



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA

VITOR MONTEIRO DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DE IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO
NA ESTABILIDADE DE SOLUÇÕES DE GLICOSE INJETÁVEL

FORTALEZA

2024

VITOR MONTEIRO DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DE IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO
NA ESTABILIDADE DE GLICOSE INJETÁVEL

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação
em Engenharia Química do Centro de
Tecnologia da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial à obtenção do grau de
bacharel em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. João José Hiluy Filho

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S239a Santos, Vitor Monteiro dos.
Avaliação de impacto das alterações pós-registro na estabilidade de soluções de glicose injetável / Vitor Monteiro dos Santos. – 2024.
46 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia, Curso de Engenharia Química, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. João José Hiluy Filho.

1. Estabilidade. 2. Alterações pós-registro. 3. Glicose injetável. I. Título.

CDD 660

VITOR MONTEIRO DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DE IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO
NA ESTABILIDADE DE SOLUÇÕES DE GLICOSE INJETÁVEL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Engenharia do Centro
de Tecnologia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
grau de bacharel em Engenharia Química.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João José Hiluy Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Rílvia Saraiva de Santiago Aguiar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Andréa da Silva Pereira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, familiares e amigos

AGRADECIMENTOS

Quero expressar meu profundo agradecimento à Deus, pois ele guiou os meus passos pelos melhores caminhos e me concedeu a força e a saúde ao longo de toda a minha trajetória. Sem sua orientação, eu não teria alcançado as metas que alcancei nem superado os desafios que enfrentei.

Ao meu estimado professor orientador, Dr. João José Hiluy Filho, pela excelente orientação, conselhos valiosos e empatia. Agradeço também aos membros da banca examinadora, Dra. Rílvia Saraiva de Santiago Aguiar e Dra. Andréa da Silva Pereira, pela generosidade de suas sugestões e colaborações.

Expresso meu sincero agradecimento aos meus pais, cujo apoio incansável foi vital para alcançarmos juntos o sonho que compartilhamos. Cada conquista, cada passo, foi um sonho sonhado em conjunto, e esta vitória é, sem dúvida, tão deles quanto minha. Agradeço por estarem sempre ao meu lado, oferecendo não apenas apoio, estímulo e força, mas também compartilhando o entusiasmo desse percurso. Suas palavras de encorajamento foram um constante impulso, tornando possíveis todos os objetivos alcançados. Sou grato pela presença deles em minha vida, tornando cada passo dessa jornada mais leve, mais significativo e repleto de amor.

Ao Uzias, que tem sido uma presença indispensável e necessária durante toda essa jornada desafiadora. Sua presença tem sido como uma âncora firme, proporcionando sustentação nos momentos mais difíceis.

Quero expressar minha profunda gratidão aos colegas de curso, e em especial aos queridos amigos que se tornaram verdadeiros companheiros de jornada: Vitoria, Diony e Douglas. A presença calorosa e amiga de vocês fez uma diferença extraordinária no percurso que trilhamos juntos. Obrigado por transformarem simples coleguismo em laços de amizade que enriqueceram e tornaram cada passo da caminhada mais significativo.

Agradeço aos meus colegas de trabalho pelo apoio, pela parceria e por enriquecerem significativamente minha experiência profissional.

*"Não espere por circunstâncias ideais
para agir, faça com o que você tem, onde
você está e trabalhe com isso."*

Theodore Roosevelt

RESUMO

A estabilidade de medicamentos refere-se à capacidade de um produto manter suas características dentro dos limites aceitáveis ao longo do tempo. Para avaliar a estabilidade de um medicamento, são examinados fatores que podem influenciar, sejam eles externos, como temperatura, umidade e luz, ou internos, como as propriedades físico-químicas do princípio ativo e dos excipientes, o método de fabricação e a forma farmacêutica. Este estudo tem como objetivo analisar os efeitos decorrentes de alterações implementadas após o registro do produto, incluindo mudança de fornecedor, equipamento e no processo de esterilização, em soluções de glicose de diversas concentrações. A pesquisa foi conduzida através de monitoramento em câmara de estabilidade acelerada, onde foram focalizados parâmetros críticos como pH, 5-HMF (hidroximetilfurfural) e o doseamento de glicose. A relevância desse estudo reside na compreensão dos impactos que as alterações pós-registro podem ter na estabilidade e qualidade das soluções de glicose injetável. Este trabalho visa proporcionar uma compreensão abrangente das implicações dessas alterações, contribuindo assim para a segurança e eficácia desses produtos no mercado farmacêutico. O monitoramento rigoroso dos parâmetros mencionados foi crucial para avaliar a estabilidade e garantir a conformidade com as normativas regulatórias. Como resultado da pesquisa, observou-se uma tendência de diminuição do pH ao longo do tempo para todas as concentrações e tipos de alterações abordadas, além de variações nos níveis de 5-HMF e substâncias relacionadas ao longo do tempo nas soluções de glicose em concentrações de 5%, 10% e 50%. O estudo realizado proporcionou uma análise minuciosa dos efeitos das alterações pós-registro nas soluções de glicose injetável, apresentando conclusões cruciais sobre sua estabilidade e qualidade. Portanto, diante dos resultados obtidos, é fundamental uma abordagem mais crítica e proativa por parte da indústria farmacêutica e das agências reguladoras.

Palavras-chave: *Estabilidade; Alterações Pós-Registro; Glicose Injetável.*

ABSTRACT

Drug stability refers to the ability of a product to maintain its characteristics within acceptable limits over time. To evaluate the stability of a medicine, factors that can influence it are examined, whether external, such as temperature, humidity and light, or internal, such as the physical-chemical properties of the active ingredient and excipients, the manufacturing method and the pharmaceutical form. This study aims to analyze the effects resulting from changes implemented after product registration, including changes in supplier, equipment and the sterilization process, in glucose solutions of different concentrations. The research was conducted through monitoring in an accelerated stability chamber, where critical parameters such as pH, 5-HMF (hydroxymethylfurfural) and glucose measurement were focused. The relevance of this study lies in understanding the impacts that post-registration changes can have on the stability and quality of injectable glucose solutions. This work aims to provide a comprehensive understanding of the implications of these changes, thus contributing to the safety and effectiveness of these products in the pharmaceutical market. Strict monitoring of the mentioned parameters was crucial to assess stability and ensure compliance with regulatory standards. As a result of the research, a tendency for pH to decrease over time was observed for all concentrations and types of changes addressed, in addition to variations in the levels of 5-HMF and related substances over time in glucose solutions at concentrations of 5%, 10% and 50%. Furthermore, there were variations in glucose dosage levels for different concentrations of solutions. The study carried out provided a thorough analysis of the effects of post-registration changes in injectable glucose solutions, presenting crucial conclusions about their stability and quality. Therefore, given the results obtained, a more critical and proactive approach on the part of the pharmaceutical industry and regulatory agencies is essential.

Keywords: *Stability; Post-Registration Changes; Injectable Glucose.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exigências regulatórias	18
Figura 2 - Rotina durante pós-registro	19
Figura 3 - Mudança pós-registro	20
Figura 4 - Sistema empregado pela Organização Mundial da Saúde para supervisionar e acompanhar a qualidade dos medicamentos	22
Figura 5 - Processo produtivo de fármacos	25
Figura 6 - Glicose 5%	27
Figura 7 - Modificação da molécula de glicose	28
Figura 8 - Variação do pH ao longo do tempo na avaliação de glicose 50%	36
Figura 9 – Variação de 5-HMF ao longo do tempo na avaliação de glicose 5%	39
Figura 10 - Variação do doseamento ao longo do tempo na avaliação de glicose 50%	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Registro de análises	33
Tabela 2 – Resultados de análises de pH	35
Tabela 3 – Resultados obtidos da análise de 5 -HMF e substâncias relacionadas	37
Tabela 4 – Resultados obtidos da análise de doseamento de glicose	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFC	Universidade Federal do Ceará
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SIBI	Sistema Integrado de Bibliotecas
trad.	Tradutor
AC	Acelerado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	Geral	14
2.2	Específicos	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	Estabilidade e fatores que alteram a estabilidade	15
3.1.1	Estudos de estabilidade	16
3.1.2	Normas regulamentadoras	17
3.1.3	Pós-registro de medicamentos	18
3.1.4	Estabilidade de medicamentos injetáveis.....	20
3.1.5	A qualidade dos medicamentos.....	22
3.1.6	Boas práticas de fabricação.....	24
3.1.7	Qualidade na indústria farmacêutica.....	25
3.1.8	Insulina injetável, conservação e problemas de instabilidade	26
4	METODOLOGIA	29
4.1	Preparação da Mudança	29
4.1.1	Submissão da Mudança para o Setor de Assuntos Regulatórios	29
4.1.2	Protocolo de Mudança e Documentação para o Setor de Assuntos Regulatórios.....	29
4.1.3	Implementação das Mudanças e Atualização de Documentações Oficiais	30
4.2	Processo de Estudo de Estabilidade	30
4.2.1	Elaboração do Protocolo de Estabilidade	30
4.2.2	Execução do Estudo de Estabilidade	30
4.2.3	Análise e Armazenamento das Amostras	31
4.2.4	Elaboração de Relatórios de Estabilidade	31
4.3	Monitoramento de Estabilidade	31
4.4	Análises dos Parâmetros de Qualidade	31
4.4.1	Preparação das Amostras e Seleção dos Métodos Analíticos	32
4.4.2	Realização das Análises Físico-Químicas	32
4.4.3	Interpretação dos Resultados	32
4.4.4	Registro e Documentação dos Resultados	32

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	Análises dos Parâmetros de Qualidade	34
5.2	Resultados Obtidos da Análise de pH	34
5.3	Resultados Obtidos da Análise de 5-HMF	37
5.4	Resultados Obtidos da Análise de Doseamento de Glicose	39
6	CONCLUSÃO	42
7	SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

Os pacientes, que confiam em um produto farmacêutico para tratar uma condição específica, depositam sua esperança na segurança e eficácia desse tratamento. É uma expectativa universal que os órgãos reguladores farmacêuticos garantam que o produto mantenha sua estabilidade, qualidade, pureza e eficácia ao longo de sua disponibilidade no mercado (Cha; Ranweiler; Lane, 2001).

