriana, esterilidade e material particulado) se mantiveram de acordo, podendo ser mais bem evidenciados no estudo de estabilidade acelerada, já que o estudo de longa duração ainda não foi finalizado.

Na estufa de temperatura de $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ com umidade menor que 25 % sob condições forçadas de armazenamento, no estudo de estabilidade acelerada, os três lotes de clorpromazina 5mg/mL- 5mL, ampola âmbar, solução injetável, não apresentou qualquer tipo de degradação dos seus compostos. Na câmara climática de temperatura de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ com umidade menor que 75%, no estudo de estabilidade de longa duração, os lotes apresentaram as mesmas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas durante o prazo de validade. Logo, o medicamento antipsicótico apresenta-se adequado para uso, com sua eficácia terapêutica garantida.

5.2 Resultados referentes à fitomenadiona

Os resultados referentes à fitomenadiona 10mg/mL- 1mL foram obtidos a partir de três lotes pilotos. Esses lotes foram colocados no estudo de estabilidade no mesmo período. Como os quadros não apresentam os resultados numéricos, os resultados referentes aos determinados períodos, tanto para o estudo de estabilidade acelerada quanto para o de longa duração foram os mesmos, os três lotes referentes ao estudo de estabilidade acelerada foram exemplificados no quadro 17. O estudo de estabilidade acelerada teve a sua finalização para os lotes em estabilidade. Já os resultados do estudo de estabilidade de longa duração para os

três lotes foram descritos no quadro 18. Esses, ainda não foram finalizados os estudos dos lotes em estabilidade.

Quadro 17. Estabilidade acelerada dos três lotes pilotos da Fitomenadiona.

Testes	Especificações	Inicial 03/2017	3 meses 06/2017	6 meses 09/2017
Aspecto ¹	Solução límpida, amarela, isenta de partículas estranhas visíveis.	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação ²	O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão.	De acordo	*	De acordo
pH ²	3,5 a 7,0	De acordo	De acordo	De acordo
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	De acordo
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*
Doseamento ²	90,0% a 110,0%.	De acordo	De acordo	De acordo
Material particulado ⁴	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	De acordo
Endotoxina bacteriana ⁴	<14,0 UE/mg de fitomenadiona.	De acordo	*	De acordo
Esterilidade ⁴	Solução estéril.	De acordo	*	De acordo

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução n^o 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).
Método de referência:
(1) Desenvolvimento Interno.
(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.
(4) Edição vigente da Farmacopeia Brasileira.

Quadro 18. Estabilidade de longa duração dos três lotes pilotos da Fitomenadiona.

Testes	Especificações	Inicial 03/17	3 meses 06/17	6 meses 09/17	9 meses 12/17	12 meses 03/18	18 meses 09/18	24 meses 03/19
Aspecto ¹	Solução límpida, amarela, isenta de partículas estranhas visíveis.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**	**
Identificação ²	O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão.	De acordo	*	*	*	**	**	**
pH ²	3,5 a 7,0	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**	**
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	*	*	**	**	**
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*	*	**	**	**
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*	*	**	**	**
Doseamento ²	90,0% a 110,0%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	**	**	**
Material particulado ⁴	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	*	*	**	**	**
Endotoxina bacteriana ⁴	<14,0 UE/mg de fitomenadiona.	De acordo	*	*	*	**	**	**
Esterilidade ⁴	Solução estéril.	De acordo	*	*	*	**	**	**

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução n^o 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).

**Testes que serão realizados de acordo com o período.

Método de referência:

- (1) Desenvolvimento Interno.
- (2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
- (3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.
- (4) Edição vigente da Farmacopeia Brasileira.

Os resultados realizados nos determinados períodos presentes nos quadros para o estudo de estabilidade acelerada e longa duração da fitomenadiona 10mg/mL- 1mL solução injetável, se demonstraram de acordo com as especificações descritas para cada teste. Tanto o pH como o doseamento se mantiveram dentro das faixas especificadas durante o período de estudo, ainda, mesmo com a fotosensibilidade do medicamento, esse não demonstrou quantidades consideráveis de formação de precipitados visíveis presentes nas soluções injetáveis nas ampolas âmbar, estando de acordo o teste de aspecto realizado. O teste de claridade não foi realizado, pois o medicamento em análise não pôde ser exposto à luz. Os 3 lotes do produto em estudo não apresentou a formação de compostos indesejáveis que fosse considerável e o volume para todos os lotes apresentou-se maior que o declarado. Os resultados microbiológicos (endotoxina bacteriana, esterilidade e material particulado) se mantiveram na faixa especificada.

