

A importância do estudo de estabilidade para registro, renovação e alterações pós-registro de medicamentos.

Importance of stability study for registry, renewal and post registry changes of drugs.

Autores: Thais Ramirez Riling Luize¹, Felipe de Lara Janz², Helen Dutra Leite³

1- Pós-graduada no Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial. SENAC – Unidade Tiradentes - São Paulo.

2- Professor Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

3- Professora na Universidade Paulista (UNIP) e Anhembi-Morumbi.

Resumo: o estudo de estabilidade acompanha o fármaco desde o seu desenvolvimento até a sua comercialização. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão regulador responsável pelos registros de medicamentos novos no Brasil, exige a apresentação de resultados satisfatórios de estudo de estabilidade para que seja concedido o registro, renovação de registro e também as possíveis alterações pós-registro dos medicamentos. Através deste levantamento bibliográfico foi possível compreender que o estudo de estabilidade, quando realizado de forma correta seguindo as diretrizes das legislações e guias vigentes, estabelece com segurança o prazo de validade dos produtos, sendo também uma importante fonte de informação para possíveis desvios de qualidade.

Palavras-chave: Estudo de estabilidade, Registro, Renovação, Pós-registro.

Abstract: stability study accompanies the drug from development to commercialization. ANVISA is responsible, in Brazil, for registration of new drugs, requires the submission of satisfactory results of stability study for registration, renewal of registration and the possible post-drug registration changes will be granted. Through this literature survey, it was possible to understand that the study of stability, when properly carried out following the guidelines existing laws and guide establishes with certainty the validity of the products, is also an important source of information for possible deviations in quality.

Key-words: Stability testing, Medicines registration, Renovation, Post-registry.

1. INTRODUÇÃO

Os pacientes que por algum motivo fazem uso de medicamento para tratamento de enfermidades esperam que este seja seguro e eficaz. Desta forma, as agências reguladoras em todo o mundo exigem que os medicamentos mantenham a sua identidade, qualidade, pureza e potência durante todo seu prazo de validade (Ahuja & Scypinski, 2001).

Para antever, definir ou acompanhar o prazo de validade e o período de utilização de um produto farmacêutico é necessário que sejam realizados estudos de estabilidade (Brasil, 2005).

O estudo de estabilidade trata-se de uma série de ensaios, cujo seus resultados fornecem os dados sobre a estabilidade do produto determinando o seu prazo de validade e uso, desde que este produto seja embalado, transportado e armazenado de acordo com todas as instruções fornecidas pelo fabricante (Brasil, 2005).

Antes de disponibilizar o produto farmacêutico para uso, este deve ter sua estabilidade definida. Em casos de expressivas mudanças nos processos de manufatura, equipamentos, materiais de embalagem e outros aspectos que possam interferir em sua estabilidade, os estudos devem ser repetidos (Brasil, 2010).

Segundo a Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005 a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores extrínsecos como luz, temperatura e umidade e também de fatores intrínsecos como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação e qualidade do material de embalagem (Brasil, 2005).

Os estudos de estabilidade são classificados em três tipos: acelerado, de longa duração e de acompanhamento.

- Acelerado: trata-se de um estudo que estimula a degradação química e/ou alterações físicas de medicamentos novos e em fase de desenvolvimento de maneira

mais rápida através de condições drásticas de armazenamento, propondo verificar as degradações obtidas estimando o prazo de validade ao manter o produto nas condições recomendadas pelo fabricante, sendo que seus resultados são utilizados para fins de registro (Brasil, 2005; Leite, 2005).

- Acompanhamento: é realizado para averiguar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de acordo com os resultados adquiridos nos estudos de estabilidade de longa duração. Através deste estudo é possível verificar se nenhuma mudança na formulação ou no processo de produção que possa interferir adversamente na estabilidade do medicamento foi introduzida, gerando importantes informações para Garantia e Controle de Qualidade das indústrias farmacêuticas (Brasil, 2005; Leite, 2005).

- Longa Duração: é realizado para averiguar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e opcionalmente após o prazo de expiração esperado. Este estudo além de comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecidas pelo estudo acelerado orienta as condições de estocagem e seus resultados são utilizados para fins de registro (Brasil, 2005; Leite, 2005).