A estabilidade de um produto farmacêutico se refere à sua capacidade de manter suas propriedades e características originais dentro de limites específicos ao longo de seu tempo de armazenamento e uso, ou seja, durante todo o período de validade. É essencial que o produto mantenha sua integridade e eficácia desde o momento da fabricação até o momento em que é consumido, proporcionando confiança aos pacientes e garantindo sua segurança e eficácia terapêutica (Usp, 2020).

A estabilidade dos produtos farmacêuticos é influenciada por diversos elementos ambientais, como temperatura, umidade e luz. Além disso, fatores internos relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e dos excipientes farmacêuticos, a forma final do medicamento e sua composição, o processo de fabricação e os tipos de materiais de embalagem utilizados, também desempenham um papel crucial nesse aspecto (Brasil, 2005).

Para atingir este propósito, serão conduzidos experimentos de monitoramento em câmara de estabilidade acelerada. Estudo planejado para acelerar a deterioração química e/ou alterações físicas de um medicamento sob condições simuladas de armazenamento (Brasil, 2005). Tal estudo será concentrado principalmente em parâmetros críticos como o pH, a presença de 5-HMF (hidroximetilfurfural) e a concentração de glicose. Através desse acompanhamento, almeja-se obter uma compreensão mais profunda dos impactos das alterações pós-registro na estabilidade e qualidade das soluções de glicose injetável.

As alterações realizadas após o registro do medicamento são categorizadas com base na qualidade, segurança e eficácia do produto. Podem ser implementadas imediatamente, com ou sem a necessidade de protocolo individual, ou exigir aprovação prévia da Anvisa (Brasil, 2016).

A relevância deste estudo reside em sua contribuição para a garantia da segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado. Compreender de modo abrangente os efeitos de alterações pós-registro na estabilidade dos medicamentos permitem a implementação de medidas proativas para assegurar a conformidade com as regulamentações e normas pertinentes, fortalecendo assim a confiança dos pacientes na qualidade dos produtos.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Analisar os efeitos das alterações pós-registro, incluindo mudanças de fornecedor, equipamento e processo de esterilização, em soluções de glicose de diversas concentrações, visando compreender os impactos na estabilidade e qualidade das soluções de glicose injetável.

2.2 Específicos

- investigar as alterações implementadas após o registro do produto, como mudança de fornecedor, equipamento e processo de esterilização;
- avaliar a estabilidade de soluções de glicose de diversas concentrações sob diferentes cenários;
- realizar monitoramento em câmara de estabilidade acelerada, concentrando-se nos parâmetros críticos, como pH, 5-HMF (hidroximetilfurfural) e doseamento de glicose;
- proporcionar uma compreensão abrangente dos impactos das alterações pós-registro na estabilidade e qualidade das soluções de glicose injetável;
- contribuir para a segurança e eficácia dos produtos no mercado farmacêutico por meio do monitoramento rigoroso dos parâmetros mencionados e da garantia de conformidade com as normativas regulatórias.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Este tópico tem como objetivo apresentar o referencial teórico do estudo e demonstrar a importância do processo de pós-registro de medicamentos e o que afeta na estabilidade destes. Dessa forma, buscou-se, através desse campo de conhecimento, conceitos, normas regulamentadoras relacionadas a este âmbito.

3.1 Estabilidade e fatores que alteram a estabilidade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do fármaco manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas, dentro dos limites especificados durante seu prazo de validade, tendo garantidas sua identidade, potência, qualidade e pureza (Melo, 2020). O conceito de estabilidade é dado como a extensão de tempo na qual o produto mantém, dentro de limites especificados, por meio do período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades que possuía no momento da sua fabricação (Carvalho, 2016).

No Brasil, as primeiras diretrizes para realização de estudos de estabilidade para registro de medicamentos foram estabelecidas somente em 2002. A ANVISA publicou a resolução 560/02, que inseriu a primeira Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Em 2004 uma nova Guia foi publicada, a RE398/04, a fim de harmonizar as diretrizes nacionais com aquelas estabelecidas pelo ICH. Uma terceira Guia foi publicada na RE01/05 e foi elaborada com o propósito de adequar as condições de armazenamento para condução dos estudos de estabilidade de longa duração às condições climáticas do país (Facci, 2020).

Sabe-se que a instabilidade de um medicamento pode provocar uma diminuição do teor da substância ativa, podendo ser causada por uma variação nas condições de estocagem ou na interação da substância ativa com componentes da fórmula farmacêutica, induzindo instabilidade física da forma farmacêutica, sendo importante uma boa escolha de adjuvantes farmacotécnicos capazes de minimizar os problemas de estabilidade do medicamento (Martins, 2023).

De acordo com Braga (2019), os fatores que podem alterar a estabilidade de medicamentos são divididos em duas classes: Intrínsecos e Extrínsecos. Os fatores intrínsecos são de responsabilidade do fabricante e estão relacionados à qualidade da matéria-prima, do processo produtivo, do material de embalagem e componentes da formulação propriamente dita.

As condições externas envolvidas na deterioração de fármacos e medicamentos são tidas como fatores extrínsecos ou ambientais (Braga, 2019). Os principais fatores extrínsecos de natureza física temos a temperatura, luz, exposição ao ar atmosférico e umidade (Braga, 2019).

3.1.1 Estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade são classificados em acelerado, de longa duração e de acompanhamento. O estudo de estabilidade acelerado é elaborado para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto em condições forçadas de armazenamento. Este estudo propõe avaliar as degradações obtidas estimando o prazo de validade ao manter o produto nas condições recomendadas pelo fabricante, e esses resultados são utilizados para fins de registro (Brasil, 2005; Facci, 2020).

O estudo de estabilidade de longa duração é projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e depois do prazo de validade sob as condições ambientes de temperatura e umidade. Este estudo comprova o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecidas pelo estudo acelerado, além de orientar sobre as condições de estocagem e seus resultados são utilizados para fins de registro (Brasil, 2005; Facci, 2020).

O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características conforme resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração (Brasil, 2005). Por meio deste estudo é possível observar se alguma mudança na formulação ou no processo de produção interfira diretamente na estabilidade do medicamento, gerando importantes informações para Garantia e Controle de Qualidade das indústrias farmacêuticas (Brasil, 2005; Leite, 2005).

Assim, os estudos de estabilidade têm como objetivo fornecer evidências quanto à variação da qualidade de um medicamento ao longo do tempo, sob a influência de fatores extrínsecos ou ambientais, e intrínsecos ou relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas e dos excipientes farmacêuticos adicionados a ele, como também da forma farmacêutica e sua composição, do processo de fabricação e do tipo e propriedades dos materiais de embalagem (Anvisa, 2019).

3.1.2 Normas regulamentadoras

A partir da descoberta de novos medicamentos no século XX, já havia conhecimento da possibilidade de estes causarem reações adversas, mas somente depois de alguns acidentes, como no caso talidomida, em 1961, surgiram medidas regulatórias para registrar e acompanhar os medicamentos comercializados (Sá, 2019).

De acordo com a Resolução Diretoria da Colegiada - RDC 658 de 30 março de 2022, os fabricantes de medicamentos devem garantir que seus produtos correspondam à finalidade pretendida e cumpram os requisitos de registro ou autorização para uso em ensaios clínicos, assegurando a segurança, qualidade e eficácia, sem riscos aos usuários. Para alcançar esse objetivo, é necessário implementar um Sistema da Qualidade Farmacêutica abrangente, incorporando Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade. Este sistema deve ser completamente documentado e ter sua efetividade monitorada através de revisões gerenciais, promovendo a melhoria contínua da qualidade (Brasil, 2022).

Para estudos de estabilidade, atribui-se a Resolução Diretoria da Colegiada – RDC 318 de 6 novembro de 2019, que estabelece que para registros de medicamentos com IFA registrados no país, pós registro de medicamentos, novas concentrações e formas farmacêuticas, devem ser apresentados os Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento (mínimo 6 meses) e Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos. A submissão de dados de estabilidade adicionais, a realização de novos estudos clínicos ou a revisão de protocolos de fabricação podem ser necessários para cumprir os requisitos regulatórios. O cumprimento rigoroso destas normas é essencial para manter a confiança do consumidor e garantir a segurança do paciente (Brasil, 2019).

A RDC 73/2016 da Anvisa regulamenta alterações pós-registro em produtos farmacêuticos para garantir sua qualidade, segurança e eficácia após aprovação. Ele divide as alterações em alterações principais que têm um impacto significativo no produto e em alterações menores que têm um impacto menor. As empresas deverão apresentar dossiê detalhado para aprovação da Anvisa, incluindo justificativa técnica, estudos de estabilidade e impacto na rotulagem. São estabelecidos prazos específicos para avaliação dessas alterações, devendo ocorrer monitoramento contínuo para garantir o cumprimento dos padrões estabelecidos (Brasil, 2016). A figura 1 integra as principais exigências na produção de medicamentos:

Figura 1: Exigências regulatórias



Fonte: ANVISA, 2011

3.1.3 Pós-registro de medicamentos

Para medicamentos registrados, de acordo com a dinâmica do mercado e/ou por razões econômicas ou devido ao surgimento de novas informações sobre a segurança e/ou eficácia do medicamento, e segundo Soares (2006), os titulares de registro devem submeter à ANVISA solicitações de alteração de registro de produto com base nos temas previstos para realizar alterações, adições, notificações e cancelamentos previstos após registro do medicamento de acordo com a legislação vigente (Anvisa, 2016).