Na estufa de temperatura de $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ com umidade menor que 25 % sob condições forçadas de armazenamento, no estudo de estabilidade acelerada, os lotes não apresentaram qualquer tipo de degradação considerável dos seus compostos. Na câmara climática de temperatura de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ com umidade menor que 75%, no estudo de estabilidade de longa duração, os lotes apresentaram-se as mesmas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas nos períodos analisados. Logo, o medicamento até o momento do estudo, apresenta-se adequada para uso, com sua eficácia terapêutica garantida.

5.3 Resultados referentes à granisetrona

Os resultados referentes à granisetrona 1mg/mL- 3mL foram obtidos a partir de três lotes pilotos. Esses lotes foram colocados no estudo de estabilidade no mesmo período. Como os quadros não apresentam os resultados numéricos, os resultados referentes aos determinados períodos, tanto para o estudo de estabilidade acelerada quanto para o de longa duração foram os mesmos, os três lotes referentes ao estudo de estabilidade acelerada foram exemplificados no quadro 19. Já os resultados do estudo de estabilidade de longa duração para os três lotes foram descritos no quadro 20. O estudo de estabilidade para a granisetrona 1mg/mL- 3mL foi finalizado.

Em Outubro de 2017, a indústria obteve o registro da ANVISA para a produção de escala industrial, e o primeiro lote produzido, foi colocado no estudo de

estabilidade em dezembro. Os resultados iniciais para o estudo de estabilidade acelerada estão exemplificados no quadro 21, e os do estudo de longa duração no quadro 22.

Quadro 19. Estabilidade acelerada dos três lotes pilotos da Granisetrona.

Testes	Especificações	Inicial 12/2015	3 meses 03/2016	6 meses 06/2016
Aspecto ¹	Solução incolor.	De acordo	De acordo	De acordo
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação ²	A. A mancha principal da solução amostra corresponde em aparência e valor de R _f a solução padrão.	De acordo	*	De acordo
	B. O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão.	De acordo	*	De acordo
pH ²	4,0 a 6,0.	De acordo	De acordo	De acordo
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	De acordo
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*
Impurezas ²	Granisetrona composta relacionada C ≤ 0,7%.	De acordo	De acordo	De acordo
	Impurezas totais conhecidas ≤ 1,3%.	De acordo	De acordo	De acordo
	Impurezas individual desconhecida ≤ 0,5%.	De acordo	De acordo	De acordo
Doseamento ²	93,0% a 107,0%.	De acordo	De acordo	De acordo
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	De acordo
Endotoxina bacteriana ²	<25 UE/g de granisetrona.	De acordo	*	De acordo
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	De acordo
<p>*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).</p> <p>Método de referência:</p> <p>(1) Desenvolvimento Interno.</p> <p>(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.</p> <p>(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.</p>				

Quadro 20. Estabilidade de longa duração dos três lotes pilotos da Granisetrona.

Testes	Especificações	Inicial 12/15	3 meses 03/16	6 meses 06/16	9 meses 09/16	12 meses 12/16	18 meses 06/17	24 meses 12/17
Aspecto ¹	Solução incolor.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Identificação ²	A. A mancha principal da solução amostra corresponde em aparência e valor de Rf a solução padrão.	De acordo	*	*	*	*	*	De acordo
	B. O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão.	De acordo	*	*	*	*	*	De acordo
pH ²	4,0 a 6,0.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	*	*	*	*	*	De acordo
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	*	*	*	*	*	*
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	*	*	*	*	*	*
Impurezas ²	.Granisetrona composta relacionada C ≤ 0,7%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
	Impurezas totais conhecidas ≤ 1,3%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
	Impurezas individual desconhecida ≤ 0,5%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Doseamento ²	93,0% a 107,0%.	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	*	*	*	*	*	De acordo
Endotoxina bacteriana ²	<25 UE/g de granisetrona.	De acordo	*	*	*	*	*	De acordo
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	*	*	*	*	*	De acordo

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).
Método de referência:
(1) Desenvolvimento Interno.
(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 21. Estabilidade acelerada do lote industrial da Granisetrona.