Com a descoberta de novos medicamentos no começo do século XX, já se tinha conhecimento da possibilidade de estes causarem reações adversas, no entanto, somente após alguns acidentes sérios, como por exemplo, a focomelia causada pela talidomida, em 1961, surgiram medidas regulatórias para registrar e acompanhar os medicamentos comercializados (Carvalho *et al.*, 2005)

No Brasil apenas na década de 70 foram mencionados os estudos de estabilidade através da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Devido a sua relevância para avaliação da qualidade dos medicamentos, mais tarde em 1999, criou-se um órgão

regulador responsável, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Lei 9.782/99 (ANVISA, 2014; Carvalho *et al.*, 2005).

A ANVISA é responsável pelos registros de todos os medicamentos novos no Brasil, e esta exige que haja a comprovação da estabilidade dos produtos farmacêuticos (Nishioka, 2006; Leite, 2005). A regulamentação sanitária de medicamentos é uma das oito diretrizes da Política Nacional de Medicamentos. Trata-se da fiscalização e regulamentação de registro e da autorização de funcionamento de toda cadeia de produção, comercialização, bem como das restrições àqueles sujeitos a controle especial (Mastroianni & Lucchetta, 2010).

No pós-registro, a eficácia, segurança e qualidade dos fármacos são examinadas por meio das evidências exigidas na renovação do registro e, especialmente, pelo programa de farmacovigilância (Mastroianni & Lucchetta, 2010).

Toda e qualquer modificação sofrida pelo produto que já possui registro à ANVISA deve ser comunicada. Essas alterações pós-registro incluem alterações de local de fabricação, mudanças de excipientes, alterações de apresentação, desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, ampliações de indicações terapêuticas e alterações nos dizeres da bula (Nishioka, 2006).

Considerando a importância de cumprir as exigências relacionadas ao estudo de estabilidade para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos, segurança dos pacientes e também para os profissionais envolvidos direta ou indiretamente na produção, prescrição e dispensação de medicamentos o presente artigo propõe uma revisão de literatura sobre o estudo de estabilidade e sua importância durante a fase de registro, renovação e pós-registro no órgão regulador responsável: a ANVISA.

2. METODOLOGIA

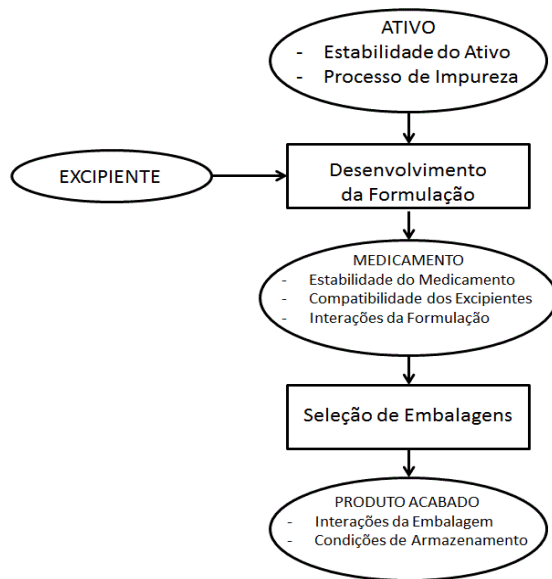
O embasamento teórico deste estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica específica. Artigos científicos, livros publicados e as legislações vigentes foram consultados e selecionados para evidenciar a importância dos estudos de estabilidade na determinação do prazo de validade dos medicamentos, além das fases de registro, renovação e pós-registro.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo de estabilidade é um conjunto complexo de procedimentos que envolvem um considerável custo, tempo e conhecimento científico, a fim de construir com qualidade, eficácia e segurança um medicamento. O sucesso científico e comercial de um produto só pode ser garantido com o entendimento de todo o processo de desenvolvimento (Tangri & Bisht, 2012).

Os estudos de estabilidade acompanham todo o ciclo de desenvolvimento do medicamento (Khan *et al.*, 2010). A figura 1 apresenta um diagrama deste processo.

Figura 1: Teste de estabilidade em vários estágios de desenvolvimento do medicamento.