É importante frisar que todo e qualquer medicamento pode causar danos à saúde, apresentando algum grau de risco. Dessa forma, a Vigilância Sanitária atua na proteção da saúde, adotando critérios para seleção do que será autorizado para consumo. O registro é muito importante para evitar essa exposição, fazendo parte de um sistema que protege os consumidores. Dessa forma, os dados para solicitação dos registros devem ser avaliados corretamente (Sá, 2022).

O pós-registro de medicamentos é composto de diversos procedimentos, que são acompanhados de ações regulatórias implementadas pela ANVISA, indo desde o Histórico de Mudança de Produto (HMP), que é obrigatório, e deve ser realizado no aniversário do registro sanitário, até os pedidos de mudanças que requerem estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa, ou ainda apenas a comunicação à Agência (Colli *et al.*, 2023). A figura 2 mostra os tipos de rotina durante o pós-registro:

Figura 2: Rotina durante pós-registro



Fonte: Adaptado de Brasil (2016)

As mudanças que mais ocorrem em um produto são no IFA, pois o processo de síntese pode mudar, o fornecedor poderá parar sua atividade no mercado, ou um novo achado relacionado ao fármaco pode ocorrer. Os métodos analíticos no controle de qualidade que ocorre no processo de fabricação ou no produto acabado podem ser alterados, com atualizações nos compêndios oficiais e as monografias também, trazendo modificações. A composição da formulação do medicamento pode sofrer alteração ao longo do ciclo de vida, os componentes podem se alterar qualitativamente ou quantitativamente, necessitando de avaliação para manter os padrões de qualidade (Colli *et al.*, 2023).

Os equipamentos utilizados na fabricação também sofrem mudanças, muitas vezes devido à inutilidade destes. Dessa forma, um registro pode ficar vigente por muitos anos, e novos equipamentos são adquiridos; o impacto pode ser inclusive por diferentes princípios de funcionamento do equipamento, provocando alterações no produto. O medicamento pode demandar um uso maior, como por questões epidemiológicas, com necessidade de aumentar o tamanho do lote, para atender a novas demandas do mercado (Colli *et al.*, 2023). A figura 3 mostra o passo a passo da mudança pós-registro:

Figura 3: Mudança pós-registro



Fonte: Colli *et al.*, 2023

3.1.4 Estabilidade dos medicamentos injetáveis

Após o registro, os fabricantes são obrigados a continuar estudos de estabilidade para confirmar que o medicamento mantém suas propriedades ao longo do tempo. Estes estudos são fundamentais para detectar quaisquer mudanças na estabilidade que possam ocorrer. Tendo em vista o fármaco e o paciente, o foco é obter promoção, prevenção e recuperação da saúde, com vários processos, como pesquisa, produção e prescrição com o intuito de utilização correta dos medicamentos (Franco *et al.*, 2022.).

A estabilidade dos medicamentos injetáveis impacta diretamente na prática clínica. Medicamentos instáveis podem acarretar tratamentos ineficazes e o risco de reações adversas aumenta. A falta de estabilidade afeta também a dosagem, podendo causar a sub ou superdosagem. Por isso, os profissionais responsáveis devem ser treinados para armazenar e manusear corretamente esses medicamentos. Além disso, é importante que os fabricantes forneçam informações detalhadas sobre a estabilidade e as condições de armazenamento recomendadas (Cabral, 2022).

Alguns injetáveis devem ser armazenados com controle de temperatura, muitas vezes refrigerados, para evitar a degradação. A exposição à luz pode causar fotodegradação em alguns fármacos, sendo necessário o uso de frascos âmbar. A umidade pode afetar a estabilidade física e química, por isso, o controle ambiental rigoroso é essencial em todas as etapas de armazenamento e transporte (Carvalho, 2016).

Durante o pós-registro, podem ser necessárias alterações na formulação ou no processo de produção do medicamento injetável. Estas mudanças podem ser iniciadas por vários fatores, como a melhoria do perfil de estabilidade do produto, a resolução de problemas de fabricação ou a resposta a novas descobertas científicas. Qualquer alteração deve ser rigorosamente avaliada para determinar seu impacto na estabilidade e como isso pode afetar na biodisponibilidade (Pietro, 2020).

Medicamentos injetáveis são frequentemente soluções, suspensões, ou emulsões estéreis administradas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. A forma líquida dos injetáveis pode ser mais propensa a degradações químicas, como oxidação e hidrólise, e a contaminações microbiológicas. A necessidade de esterilidade e a sensibilidade a condições ambientais tornam a estabilidade dos injetáveis mais complexa de gerenciar (Domenicali, 2019).

Além dos métodos utilizados para medicamentos comuns, os injetáveis requerem testes adicionais para garantir a esterilidade e a ausência de endotoxinas. Testes microbiológicos regulares, estudos de compatibilidade com materiais de embalagem, e ensaios de estabilidade sob condições aceleradas. A necessidade de manutenção da esterilidade, a sensibilidade às condições ambientais, e as técnicas de embalagem e armazenamento são áreas onde as diferenças são mais pronunciadas, detalhes que devem ser reavaliados após o registro de certo medicamento (Rodrigues, 2023).

Os pacientes geralmente recebem instruções sobre como armazenar e manusear seus medicamentos, mas frequentemente não entendem a importância dessas orientações. Muitos não sabem que condições inadequadas de armazenamento, como umidade e exposição à luz, podem levar à degradação do medicamento, causando uma perda de eficácia ou até em riscos à saúde. Armazenar medicamentos injetáveis fora das condições recomendadas pode ter várias consequências (Sakaji, 2022).

3.1.5 A qualidade dos medicamentos

Desde sua criação em 1945, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem expressado preocupação com a qualidade dos medicamentos consumidos pela população. Isso se deve ao entendimento de que, sem a garantia de que os medicamentos atendam aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia, a saúde pública pode ser severamente prejudicada (Oms, 2007).

Existe um amplo acordo de que os medicamentos devem ser produzidos seguindo os mais elevados padrões de qualidade, uma vez que as consequências de irregularidades para a saúde humana podem ser devastadoras. Entre essas consequências estão a possibilidade de tratamentos ineficazes, o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, ocorrência de reações adversas graves e até mesmo fatalidades, além do aumento dos custos associados à saúde pública (Nwokike *et al.*, 2018).

Em 2017, a OMS introduziu uma classificação na Figura 1 para os medicamentos que não atendem aos padrões adequados de qualidade, categorizando-os em três tipos: aqueles de qualidade inferior, sem registro ou licença, e falsificados (OMS, 2017), conforme a Figura 4.

Figura 4 - Sistema empregado pela OMS para supervisionar e acompanhar a qualidade dos medicamentos.



Fonte: Geyer (2019).

A nova classificação que substitui o termo anterior SSFFC (*substandard, spurious, falsely-labelled, falsified, counterfeit*) permite uma análise mais detalhada e precisa dos relatos ao distinguir produtos que não atendem aos padrões de qualidade (*substandard*) daqueles que são fraudulentos de forma deliberada (*spurious, falsely-labelled, falsified, counterfeit*), além dos produtos que não possuem registro ou licença no país (OMS, 2017). Essa subclassificação é considerada mais apropriada pois diferencia claramente medicamentos de qualidade inferior (*substandard*) dos falsificados, requerendo abordagens distintas (Sammons e Choonara, 2017).

Nos países emergentes e em desenvolvimento, há frequentemente desafios significativos relacionados aos medicamentos de qualidade inferior, muitas vezes devido à regulação inadequada ou ao não cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) (Caudron *et al.*, 2008; Johnston e Holt, 2014; Newton *et al.*, 2010). De acordo com a OMS, aproximadamente 1 em cada 10 medicamentos disponíveis em países de baixa e média renda não atende aos padrões de qualidade ou é falsificado (Nwokike *et al.*, 2018). Uma revisão sistemática realizada em 2013 (Almuzaini *et al.*, 2013) concluiu que a prevalência de antimicrobianos abaixo do padrão ou falsificados é elevada em toda a África e Ásia, especialmente em países de baixa renda e de renda média-baixa.

Estudos conduzidos no Canadá e no Reino Unido indicaram que, em países de alta renda, medicamentos autorizados que não atendem aos requisitos de qualidade representam um problema mais significativo do que os medicamentos falsificados (Almuzaini *et al.*, 2013). Além disso, uma pesquisa que analisou mais de 15.000 amostras de medicamentos provenientes de países da África, Ásia e América do Sul identificou 848 (5,6%) com qualidade inadequada (poor quality), sendo a maioria substandard (767, 90,4%). É relevante notar que apenas 6,3% das amostras eram oriundas de países da América do Sul (Guiana, Peru, Colômbia e Equador), com 2,9% delas não atendendo aos padrões de qualidade (Lukulay *et al.*, 2015).

Para que o sistema de saúde opere de maneira eficaz, é fundamental assegurar que todos tenham acesso justo a medicamentos essenciais que sejam comprovadamente de qualidade, seguros, eficazes e com custo-benefício adequado. Para alcançar esses objetivos, são imprescindíveis políticas nacionais, padrões, diretrizes e regulamentações que apoiem e monitorem a qualidade e segurança dos produtos (Oms, 2007).