Testes	Especificações	Inicial 12/2017	3 meses 03/2018	6 meses 06/2018
Aspecto ¹	Solução incolor.	De acordo	**	**
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	**	**
Identificação ²	A. A mancha principal da solução amostra corresponde em aparência e valor de Rf a solução padrão.	De acordo	**	**
	B. O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão.	De acordo	**	**
pH ²	4,0 a 6,0.	De acordo	**	**
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	**	**
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	**	**
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	**	**
Impurezas ²	Granisetrona composta relacionada C ≤ 0,7%.	De acordo	**	**
	Impurezas totais conhecidas ≤ 1,3%.	De acordo	**	**
	Impurezas individual desconhecida ≤ 0,5%.	De acordo	**	**
Doseamento ²	93,0% a 107,0%.	De acordo	**	**
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	**	**
Endotoxina bacteriana ²	<25 UE/g de granisetrona.	De acordo	**	**
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	**	**

*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução n^o 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).
**Testes que serão realizados de acordo com o período.
Método de referência:
(1) Desenvolvimento Interno.
(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.
(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.

Quadro 22. Estabilidade de longa duração do lote industrial da Granisetrona.

Testes	Especificações	Inicial 12/17	3 meses 03/18	6 meses 06/18	9 meses 09/18	12 meses 12/18	18 meses 06/19	24 meses 12/19
Aspecto ¹	Solução incolor.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Clareza ¹	Solução límpida.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Identificação ²	A. A mancha principal da solução amostra corresponde em aparência e valor de Rf a solução padrão.	De acordo	**	**	**	**	**	**
	B. O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da solução padrão.	De acordo	**	**	**	**	**	**
pH ²	4,0 a 6,0.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Determinação de Volume ²	O volume de cada recipiente testado não é menor que o volume declarado.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Hermeticidade ³	Nenhuma amostra deve exibir ou apresentar indícios de coloração azul quando comparado a uma amostra que não foi submetida ao teste.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Uniformidade de doses unitárias ²	O produto cumpre o teste se o VA calculado para 10 primeiras unidades for menor que L1. Se calculado para 30 unidades, o produto cumpre o teste, se o VA final não maior que L2.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Impurezas ²	.Granisetrona composta relacionada C ≤ 0,7%.	De acordo	**	**	**	**	**	**
	Impurezas totais conhecidas ≤ 1,3%.	De acordo	**	**	**	**	**	**
	Impurezas individual desconhecida ≤ 0,5%.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Doseamento ²	93,0% a 107,0%.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Material particulado ²	≥10µm → 3000/ampola. ≥25µm → 300/ampola.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Endotoxina bacteriana ²	<25 UE/g de granisetrona.	De acordo	**	**	**	**	**	**
Esterilidade ²	Solução estéril.	De acordo	**	**	**	**	**	**
<p>*Testes não aplicados para os determinados períodos de acordo com a resolução n^o 1, de 29 de julho de 2005 (guia de estabilidade).</p> <p>**Testes que serão realizados de acordo com o período.</p> <p>Método de referência:</p> <p>(1) Desenvolvimento Interno.</p> <p>(2) Edição vigente da Farmacopeia Americana.</p> <p>(3) Edição vigente da Farmacopeia Mexicana.</p>								

Os resultados realizados nos determinados períodos presentes nos quadros para o estudo de estabilidade acelerada e longa duração dos lotes pilotos da granisetrona 1mg/mL-3mL se demonstraram de acordo com as especificações descritas para cada teste. Tanto o pH como o doseamento se mantiveram dentro das faixas especificadas presente nas tabelas durante o período de estudo. Não houve formação de precipitados visíveis (detectados pelo teste de aspecto e claridade) presentes nas soluções injetáveis nas ampolas. Os três lotes do produto em estudo não apresentou a formação de compostos indesejáveis, e se manteve dentro da faixa especificada para as impurezas totais, desconhecidas e de composto relacionada. O volume para todos os lotes apresentou-se maior que o declarado. Os resultados microbiológicos (endotoxina bacteriana, esterilidade e material particulado) se mantiveram dentro da faixa especificada durante o estudo de estabilidade acelerada e longa duração.