Fonte: Adaptado de Khan, 2010

Conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil pertence à zona climática IV que compreende os países quentes e úmidos. Para os produtos comercializados mundialmente é necessário avaliá-los frente a estas condições, pois devem ser consideradas as condições mais estressantes (Miné & Morais, 2013).

O quadro 1 relaciona as condições que deverão ser realizados os estudos conforme a zona climática IV.

Quadro 1: Condições para estudo de estabilidade (Brasil, 2005).

Forma Farmacêutica	Armazenamento (°C)	Embalagem	Temperatura e Umidade Acelerado	Temperatura e Umidade longa duração
Sólido	15-30°C	Semipermeável	40°C ± 2°C/ 75% UR ± 5%UR	30°C ± 2°C/ 75% UR ± 5%UR
Sólido	15-30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Semissólido	15-30°C	Semipermeável	40°C ± 2°C/ 75% UR ± 5%UR	30°C ± 2°C/ 75% UR ± 5% UR

Semissólido	15-30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Líquidos	15-30°C	Semipermeável	40°C ± 2°C/ 75% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C/ 75% UR ± 5% UR
Líquidos	15-30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Gases	15-30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Todas as formas	2-8°C	Impermeável	25°C ± 2°C	5°C ± 3°C
Todas as formas	2-8°C	Semipermeável	25°C ± 2°C/ 60% UR ± 5% UR	5°C ± 3°C
Todas as formas	-20°C	Todas	-20°C ± 5°C	-20°C ± 5°C

Fonte: Adaptado de Brasil, 2005.

Para atender as condições definidas pela RE nº1 de 2005, da ANVISA, os estudos de estabilidade são realizados em câmaras climáticas que de acordo com as análises de Nunes *et al.*, (2007), são equipamentos de considerável tecnologia e quando instalados e qualificados adequadamente funcionam continuamente atendendo o período dos estudos mais longos mesmo com as intercorrências que podem ocorrer durante a utilização.

Através do uso destes equipamentos é possível realizar os estudos de estabilidade, conforme orientação do Guia para Estudos de Estabilidade da ANVISA.

O guia preconiza que para fins de registro sejam apresentados resultados de um lote e para produtos esterilizantes de três lotes (Brasil, 2005).

A cada dois anos o fabricante deverá realizar ensaios contemplando todos os testes descritos em monografia analítica de uma amostra de retenção ao final do prazo de expiração, de pelo menos um lote de cada produto comercialmente disponível (Quadro 2) (Brasil, 2005).

Quadro 2: Tempo e temperatura para estudos de estabilidade (ANVISA, 2005)

Estudo	Temperatura (°C)	Tempo (meses)
Acelerado	40 ± 2°C	0, 3 e 6
Acelerado	50 ± 2°C	0 e 3
Longa	Ambiente	0, 6 e 12*

*Anualmente após o primeiro ano até o prazo de validade declarado no registro.

Fonte: ANVISA, 2005.

Com os dados obtidos nos estudos o detentor do registro deverá elaborar o relatório de estabilidade, que deve ser bem elaborado, apresentando detalhes do estudo além de resultados e conclusões. Devem constar: nome do produto ou código, identificação do lote, tamanho do lote, data de fabricação do lote, condições de armazenamento, limites de especificação, tipo de composição do material de acondicionamento, resultados dos testes, conclusões e a data com assinatura do responsável técnico da empresa (Brasil, 2005).

3.1. FASE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO

Antes de realizar o protocolo de registro, algumas etapas devem ser consideradas como: protocolos de pesquisa clínica, com os resultados do andamento da pesquisa para produtos novos nacionais e importados, cujo estudo clínico fase III será realizado no Brasil. Além de notificações para lotes pilotos de medicamentos no caso de produtos novos fabricados no país que venham a realizar estudo clínico fase III (Brasil, 2003).

Os lotes piloto tem grande importância para avaliação da qualidade do produto, esta produção deve reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processo de fabricação do lote industrial proposto para o registro junto a ANVISA. A empresa deverá produzir pelo menos três lotes de medicamento, com quantidade mínima de 10% do lote industrial previsto, ou capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado (ANVISA, 2007).