Embora todas as atividades realizadas de forma inadequada representem um risco para a qualidade do medicamento, há um consenso de que a fabricação é a mais complexa e causa grande preocupação para as autoridades sanitárias. Por isso, a primeira norma a ser estabelecida nos moldes de um regulamento técnico, como os que existem atualmente, foi a das Boas Práticas de Fabricação (Vogler, 2013).

O comum é que um laboratório mostre a qualidade dos seus resultados analíticos demonstrando que a produção atende ao nível de precisão e exatidão para o fim a que se destina. Para esse objetivo, diversas práticas de qualidade são descritas detalhadamente na literatura, como em protocolos, padrões e diretrizes exclusivos à garantia da qualidade. As medidas existentes de controle e qualidade consistem em práticas quase independentes que foram e são continuamente desenvolvidas por químicos analíticos em situações específicas (Colli *et al.*, 2023).

A regulamentação do mercado farmacêutico é crucial para unificar conceitos e permitir que as empresas aproveitem o conhecimento obtido durante o desenvolvimento de produtos e processos mais eficazes, que atendam às necessidades dos pacientes (Carmo *et al.*, 2017). Reforçar a supervisão regulatória tanto nacional quanto internacional, para garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), é uma das várias medidas necessárias para evitar que a população receba medicamentos de qualidade inadequada (Nwokike *et al.*, 2018).

3.1.6 Boas práticas de Fabricação (BPF)

Boas Práticas de Fabricação (BPF), também conhecidas como *Good Manufacturing Practices* (GMP), são um conjunto de requisitos globais que devem ser seguidos durante a fabricação de medicamentos para garantir sua qualidade, segurança e eficácia (Oliveira, 2021). O cumprimento das BPF assegura a produção consistente e o controle de produtos com padrões de qualidade adequados para seu uso previsto, conforme exigido pelo registro (Anvisa, 2010; OMS, 2014).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) visam mitigar os riscos inerentes à produção farmacêutica, que não podem ser completamente identificados apenas pela análise dos produtos acabados (Nogueira; Baiense, 2023). Esses riscos principais incluem a possibilidade de contaminação inesperada dos produtos, que pode resultar em danos à saúde ou até mesmo em fatalidades, rotulagem inadequada que pode levar a erros na administração de medicamentos, e presença insuficiente ou excessiva de ingrediente ativo, o que pode comprometer a eficácia do tratamento ou causar eventos adversos (Arayne *et al.*, 2008).

Para o consumidor comum, geralmente é difícil determinar se um produto farmacêutico será eficaz. Embora as Boas Práticas de Fabricação (BPF) exijam testes de controle de qualidade, a realização de ensaios apenas nos produtos não é suficiente para garantir sua qualidade. Em muitos casos, os testes são realizados em uma pequena amostra do lote, permitindo que os medicamentos sejam disponibilizados para os pacientes em vez de serem descartados devido aos testes de qualidade (FDA, 2015). O cumprimento das BPF assegura que cada lote fabricado seja consistente com os requisitos estabelecidos na autorização de comercialização (Geyer, 2019).

Alguns exemplos de como os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) contribuem para garantir a segurança e a eficácia dos produtos incluem a manutenção de instalações em condições adequadas, a calibração e manutenção apropriadas dos equipamentos,

a qualificação e o treinamento dos funcionários, além da implementação de processos confiáveis e replicáveis. As BPF também estabelecem a necessidade de procedimentos operacionais robustos, a identificação e investigação de desvios de qualidade, e a operação de laboratórios de controle de qualidade confiáveis. Esse sistema de controle, quando implementado corretamente, ajuda a prevenir contaminações, misturas indevidas, desvios, falhas e erros, assegurando que o medicamento atenda aos padrões de qualidade estabelecidos (Geyer, 2019).

3.1.7 Qualidade na indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica é caracterizada por um elevado grau de dinamismo e globalização, uma organização com base no conhecimento científico e alta tecnologia. Além de estar correlacionada com o processo de inovação (especialmente patentes), o setor também investiga e desenvolve. Neste caso, o controle de qualidade do produto é de extrema importância para o sucesso e venda do produto que foi fabricado. Apesar da produção científica estar em diferentes níveis, a pesquisa de alta qualidade é o principal meio de validação do conhecimento (Da Silva, 2023). A produção farmacêutica, no intuito de melhorar a qualidade dos produtos e fármacos, é baseada em etapas, de acordo com a figura 5.

Figura 5: Processo produtivo de fármacos



Fonte: Propeq, 2021

A indústria farmacêutica é altamente regulamentada, onde os medicamentos estão sujeitos a normas de qualidade, eficácia, segurança ao longo do seu período de pós-produção e tem como responsáveis os seus fabricantes, sejam eles autoridades nacionais ou comunitárias. Esta indústria é altamente regulamentada, dessa forma, possui padrões e regras que são rigorosamente controlados desde o início do desenvolvimento do medicamento até seu lançamento no mercado (Da Silva, 2023).

A qualidade e a segurança dos produtos e serviços são extremamente importantes para as atividades das empresas. Assim, estar de acordo com as normas e processos a nível global são básicos para alcançar um elevado padrão de qualidade, uso correto dos recursos e proteção da saúde pública. Isto implica o uso de uma gestão de qualidade que garanta a qualidade dos produtos nos sentidos de obter-se eficácia e segurança, sem comprometimento dos doentes críticos e crônicos (Fonseca, 2022).

No processo de análise crítica, equipamentos, técnicas de fabricação, metodologia, métodos de análise são analisados. Diferentes mudanças são observadas em diferentes análises, mas os estudos que compõem uma mudança pós -registro são: controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento acabado; protocolo de validação do processo de fabricação, validação dos métodos analíticos empregados, estudo de estabilidade, perfil de dissolução, testes de eficácia do sistema conservante, relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa (Colli *et al.*, 2023).

3.1.8 Glicose injetável, conservação e problemas de instabilidade

As soluções injetáveis de glicose são usadas e indicadas como fonte de água, calorias e diurese osmótica (eliminação de líquido na urina induzida). As soluções de glicose de 5% e 10% são indicadas em casos de desidratação severa, na reposição de calorias, em hipoglicemias e como veículo para diluição de medicamentos que sejam compatíveis. A solução de glicose 5% geralmente é a concentração usada na depleção de fluido (redução do volume do sangue), sendo normalmente administrada por meio de uma veia periférica. Já as soluções de glicose de concentrações mais altas, como a glicose 10%, por terem concentração maior que o sangue, são usadas como uma fonte de carboidratos (Domingues, 2020). Na figura 6, é observado o exemplo de uma bolsa contendo glicose na concentração de 5%:

Figura 6: Glicose 5%



Fonte: Catálogo Hospitalar

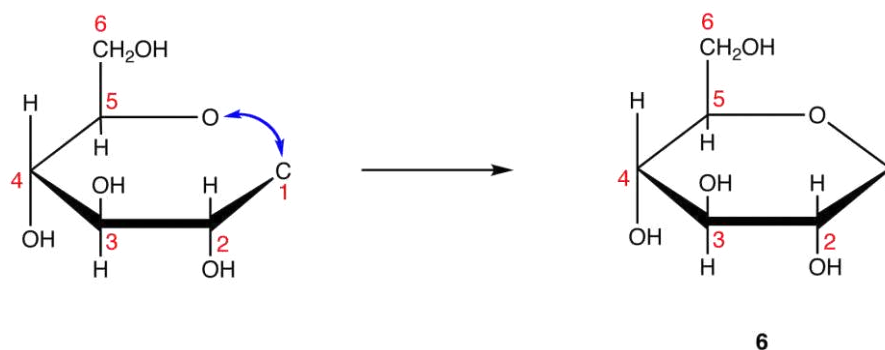
A dose de glicose varia e depende das necessidades de cada paciente. As concentrações de glicose no plasma devem ser observadas, o máximo que pode ser infundida sem causar glicosúria (eliminação de glicose na urina) é 0,5g/kg de peso corporal/hora. Mas, o ideal é que a solução intravenosa de glicose seja liberada em uma taxa de 6 a 7mg/kg/minuto. A solução de glicose 5% pode ser administrada em pacientes diabéticos, porém, é fundamental o controle da cetose (produção de substâncias chamadas de corpos cetônicos, devido ao metabolismo de gorduras) (Dos Anjos, 2022).

Os carboidratos terapêuticos, como a glicose, presentes nos medicamentos biológicos, são diferentes em vários aspectos das pequenas moléculas clássicas, dos chamados medicamentos farmacológicos. São diferenciados também na estabilidade, pois a sua maior dimensão permite um maior número de combinações dos seus componentes estruturais. Se a estabilidade destes carboidratos for comprometida, não mantendo a sua estrutura adequada, sua função é perdida (Silva, 2022).

A relação entre instabilidade química e física, ocorre durante o bioprocessamento, o impacto sobre a estabilidade, e a importância do empacotamento na manutenção da estabilidade do carboidrato são critérios muito importantes. Estas alterações podem ser benéficas, mas também podem causar consequências graves para a proteína em utilização, alterando sua atividade biológica. Adentrando na instabilidade física, é qualquer processo em que o estado físico do carboidrato é alterado, sem modificar a composição física (Silva, 2022).

A imagem 7 mostra como a estrutura da glicose pode ser alterada, dado o fator estabilidade e tensão aplicada na molécula:

Figura 7: Modificação da molécula de glicose



Fonte: CHEMICAL LIBRETEXTS

Em termos estruturais, a glicose consiste em um anel de seis átomos de carbono (hexose), com uma composição química que inclui grupos hidroxila (-OH) em cada carbono, exceto um que forma um grupo carbonila (C=O), caracterizando-a como um aldohexose. Essa estrutura confere à glicose uma solubilidade significativa em água, facilitando seu transporte e utilização dentro dos sistemas biológicos (Domingues, 2020).