Na estufa de temperatura de $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ com umidade menor que 25 % sob condições forçadas de armazenamento, no estudo de estabilidade acelerada, os três lotes, não apresentaram qualquer tipo de degradação dos seus compostos. Na câmara climática de temperatura de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ com umidade menor que 75%, no estudo de estabilidade de longa duração, os lotes apresentaram-se as mesmas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas durante o prazo de validade. Logo, o medicamento antiemético de acordo com os testes realizados, apresenta-se adequada para uso, com sua eficácia terapêutica garantida.

Os testes específicos realizados para cada produto no estudo de estabilidade se mostraram dentro da faixa especificada para cada período analisado, estando de acordo para uso. Logo, a Fitomenadiona 10mg/mL- 1mL, Clorpromazina 5mg/mL- 5mL e Granisetrona 1mg/mL-3mL, presentes no estudo de estabilidade acelerada e de longa duração apresentaram eficácia e segurança garantida. As propriedades químicas, físicas, biológicas e microbiológicas não foram afetadas, permanecendo dentro dos limites aceitos pela ANVISA. Os medicamentos não foram influenciados pelo os fatores ambientais: temperatura, luz, umidade e ar atmosférico. Além disso, não se teve evidencias de processos oxidativos e de hidrolise que promovessem degradações discrepantes nos produtos que foram analisados. A presença de temperatura de 38 a 42°C no estudo de estabilidade acelerada não influenciou na

degradação dos produtos, nem a umidade aceita pela ANVISA de até 75% presente no estudo de estabilidade de longa duração.

6- Conclusões

Conclui-se que o estudo de estabilidade é necessário para a verificação da segurança e eficácia dos produtos que são comercializados. Todo medicamento novo, deve entrar no estudo de estabilidade os seus lotes pilotos, e todo produto já comercializado que apresentou alguma modificação, seja em sua forma farmacêutica, processo produtivo, modificação de embalagem ou troca de fornecedor, também deverá entrar no estudo de estabilidade antes de ser comercializado.

Para cada produto analisado no presente trabalho, houve estudos e pesquisas, para saber quais os testes deveriam ser realizado para aquele determinado produto. O auxilio da pesquisa contou com o desenvolvimento interno da empresa e a farmacopeias brasileira e as internacionais.

Os testes específicos realizados na Fitomenadiona 10mg/mL- 1mL, Clorpromazina 5mg/mL-5mL e Granisetrona 1mg/mL-3mL no estudo de estabilidade de longa duração e acelerada, se mostraram dentro da faixa especificada para cada período analisado. As propriedades químicas, físicas, biológicas e microbiológicas não foram afetadas, permanecendo dentro dos limites aceitos pela ANVISA.

A presença de temperatura de 38 a 42°C no estudo de estabilidade acelerada não influenciou na degradação dos produtos, nem a umidade aceita pela ANVISA de até 75% presente no estudo de estabilidade de longa duração.

Os produtos não sofreram interferências relacionadas à luz, pois os medicamentos fotossensíveis foram armazenados em ampolas âmbar adequadas.

Na formulação para produtos injetáveis, a maioria dos medicamentos substituiu o oxigênio pelo o nitrogênio a fim de evitar processos oxidativos.

Todos os medicamentos em estudo até os períodos que se tiveram os resultados no presente trabalho se mostraram adequados para o consumo.

Referências

AHUJA, S.; SCYPINSKI, S. **Modern pharmaceutical analysis: An overview**. Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis, v. 3, p. 1, 2001.

AMIRJAHED, Abdolreza Kasra. **Simplified method to study stability of pharmaceutical preparations**. Journal of pharmaceutical sciences, v. 66, n. 6, p. 785-789, 1977.