4 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi conduzida em uma empresa farmacêutica localizada na região metropolitana de Fortaleza. O foco do estudo foi investigar os impactos das mudanças de fornecedor, processo e equipamento nas soluções de glicose injetáveis. Para isso foi utilizada uma câmara de estabilidade acelerada para o monitoramento do comportamento ao longo do tempo.

4.1. Preparação da Mudança

Inicialmente foi realizada a identificação das necessidades de alteração no processo, fornecedor e equipamento. Uma equipe multidisciplinar foi constituída para conduzir uma análise de riscos abrangente, considerando aspectos críticos como qualidade, segurança, eficácia e conformidade regulatória. Posteriormente, foi promovida uma reunião envolvendo os setores relevantes para discutir os resultados da análise e garantir o alinhamento entre as partes interessadas.

4.1.1. Submissão da Mudança para o Setor de Assuntos Regulatórios

Após a aprovação interna da proposta de mudança, o setor de assuntos regulatórios assumiu a responsabilidade de avaliar as alterações, distinguindo entre aquelas que demandavam intervenção imediata e aquelas que necessitavam de parecer prévio da ANVISA. As mudanças imediatas foram comunicadas por meio de e-mail, acompanhadas da documentação necessária para implementação. O setor de desenvolvimento foi encarregado de coletar e encaminhar essa documentação. A implementação das mudanças foi condicionada à avaliação e aprovação pelo setor de assuntos regulatórios.

4.1.2. Protocolo de Mudança e Documentação para o Setor de Assuntos Regulatórios

Durante o processo de submissão das mudanças ao setor de assuntos regulatórios foi necessário elaborar um protocolo detalhado que descrevesse as alterações propostas, seus impactos e os procedimentos necessários. Além disso, foram compilados todos os documentos necessários para respaldar as mudanças, incluindo relatórios de estabilidade, especificações técnicas e registros de controle de mudanças. Essa documentação foi cuidadosamente revisada e organizada antes de ser enviada para o setor de assuntos regulatórios.

4.1.3. Implementação das Mudanças e Atualização de Documentações Oficiais

Após a aprovação das mudanças pelo setor de assuntos regulatórios, foi iniciado o processo de implementação, que envolveu a atualização de documentos oficiais, como o Histórico de Mudança do Produto (HMP). Todas as mudanças, tanto aquelas com intervenção imediata quanto aquelas que requeriam parecer prévio da ANVISA, foram devidamente registradas e documentadas conforme os procedimentos internos da empresa e as regulamentações vigentes.

4.2. Processo de Estudo de Estabilidade

Com o controle de mudança estabelecido, o foco foi direcionado para o processo de estudo de estabilidade das soluções de glicose injetáveis. Este processo foi conduzido de acordo com diretrizes específicas e padrões de qualidade reconhecidos, visando garantir a integridade e estabilidade do produto ao longo do tempo.

4.2.1. Elaboração do Protocolo de Estabilidade

O protocolo de estabilidade foi desenvolvido com base nas diretrizes estabelecidas pelos órgãos regulatórios e nas boas práticas de fabricação. Este documento detalhou os procedimentos experimentais, os parâmetros a serem monitorados e os critérios de aceitação. O objetivo do estudo, as condições de armazenamento e o cronograma de testes foram cuidadosamente definidos para garantir uma avaliação abrangente e precisa da estabilidade das soluções de glicose injetáveis.

4.2.2. Execução do Estudo de Estabilidade

Após a elaboração do protocolo, o estudo de estabilidade foi iniciado conforme o planejamento estabelecido. As amostras foram preparadas e armazenadas de acordo com as condições especificadas no protocolo. A coleta de dados foi realizada de forma geral e regular ao longo do período de estudo, permitindo uma análise detalhada da estabilidade do produto em diferentes estágios. Durante o estudo, foram monitorados parâmetros físico-químicos, biológicos e microbiológicos, conforme especificado no protocolo, a fim de avaliar a integridade e a qualidade das soluções de glicose injetáveis ao longo do tempo.

4.2.3. Análise e Armazenamento das Amostras

Após a coleta das amostras, estas foram submetidas a análises laboratoriais de acordo com o protocolo estabelecido. Os resultados foram registrados e documentados de forma precisa e detalhada. Além disso, as amostras foram armazenadas em condições controladas para garantir a integridade dos resultados e a rastreabilidade das informações ao longo do estudo.

4.2.4. Elaboração dos Relatórios de Estabilidade

Ao término do período de estudo, os dados coletados foram compilados e analisados para avaliar o comportamento do produto ao longo do tempo. Um relatório abrangente foi elaborado, abordando os principais aspectos do estudo e fornecendo uma avaliação completa da estabilidade das soluções de glicose injetáveis. Este relatório incluiu uma revisão dos resultados das análises físico-químicas, biológicas e microbiológicas, bem como uma análise crítica dos resultados obtidos em relação aos parâmetros de qualidade estabelecidos.

4.3. Monitoramento de Estabilidade

Durante todo o processo de estudo de estabilidade, foi realizado um monitoramento contínuo dos parâmetros ambientais e das condições de armazenamento das amostras. Isso foi feito utilizando sistema de supervisão e controle automatizados, garantindo que as condições ideais fossem mantidas para preservar a integridade e a estabilidade das amostras. Qualquer desvio nas condições ambientais foi prontamente identificado e corrigido para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo.

4.4. Análises dos Parâmetros de Qualidade

Após a coleta das amostras e sua devida preparação, as análises dos parâmetros de qualidade foram conduzidas conforme os métodos e procedimentos estabelecidos. As análises foram realizadas por profissionais qualificados e treinados, seguindo as boas práticas de laboratório e as diretrizes regulatórias pertinentes. Na tabela 1 são listados os testes realizados para Glicose, juntamente com suas referências bibliográficas e especificações.

4.4.1. Preparação das Amostras e Seleção dos Métodos Analíticos

As amostras foram preparadas de acordo com os procedimentos estabelecidos, garantindo a representatividade dos lotes e a integridade dos materiais. Foram selecionados os métodos analíticos apropriados para cada parâmetro de qualidade, levando em consideração sua especificidade, sensibilidade e precisão. Os métodos foram validados conforme as diretrizes regulatórias e os padrões da indústria.

4.4.2. Realização das Análises Físico-Químicas

As análises físico-químicas foram realizadas para avaliar características como identificação, pH, metais pesados, doseamento, partículas estranhas, 5-HMF e substâncias relacionadas. Os equipamentos utilizados foram calibrados e verificados regularmente para garantir a precisão e a exatidão dos resultados.

4.4.3. Interpretação dos Resultados

Após a realização das análises, os resultados foram interpretados à luz dos critérios de aceitação estabelecidos, considerando os padrões de qualidade definidos pelas farmacopeias e as especificações do produto. Qualquer desvio em relação aos parâmetros de qualidade foi investigado e documentado adequadamente.

4.4.4. Registro e Documentação dos Resultados

Todos os resultados das análises foram registrados e documentados de forma completa e precisa. Conforme a Tabela 1, os registros incluíram informações como data da análise, método utilizado, resultados obtidos e conclusões. Esses registros foram mantidos em conformidade com os requisitos regulatórios e as práticas de documentação da empresa, conforme tabela 1.

Tabela 1 – Registro de análises.

Testes	Referências Bibliográficas	Especificações
Aspecto da Solução de 5%	Própria Empresa	Solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.
Aspecto da Solução de 10%	Própria Empresa	Solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.
Aspecto da Solução de 50%	Própria Empresa	Solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.
Volume (mL)	Farmacopeia Brasileira	Mín.: 510
Identificação de Glicose	USP	Positivo
pH	Farmacopeia Brasileira	3,2 – 6,5
5-HMF e substâncias relacionadas	Farmacopeia Brasileira	Absorbância máx.: 0,25
Metais Pesados	Farmacopeia Brasileira	Máx.: 5 ppm
Doseamento de Glicose 5%	USP	4,75 – 5,25 g/100 mL
Doseamento de Glicose 10%	USP	9,50 – 10,50 g/100 mL
Doseamento de Glicose 50%	USP	47,50 – 52,50 g/100 mL
Partículas Estranhas	USP	Part. $\geq 10 \mu\text{m}$: Máx. 25/mL Part. $\geq 25 \mu\text{m}$: Máx. 3/mL

Fonte: Elaborada pelo autor. 2024.

Com base nos resultados dos testes realizados, pode-se salientar que as soluções de glicose a 5%, 10% e 50% estão em conformidade com as especificações da Farmacopeia Brasileira e da USP. As soluções apresentam aspecto límpido, incolor, isento de partículas visíveis, volume adequado, identificação positiva de glicose, pH dentro do intervalo especificado, baixa concentração de 5-HMF e substâncias relacionadas, baixa concentração de metais pesados, concentração correta de glicose e estão livres de partículas estranhas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, apresentados os resultados obtidos das análises realizadas em diferentes concentrações da glicose injetável, fornecendo uma visão detalhada dos resultados obtidos ao longo do estudo. Em seguida, será conduzida uma discussão aprofundada sobre as conclusões, explorando sua significância e implicação no contexto da pesquisa. Serão enfatizados os pontos-chave identificados durante a análise dos resultados, proporcionando uma compreensão mais abrangente dos resultados alcançados.

5.1. Análises dos Parâmetros de Qualidade

Durante o estudo, foram analisados diversos parâmetros relacionados às soluções de glicose injetáveis. Isso incluiu a avaliação do aspecto da solução, volume, identificação da glicose, presença de metais pesados e partículas estranhas. Todos esses parâmetros foram verificados em conformidade com as especificações estabelecidas, evidenciando a qualidade e integridade das amostras avaliadas.