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALEN-JR, Loyd V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. In: Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Premier, 2000.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Avaliação em Serviços de Saúde – Antecedentes, 2014. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em 10/2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Farmacopeia Brasileira, volume 1 e 2. 5ª Ed. Brasília, 2010.

AUBRY, Anne-Françoise; TATTERSALL, Peter; RUAN, Joan. **Development of stability indicating methods**. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development, p. 139-161, 2009.

AULTON, Michael E. **Pré-formulação farmacêutica**. Delineamento de formas farmacêuticas, v. 2, Artmed Porto Alegre. 2005.

BAERTSCHI, Steven W.; JANSEN, Patrick J.; ALSANTE, Karen M. Stress testing: A predictive tool. In: **Pharmaceutical stress testing: Predicting drug degradation**. Informa Healthcare, New York, p. 13-44, 2011.

BALDESSARINI, Ross J; TARAZI, Frank I. **Drugs and treatment of psychiatric disorders: psychosis and mania**. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 485-520.

BALON, Richard; BERCHOU, Richard; ZETHELIUS, Magnus. **Thrombocytopenia associated with chlorpromazine, haloperidol and thiothixene: a case report**. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 32, n. 2, p. 149-150, 1987.

BASELT, Randall Clint. **Disposition of toxic drugs and chemicals in man**. 7th ed. Foster City (CA): Biomedical Publications; 2004.

BLESSY, M; PATEL, Ruchi D; PRAJAPATI, Prajesh N; AGRAWAL, YK. **Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review**. Journal of Pharmaceutical Analysis, v. 4, n. 3, p. 159-165, 2014.

BLOOMER, J. C. *et al.* **Characterisation of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of granisetron**. British journal of clinical pharmacology, v. 38, n. 6, p. 557-566, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE n.º 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, *ad referendum*, a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução - RDC N° 45, de 9 de agosto de 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045_09_08_2012.html>. Acesso em: 10/2017.

BRÜMMER, Hildegard. How to approach a forced degradation study. **Life Sci. Technol. Bull**, v. 31, p. 1-4, 2011.

CARVALHO, Janaína de Pina; SANTOS, Alzeir Santana; SA, Argentina Santos de; TEIXEIRA, Christiane dos Santos; NOGUEIRA, Marcia Santos. **Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância**. *Fármacos & Medicamentos*, n. 8, p. 22-27, 2004.

CIONE, Ana Paola; TONHI, Edivan; SILVA, Paulo. **Stability indicating methods**. In: Quality control of herbal medicines and related areas. InTech, 2011.

CLARKE, S. E. et al. **Metabolism and disposition of 14C-granisetron in rat, dog and man after intravenous and oral dosing**. *Xenobiotica*, v. 24, n. 11, p. 1119-1131, 1994.

CONWAY, Steven P. et al. **Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover**. *Pediatrics*, v. 115, n. 5, p. 1325-1331, 2005.

CONWAY, Steven P. **Vitamin K in cystic fibrosis**. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 97, n. Suppl 44, p. 48, 2004.

Farmacopeia Americana. Disponível em: <<http://www.uspbpep.com/search.asp>> Acesso em: 9 de Dezembro de 2017.

Farmacopeia Mexicana. Disponível em: <<http://www.uspbpep.com/search.asp>> Acesso em: 9 de Dezembro de 2017.

FIGUEIREDO, M. A. J.; LAPORTA, L. **Requisitos específicos para formas farmacêuticas sólidas**. Monografia. Curso de formação especializada em análise de registro de medicamentos, Centro Universitário Franciscano. Santa Maria, 2003.

FLORENCE, Alexander Taylor; ATTWOOD, David. Princípios físico químicos em farmácia. **Sao Paulo Editora USP 3ed**, 2003.

FURIE, Bruce; BOUCHARD, Beth A.; FURIE, Barbara C. **Vitamin K-dependent biosynthesis of γ -carboxyglutamic acid**. *Blood*, v. 93, n. 6, p. 1798-1808, 1999.

GEORGE, James N.; ASTER, Richard H. **Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management**. *ASH Education Program Book*, v. 2009, n. 1, p. 153-158, 2009.

GIL, Eric de Souza; ORLANDO, R. M; MATIAS, R; SERRANO, S. H. P. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. São Paulo: Pharmabooks, v. 46, p. 103-104, 2007.

GREESON, Jennifer N.; RAPHAEL, Robert M. **Amphipath-induced nanoscale changes in outer hair cell plasma membrane curvature**. Biophysical journal, v. 96, n. 2, p. 510-520, 2009.

HOLT, Robert J. **Neuroleptic drug-induced changes in platelet levels**. Journal of clinical psychopharmacology, v. 4, n. 3, p. 130-132, 1984.

HOTHA, Kishore Kumar; REDDY, S. Pavan Kumar; RAJU, Vadrevu K; RAVINDRANATH, L. K. **Forced degradation studies: Practical approach-overview of regulatory guidance and literature for the drug products and drug substances**. International Research Journal of Pharmacy, 4, 78-85. 2013.

ICH Q1A(R2) guideline: **Stability Testing of New Drug Substances and Products** (revision 2), International Conference on Harmonization. 2003.

KATS, Michael. **Forced degradation studies: regulatory considerations and implementation**. Biopharm international, v. 18, n. 7, p. 32-42, 2005.

KLICK, Silke; MUIJSELAAR, Pim G; WATERVAL, Joop; EICHINGER, Thomas; KORN, Christian; GERDING, Thijs K; DEBETS, Alexander J; SÄNGER-VAN DE GRIEND, Cari; VAN DEN BELD, Cas; SOMSEN, Govert W; *et al.* **Stress Testing of Drug Substances and Drug Products**. Pharmaceutical Technology. 2005.

KOMMANABOYINA, Brahmaiah; RHODES, Christopher T. **Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage**. Drug development and industrial pharmacy, v. 25, n. 7, p. 857-868, 1999.

KUMAR, V.; KANE, A. B. **Patologia Nutricional e Ambiental**. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins e CONTRAN: **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap. 9, p. 433 – 489.

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A; KANIG, Joseph L. **Teoria e prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2001.

LEITE, Eneida Gagliardi. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. 2005.

MASTROIANNI, Patricia De Carvalho; LUCCHETTA, Rosa Camila. **Regulamentação Sanitária de Medicamentos**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011.

MCCLEANE, Gary J.; SUZUKI, Rie; DICKENSON, Anthony H. **Does a single intravenous injection of the 5HT3 receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study**. Anesthesia & Analgesia, v. 97, n. 5, p. 1474-1478, 2003.

MORIWAKI, Cristiane; BRESCANSIN, Edeilza Gomes; Hioka, Noboru; MAIONCHI, Florangela; MATIOLI, Graciette. **Estudo da degradação do fármaco Nabumetona por fotólise direta.** *Acta Scientiarum Maringá*, v. 23, n. 3, p. 651-654, 2001.

MUSKIN, Philip R.; MELLMAN, Lisa A.; KORNFELD, Donald S. **A “new” drug for treating agitation and psychosis in the general hospital: chlorpromazine.** *General hospital psychiatry*, v. 8, n. 6, p. 404-410, 1986.

NISHIOKA, Sérgio de Andrade. **Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil.** *Prática Hospitalar*, v. 8, n. 45, p. 13-17, 2006.

NUDELMAN, S.N. **Estabilidad de medicamentos.** Buenos Aires: Ateneo, 1975.

OLIVEIRA, Marcelo Antonio; YOSHIDA, Maria Irene; GOMES, Elionai Cassiana de Lima. **Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica.** *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-30, 2011.

OLVEIRA Fuster, G; GONZÁLEZ-Molero, I. **Nutrición parenteral: enfoque práctico para su prescripción y seguimiento.** En: Olveira Fuster, G (Ed.), *Manual de nutrición clínica y dietética.* 2º Edición. Madrid: Díaz de Santos, p. 233-55, 2007.

ORIQUI, Luciana R; MORI, Milton; WONGTSCHOWSKI, Pedro; FREITAS, Saulo R; SANTOS, José Guilherme M. **DEFINIÇÃO DE SHELF LIFE PARA PRODUTOS QUÍMICOS – A IMPORTÂNCIA DE UM GUIA DE ESTABILIDADE ESPECÍFICO PARA O SEGMENTO.** *Química Nova*, v. 34, n. 10, p. 1869-1874, 2011.