No entanto, é importante ressaltar que, para compreender totalmente o impacto das alterações pós-registro, será dada uma atenção especial a parâmetros como pH, 5-HMF e doseamento de glicose. Esses parâmetros tendem a apresentar variações mais significativas em resposta às alterações pós-registro, o que os torna de particular interesse para a análise detalhada do estudo.

Portanto, enquanto os parâmetros mencionados anteriormente estão em conformidade, seu destaque na análise será relativamente menor em comparação com esses parâmetros, que podem fornecer uma compreensão mais profunda sobre a estabilidade e qualidade das amostras sob diferentes condições.

5.2. Resultados Obtidos da Análise de pH

Os resultados da tabela 2 mostram as variações de pH ao longo do tempo para diferentes tipos de alterações nas soluções de glicose em concentrações de 5%, 10% e 50%. Observa-se que, em geral, houve uma tendência de diminuição do pH ao longo do tempo para todas as concentrações e tipos de alterações abordadas.

Tabela 2 – Resultados obtidos da análise de pH.

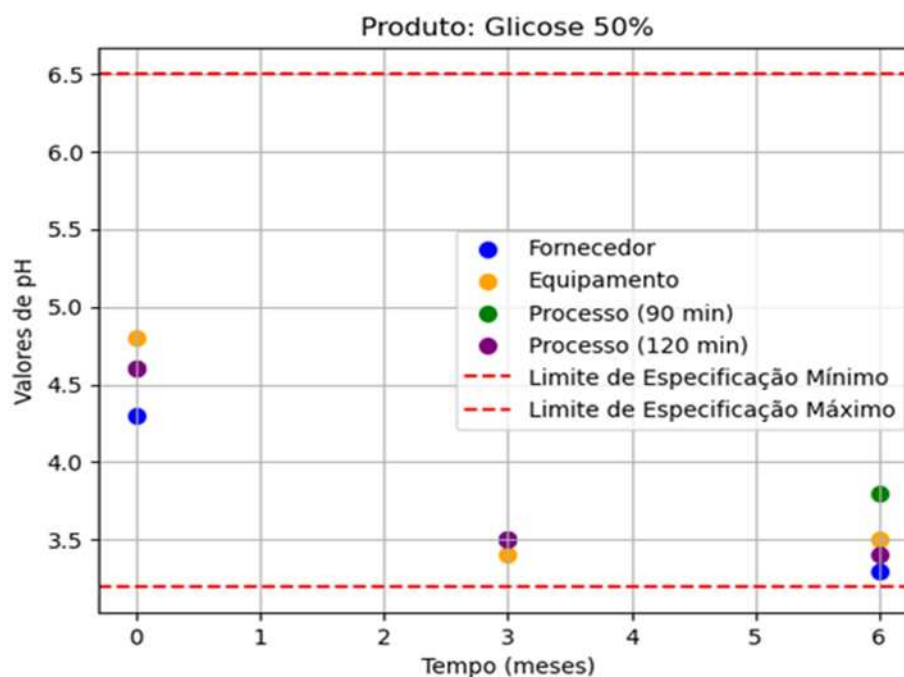
Tipos de Alterações	Período	Glicose 5%	Glicose 10%	Glicose 50%
Alteração de Fornecedor	T0	4,5	4,7	4,3
	T3	4,4	4,7	3,5
	T6	4,2	4,5	3,3
Alteração de Equipamento	T0	4,4	5,0	4,8
	T3	4,4	4,2	3,4
	T6	4,3	4,2	3,5
Alteração de Processo (Esterilização 90 min)	T0	4,6	4,7	4,6
	T3	4,2	4,1	3,5
	T6	4,1	3,7	3,8
Alteração de Processo (Esterilização 120 min)	T0	4,4	4,6	4,6
	T3	4,2	4,2	3,5
	T6	4,0	3,8	3,4

Fonte: Elaborado pelo autor. 2024.

Para as soluções de glicose a 5%, as variações de pH foram relativamente pequenas, com valores variando entre 4,0 e 4,6 ao longo do período de seis meses. Já para as soluções de glicose a 10% e 50%, as variações de pH foram um pouco mais significativas, com valores variando entre 3,3 e 5,0. Nota-se também que, em algumas situações, as alterações de pH foram mais acentuadas em determinados pontos do estudo, como por exemplo, na alteração de equipamento para soluções de glicose a 10%.

Com base nos resultados obtidos, a figura 8 mostra o gráfico específico para a concentração de glicose a 50%, uma vez que essa concentração apresentou uma variação maior em comparação com as demais. Essa variação mais significativa pode ser atribuída às características específicas dessa concentração e à sua sensibilidade às alterações de fornecedor, equipamento e processo.

Figura 8 – Variação do pH ao longo do tempo na avaliação de glicose 50%



Fonte: Elaborado pelo autor. 2024.

Ao analisar o gráfico, observou-se que a concentração de glicose a 50% apresentou variações ao longo do tempo e em diferentes condições de alterações. Essas variações podem ter impactos importantes na qualidade e estabilidade do produto, uma vez que o pH é um parâmetro crítico que influencia diretamente na eficácia e segurança das soluções de glicose injetáveis.

Portanto, o gráfico traçado para a concentração de glicose a 50% permite uma visualização mais detalhada das variações de pH ao longo do tempo, fornecendo avaliações importantes sobre o comportamento do produto e destacando a importância de monitorar de perto as concentrações mais sensíveis às alterações para garantir a qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos.

Esses resultados indicam que o pH das soluções de glicose pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo alterações de fornecedor, equipamento e processo. No entanto, é importante considerar que pequenas variações de pH podem não ter um impacto significativo na estabilidade ou na qualidade das soluções de glicose injetáveis.

Com base na especificação de pH estabelecida entre 3,2 e 6,5 para as soluções de glicose injetáveis, é possível concluir que os resultados obtidos ao longo do estudo estão dentro dos limites aceitáveis em termos de pH.

Apesar dos valores observados ao longo do tempo e em diferentes condições de alterações, nenhum dos valores de pH registrados ultrapassou os limites estabelecidos pela especificação.

Essa conformidade com a especificação de pH é um indicativo positivo da qualidade e estabilidade das soluções de glicose avaliadas, mesmo diante das alterações de fornecedor, equipamento e processo estudadas. A manutenção do pH dentro dos limites aceitáveis é crucial para garantir a eficácia, segurança e aceitabilidade das soluções de glicose injetáveis para uso clínico.

Portanto, com base nos resultados apresentados e na conformidade com a especificação de pH, pode-se concluir que as soluções de glicose injetáveis mantiveram sua integridade e qualidade ao longo do período de estudo, mesmo diante das alterações analisadas. No entanto, é importante continuar monitorando o pH e outros parâmetros de qualidade para garantir a manutenção dos padrões exigidos e a segurança dos pacientes.

5.3. Resultados Obtidos da Análise de 5-HMF

Os resultados da tabela 3 revelam as variações nos níveis de 5-HMF e substâncias relacionadas ao longo do tempo para diferentes tipos de alterações nas soluções de glicose em concentrações de 5%, 10% e 50%. É notável que os maiores valores nos níveis de 5-HMF ocorreram nas soluções de glicose a 5%, evidenciando uma sensibilidade maior a essas alterações em comparação com as concentrações de 10% e 50%.

Tabela 3 – Resultados obtidos da análise de 5-HMF e substâncias relacionadas.

Tipos de Alterações	Período	Glicose 5%	Glicose 10%	Glicose 50%
Alteração de Fornecedor	T0	0,03	0,01	0,01
	T3	0,13	0,07	0,02
	T6	0,20	0,12	0,02
Alteração de Equipamento	T0	0,03	0,03	0,02
	T3	0,13	0,11	0,02
	T6	0,19	0,15	0,02
Alteração de Processo (Esterilização 90 min)	T0	0,04	0,03	0,04
	T3	0,13	0,14	0,05
	T6	0,23	0,20	0,03
Alteração de Processo (Esterilização 120 min)	T0	0,05	0,05	0,05
	T3	0,17	0,15	0,05
	T6	0,23	0,17	0,04

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

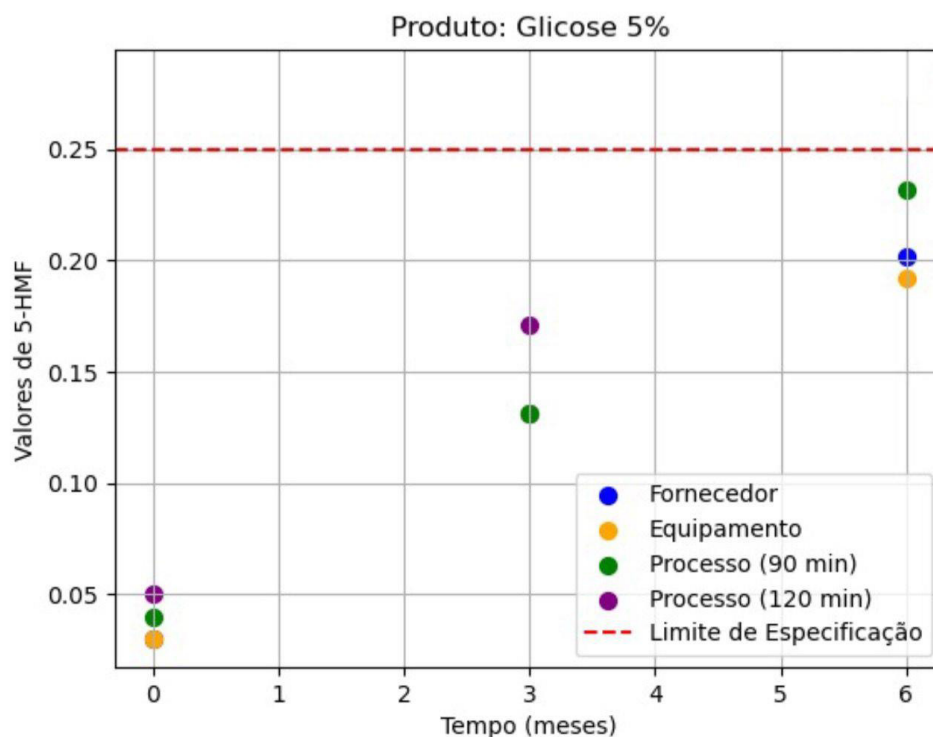
Particularmente, as soluções de glicose a 5% apresentaram valores consideráveis nos níveis de 5-HMF, chegando até mesmo a ultrapassar a especificação máxima estabelecida de 0,25. Essa observação ressalta a influência significativa das alterações de fornecedor, equipamento e processo na formação de 5-HMF nessas soluções, o que pode ter implicações importantes na qualidade e segurança do produto.