PALUMBO, Fabrizio; LAINEZ, Guillermo Garcia; HERRERO, Daniel Limones; COLOMA, M.Dolores; ESCOBAR, Javier; JIMÉNEZ, M. Consuelo; MIRANDA, Miguel A.; ANDREU, Inmaculada. **Enhanced photo(geno)toxicity of demethylated chlorpromazine metabolites.** *Toxicology and Applied Pharmacology*, p. 131-137, 2016.

PAPICH, Mark G. **Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal.** Elsevier Health Sciences, 2015.

PEARSON, Paul G.; WIENKERS, Larry C. (Ed.). **Handbook of drug metabolism.** CRC Press, 2016.

PRISTA, L. Nogueira; ALVES, A. Correia; MORGADO, Rui. **Tecnologia farmacêutica e Farmácia Galénica**, vol. I. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

REUVERS, Minke. **Anticoagulant and fibrinolytic drugs.** En: Schaefer CH, ed. **Drugs during pregnancy and lactation.** Amsterdam: Elsevier, 2001: 85-92.

REYNOLDS, Dan W; FACCHINE, Kevin L; MULLANEY, June F; ALSANTE, Karen M; HATAJIK, Todd D; MOTTO, Michael G. **Available guidance and best practices for conducting force degradation studies.** *Pharmaceutical technology*, v. 26, n. 2, p. 48-56, 2002.

SALES, M. Goreti F.; TOMÁS, José FC; LAVANDEIRA, Sandra R. **Flow injection potentiometric determination of chlorpromazine**. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, v. 41, n. 4, p. 1280-1286, 2006.

SHAWVER, John R.; TARNOWSKI, Stanley M. **Thrombocytopenia in prolonged chlorpromazine therapy**. American Journal of Psychiatry, v. 116, n. 9, p. 845-846, 1960.

SILVA, Keyla Emanuelle Ramos Da; ALVES, Lariza Darlene Santos; SOARES, Monica Flets De La Roca; PASSOS, Rafaela Cristina Da Silva; FARIA, Antônio Rodolfo De; ROLIM-NETO, Pedro José. **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.

SINGH, Saranjit; BAKSHI, Monika. **Stress test to determine inherent stability of drugs**. Pharm Technol, v. 4, p. 1-14, 2000.

SOMMER, Claudia. **Serotonin in pain and analgesia**. Molecular neurobiology, v. 30, n. 2, p. 117-125, 2004.

STEIN, P B.; INWOOD, Martin J. **Hemolytic anemia associated with chlorpromazine therapy**. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 25, n. 8, p. 659-661, 1980.

STULZER, Hellen Karine; SEGATTO SILVA, Marcos Antonio. **Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril**. Acta Farmacéutica Bonaerense, v. 25, 2006.

TABORIANSKI, Andréia Montoro. **Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas**. (Dissertação) - Universidade de São Paulo - São Paulo. 2003

VEHABOVIC, Midhat; HADZOVIC, Sabira; STAMBOLIC, Fatima; HADZIC, Amina; VRANJES, Elvedina; HARACIC, Ediba. **Stability of ranitidine in injectable solutions**. International journal of pharmaceutics, v. 256, n. 1, p. 109-115, 2003.

WHO, World Health Organization; **Aspects of Quality Assurance; Stability testing for hot and humid climates**. Vol 18, Nº. 2, 2004.

WÓJCIKOWSKI, Jacek; BOKSA, Jan; DANIEL, Władysława A. **Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5-sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver—A comparison with other phenothiazines**. Biochemical pharmacology, v. 80, n. 8, p. 1252-1259, 2010.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

ATESTADO DE CORREÇÃO

Atesto que **THAIS DHAIANY DA SILVA**, matrícula 12.2.2174 realizou todas as correções exigidas pela Banca examinadora no manuscrito do Trabalho de Conclusão de Curso: **Avaliação da Estabilidade das Soluções Injetáveis: Cloridrato de Clorpromazina, Cloridrato de Granisetrona e Fitomenadiona.**

Ouro Preto, 07 de fevereiro de 2018.



Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos
Orientador - DEFAR-EF-UFOP