Além disso, é importante destacar que o 5-HMF é conhecido por ser sensível à temperatura. Nesse sentido, as alterações no processo, especialmente no tempo de esterilização, que expõem as soluções a temperaturas mais elevadas por um período prolongado, podem ter contribuído para as variações observadas nos níveis de 5-HMF. Isso é evidente nas amostras submetidas a esterilização por 120 minutos, as quais apresentaram variações mais expressivas nos testes de 5-HMF em comparação com aquelas esterilizadas por 90 minutos.

Em contrapartida, tanto as soluções de glicose a 10% quanto as de 50% demonstraram variações menores nos níveis de 5-HMF, com a concentração de 50% apresentando as variações mais mínimas em relação às alterações pós-registro. Isso indica que as soluções de glicose a 10% também sofrem com as alterações, porém, não tanto quanto as de 5%. Já a de 50% tem variações muito pequenas, o que não ocasiona uma preocupação. Esses resultados sugerem que as soluções de glicose com concentrações mais elevadas podem ser menos suscetíveis a mudanças significativas nos níveis de 5-HMF, possivelmente devido a uma maior estabilidade intrínseca dessas soluções.

A figura 9 demonstra concentração de glicose a 5% para melhor visualização das variações nos níveis de 5-HMF ao longo do tempo. Esse gráfico destaca claramente as flutuações nos níveis de 5-HMF em resposta às alterações de fornecedor, equipamento e processo, fornecendo resultados valiosos sobre a dinâmica dessas mudanças e seu impacto na formação de 5-HMF nessas soluções.

Figura 9 – Variação de 5-HMF ao longo do tempo na avaliação de glicose 5%



Fonte: Elaborado pelo autor. 2024.

Em resumo, os resultados da análise de 5-HMF destacam a importância de uma avaliação cuidadosa dos níveis desse composto nas soluções de glicose, especialmente nas concentrações mais baixas, onde as variações podem ser mais acentuadas e potencialmente prejudiciais à qualidade do produto. Essas avaliações são essenciais para orientar estratégias de controle de qualidade e gestão de processos, visando garantir a conformidade com as especificações de 5-HMF e, consequentemente, a segurança e eficácia das soluções de glicose injetáveis disponibilizadas aos pacientes.

5.4. Resultados Obtidos da Análise de Doseamento de Glicose

Os resultados da tabela 4 revelam as variações nos níveis de doseamento de glicose ao longo do tempo para as diferentes concentrações de soluções (5%, 10% e 50%) e para os diferentes tipos de alterações (fornecedor, equipamento e processo). Ao analisar os dados, observamos que houve variações nas concentrações de glicose para todas as condições avaliadas.

Tabela 4 – Resultados obtidos da análise de doseamento de glicose.

Tipos de Alterações	Período	Glicose 5%	Glicose 10%	Glicose 50%
Alteração de Fornecedor	T0	5,10 g/100 mL	10,03 g/100 mL	49,31 g/100 mL
	T3	5,07 g/100 mL	10,02 g/100 mL	50,38 g/100 mL
	T6	5,16 g/100 mL	10,11 g/100 mL	50,57 g/100 mL
Alteração de Equipamento	T0	5,07 g/100 mL	10,15 g/100 mL	49,18 g/100 mL
	T3	5,01 g/100 mL	10,10 g/100 mL	49,88 g/100 mL
	T6	5,10 g/100 mL	10,13 g/100 mL	49,88 g/100 mL
Alteração de Processo (Esterilização 90 min)	T0	5,01 g/100 mL	10,04 g/100 mL	50,03 g/100 mL
	T3	5,00 g/100 mL	10,06 g/100 mL	48,99 g/100 mL
	T6	5,04 g/100 mL	9,88 g/100 mL	49,62 g/100 mL
Alteração de Processo (Esterilização 120 min)	T0	5,08 g/100 mL	10,15 g/100 mL	50,00 g/100 mL
	T3	4,99 g/100 mL	10,20 g/100 mL	49,15 g/100 mL
	T6	5,07 g/100 mL	10,15 g/100 mL	49,31 g/100 mL

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

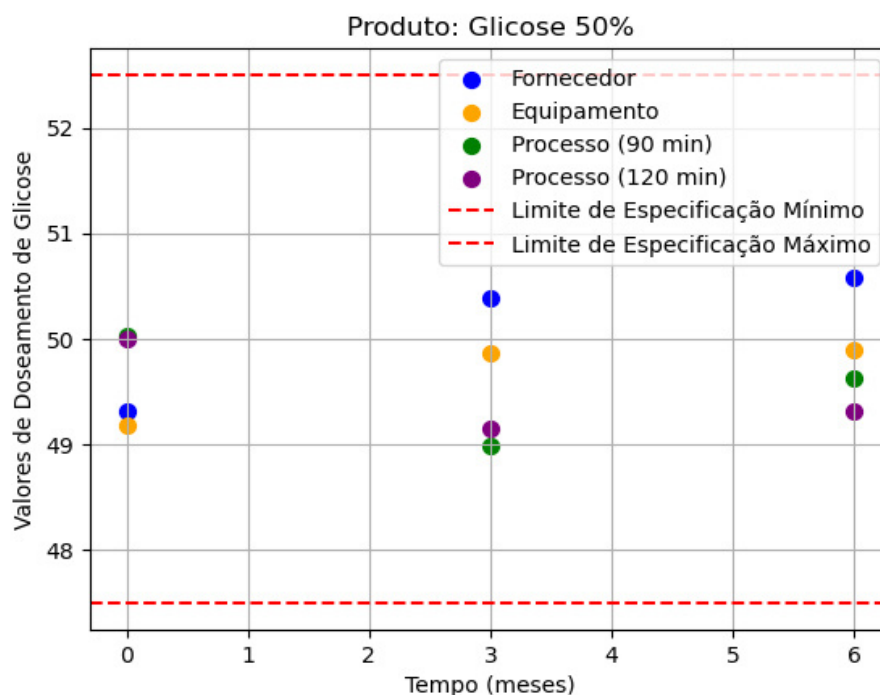
Para a concentração de glicose a 5%, notamos que os valores oscilaram entre 5,01 g/100 mL e 5,16 g/100 mL nos diferentes momentos do estudo. Isso indica uma variabilidade moderada nos níveis de doseamento, mas ainda dentro da faixa de especificação estabelecida entre 4,75 g/100 mL e 5,25 g/100 mL. No entanto, é importante destacar que a glicose a 5% apresentou um desvio padrão relativamente baixo em relação aos limites de especificação, indicando uma maior consistência em relação às outras concentrações.

Ao analisar os resultados em conjunto, observamos que a concentração de glicose a 5% apresentou uma variação menor nos níveis de doseamento em comparação com as concentrações de 10% e 50%. Isso sugere uma maior estabilidade e consistência nessa concentração, mesmo diante das alterações estudadas.

Já para as soluções de glicose a 10% e 50%, as variações nos níveis de doseamento foram mais acentuadas, com valores oscilando entre 9,88 g/100 mL e 10,20 g/100 mL para a concentração de 10%, e entre 49,15 g/100 mL e 50,57 g/100 mL para a concentração de 50%. Essas variações, embora dentro dos limites de especificação, sugerem uma sensibilidade maior dessas concentrações às alterações estudadas, especialmente em relação ao processo de esterilização.

Os desvios padrões foram calculados para cada concentração de glicose, destacando-se que a concentração de 50% apresentou uma variação maior em relação às outras concentrações, conforme o Gráfico 3.

Figura 10 - Variação do doseamento ao longo do tempo na avaliação de glicose 50%



Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

No entanto, é importante ressaltar que as variações nos níveis de doseamento podem ter impactos significativos na eficácia e segurança das soluções de glicose injetáveis. Portanto, mesmo dentro dos limites de especificação, é crucial monitorar de perto esses parâmetros para garantir a qualidade e a confiabilidade dos produtos farmacêuticos.

Em resumo, os resultados da análise de doseamento de glicose destacam a importância de avaliar a estabilidade e consistência das diferentes concentrações de glicose em diferentes condições de alterações. A concentração de 5% mostrou-se mais estável em relação aos níveis de doseamento, enquanto as concentrações de 10% e 50% apresentaram variações mais acentuadas, especialmente em resposta a alterações no processo de esterilização.

6 CONCLUSÃO

O estudo realizado proporcionou uma análise minuciosa dos efeitos das alterações pós-registro nas soluções de glicose injetável, apresentando conclusões cruciais sobre sua estabilidade e qualidade. No entanto, apesar dos esforços empreendidos, algumas lacunas e desafios permanecem evidentes.

Uma das principais descobertas foi a sensibilidade exacerbada das soluções de glicose a 5% às alterações pós-registro, especialmente evidenciada pelos elevados níveis de 5-HMF observados. Essa constatação levanta preocupações significativas quanto à segurança e eficácia desses produtos, ressaltando a necessidade premente de estratégias mais robustas de controle de qualidade e gestão de processos.

Além disso, embora as concentrações de glicose a 10% e 50% tenham demonstrado uma estabilidade relativa em comparação com a concentração de 5%, as variações observadas nos níveis de doseamento ainda demandam uma atenção cuidadosa. Essas variações, embora dentro dos limites de especificação, podem ter implicações potencialmente prejudiciais para a qualidade dos produtos e a segurança dos pacientes.

Portanto, diante dos resultados obtidos, é fundamental uma abordagem mais crítica e proativa por parte da indústria farmacêutica e das agências reguladoras. A implementação de medidas mais rigorosas de controle de qualidade e a adoção de políticas mais transparentes e abrangentes são essenciais para mitigar os riscos associados às alterações pós-registro e garantir a entrega de produtos farmacêuticos seguros e eficazes aos pacientes.

Em última análise, este estudo destaca a importância contínua da pesquisa e da inovação no campo farmacêutico, bem como a necessidade de assegurar a estabilidade dos produtos farmacêuticos. Garantir a estabilidade dos produtos farmacêuticos não só protege a saúde dos pacientes, mas também mantém a confiança do público na indústria farmacêutica. Assim, investir em pesquisas e controle de processos é indispensável para o desenvolvimento de medicamentos que atendam consistentemente aos padrões de segurança e eficácia, proporcionando benefícios terapêuticos confiáveis e sustentáveis.

7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Para um estudo abrangente sobre a avaliação de impacto das alterações pós-registro na estabilidade de soluções de glicose injetável, diversas áreas de pesquisa podem ser exploradas. Primeiramente, uma comparação detalhada de métodos de avaliação de estabilidade pode revelar perspectivas significativas. Isso envolveria investigar e comparar testes acelerados com estudos de longa duração, com o objetivo de entender qual método oferece a avaliação mais precisa e relevante para as soluções de glicose injetável em diferentes condições de armazenamento e tempo.

Além disso, é crucial examinar o impacto específico das alterações nas formulações das soluções de glicose injetável. Modificações como ajustes nos ingredientes ativos, aditivos ou conservantes podem ter efeitos variados na estabilidade do produto ao longo do tempo, e um estudo focado nesse aspecto pode fornecer diretrizes valiosas para manter a estabilidade desejada.

Outro ponto de interesse seria investigar como mudanças nos processos de produção afetam a estabilidade das soluções de glicose injetável. Por exemplo, diferentes métodos de esterilização, condições de armazenamento durante o transporte e embalagens podem influenciar a integridade e a eficácia do produto. Estudos comparativos nesse contexto podem identificar práticas ideais para garantir a estabilidade durante todo o ciclo de vida do produto.

Considerando a influência das condições de embalagem, um estudo detalhado poderia analisar como fatores como permeabilidade à luz, umidade e temperatura impactam a estabilidade das soluções de glicose injetável. Essa pesquisa poderia resultar em recomendações específicas para a seleção de materiais de embalagem que minimizem os efeitos adversos sobre a estabilidade do produto.

Além disso, é importante contextualizar os resultados dentro do panorama mais amplo da indústria farmacêutica. Comparar a estabilidade das soluções de glicose injetável com outros produtos farmacêuticos similares pode fornecer insights valiosos sobre os padrões de estabilidade esperados e os desafios específicos enfrentados por esses produtos.

Outro enfoque relevante seria realizar um estudo de caso detalhado de alterações regulatórias específicas e seu impacto na estabilidade das soluções de glicose injetável. Isso incluiria uma análise das estratégias adotadas pelas empresas para mitigar riscos e garantir a conformidade regulatória enquanto preservam a estabilidade e a qualidade do produto.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que significa alteração pós - registro? 2016a. Disponível: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/registro/alteracao-pos-registro> > Acesso em: 06/06/2024

BRAGA, Evaldo dos Reis. Análise sobre a validade de medicamentos multidoses após abertura da embalagem primária comercializados em uma drogaria no Gama/DF. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 abr. 2016.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 73, de 07 de abril de 2016. **Dispõe Sobre Mudanças Pós-Registro, Cancelamento de Registro de Medicamentos Com Princípios Ativos Sintéticos e Semissintéticos e Dá Outras Providências:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, Diário Oficial da União.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 658, de 30 de março de 2022. **Dispõe Sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, Diário Oficial da União.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 318, de 6 de novembro de 2019. **Estabelece os critérios para realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, Diário Oficial da União.

BRASIL. Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005. **Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, Diário Oficial da União.

CABRAL, Mónica Filipa Rego. **Relatório de Estágio Curricular.** Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 71 p. 2022.

CARVALHO, Lara Susete Dias. **Avaliação da qualificação do setor de fabrico de soluções injetáveis de pequeno volume.** 105 f. 2016. Tese de Doutorado. Universidade NOVA de Lisboa (Portugal).

CHA, Jessica; RANWEILER, Joseph S.; LANE, Philip A. STABILITY STUDIES. In: AHUJA, Satinder. **HANDBOOK OF MODERN PHARMACEUTICAL ANALYSIS.** 3. ed. San Diego: Academic Press, 2001. Cap. 13, p. 445.

COLLI, Luciana Ferreira Mattos et al. Pós-registro de medicamento genérico estratégico fabricado em uma parceria de desenvolvimento produtivo. **Peer Review**, v. 5, n. 15, p. 201-214, 2023.

DA SILVA, Carlos Henrique Costa; DE SENNA JÚNIOR, Vicente Antonio. controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 11, p. 960-973, 2023.

DOMENICALI, Giovanna Simonetti. **Produção de medicamentos estéreis: formas farmacêuticas, processos e boas práticas de fabricação**. 71 p. Trabalho de Conclusão de curso – (Curso de Farmácia). 2019.

DOMINGUES, Mariana Gomfran. **Fluidoterapia em cães e gatos: revisão de literatura**. 2020. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

DOS ANJOS HONORATO, Robson et al. CETOACIDOSE DIABÉTICA EM CADELA: RELATO DE CASO. **Editora chefe**, p. 30. 2022

DOS SANTOS, Carlisa Barbosa Mendes. Estabilidade de Medicamentos Manipulados. 2019. Tese de Doutorado. Instituto Politécnico do Porto (Portugal).

DOS SANTOS NOGUEIRA, Paula Priscila Miranda; BAIENSE, Alex Sandro Rodrigues. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA LOGÍSTICA E NO SISTEMA DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 10, p. 451-469, 2023.

FACCI, Julia et al. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. **Química Nova**, v. 43, p. 959-973, 2020.

FRANCO, M. C. S.; JESUS, F. M.; ABREU, C. R. C. Papel do farmacêutico no controle glicêmico do paciente diabético. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7, p. 636 - 646, 2020. Acessado em: 21 de março de 2022.

GEYER, Andrea Renata Cornelio. **Boas práticas de fabricação de medicamentos no Brasil: estabelecimento, situação atual e desafios**. 2019. 204 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

MARTINS, Paula Rodrigues. **Utilização dos blísteres como embalagem primária em medicamentos industrializados**. 2023. 49 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2023.

MELO, Ronald Costa; PAUFERRO, Márcia Rodriguez Vásquez. Educação em saúde para a promoção do uso racional de medicamentos e as contribuições do farmacêutico neste contexto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 32162-32173, 2020.

DE OLIVEIRA, Patricia Ocampos et al. Revisão: Implantação das boas práticas de fabricação na indústria Brasileira de alimentos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. 385-386, 2021.

PIETRO, David Edgard. **Elaboração de um guia para avaliação de relatórios de segurança/eficácia apresentados à ANVISA em petições de registro, renovação de registro e pós-registro de medicamentos específicos, fitoterápicos e dinamizados**. 2019. 127 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

PROPEQ. **Como funciona o processo produtivo de fármacos?** 2021. Disponível em: <https://propeq.com/processo-produtivo-de-farmacos/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

RODRIGUES, G. S. B. **Diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em radiofarmácia hospitalar: avaliação comparativa de requisitos da AIEA, PIC/S e requisitos legais do Brasil**. 79 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. 2022.

USP. **STABILITY CONSIDERATIONS IN DISPENSING PRACTICE (1191)**. 2020. Disponível em: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1191.html#usp32nf27s0_c1191. Acesso em: 21 mar. 2024.

SÁ, A. S. **Avaliação de plano de farmacovigilância para o registro de medicamento no brasil: uma ferramenta proativa de farmacovigilância**. 2019. 82f. Dissertação de mestrado –Universidade Federal do Ceará –UFC. 2019. Fortaleza, CE

SÁ, Argentina Santos de et al. O avanço do ecossistema de informação na construção da Biblioteca Digital da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2022.

SAKAJI, Vinicius Toshio. **O papel do farmacêutico no cuidado do paciente diabético**. 2022. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara.

SILVA, Olga Maranhão da. **A estabilidade dos medicamentos de biotecnologia na farmácia comunitária: o caso da insulina**. 2022. Tese de Doutorado.

SOARES, E. X. C. Autorização de introdução no mercado de medicamentos em Portugal. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa. Porto – Portugal, 2014. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4636/1/PPG_21868.pdf>. Acesso em: 06/06/2024.