De acordo com a RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, a empresa solicitante do registro deve protocolar o pedido através de um processo único, com relatórios distintos para cada forma farmacêutica e apresentar os seguintes documentos:

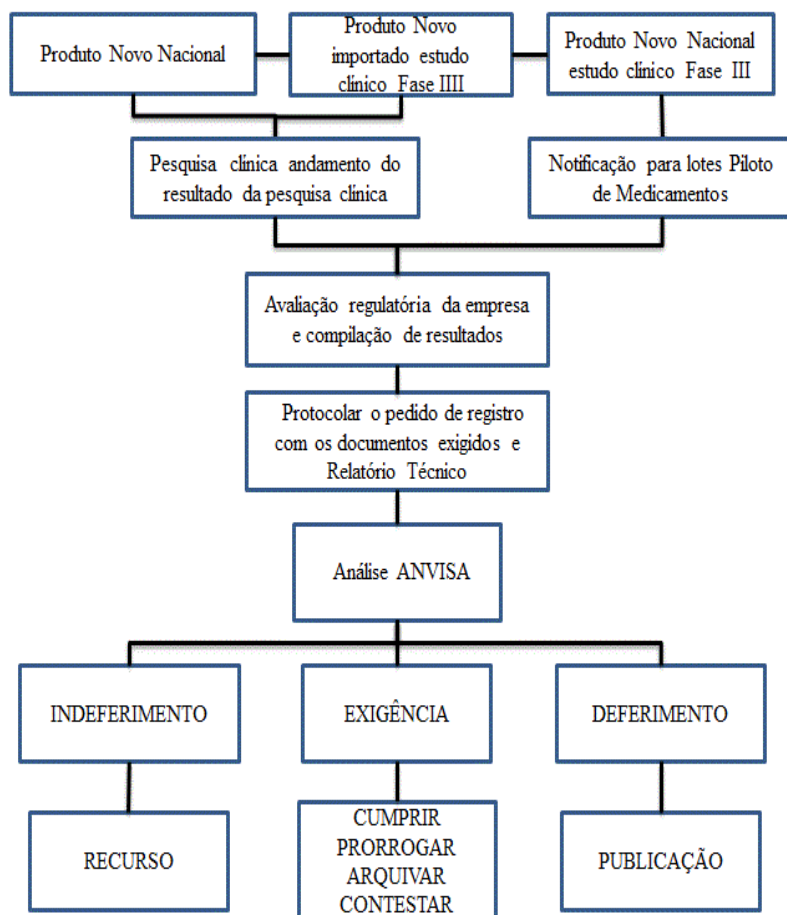
- Formulário de petição de registro;
- Via original do comprovante do recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária; ou comprovante de isenção, quando for o caso;
- Cópia de licença de funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada;
- Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
- Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto;
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento novo será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.

Além dos documentos exigidos no protocolo de pedido de registro, um relatório técnico deverá ser apresentado.

Este deve conter os resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes pilotos utilizados nos testes e estudos de estabilidade de longa duração em andamento para comprovar o prazo de validade do produto, dentre outros documentos como: relatório de ensaios clínicos de acordo com a legislação específica, estudos de biodisponibilidade e informações técnicas do princípio ativo (Brasil, 2003).

O fluxograma abaixo (Figura 2), apresenta resumidamente o processo que o fabricante deverá seguir para registrar um medicamento novo:

Figura 2: Fluxograma do processo para registro de medicamento novo.



3.2 FASE DE RENOVAÇÃO E PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS

A renovação de registro deverá ser requerida seis meses antes do prazo de validade, ou seja, quatro anos e meio após a concessão de validade do registro. Caso a empresa detentora do registro não protocole a renovação no prazo legal estipulado pela lei, será declarada a caducidade do registro do produto (ANVISA, 2014).

O detentor do registro deverá peticionar a renovação através de documentação legal que consiste em formulários de petição, comprovante do pagamento da taxa de fiscalização, certificado de responsabilidade técnica, documento comprobatório de venda do produto no período de vigência do registro – (três notas fiscais por forma farmacêutica), impressão da última versão da bula, realação de alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto,

apresentação de estudos de fase IV (quando houver) e de farmacovigilância (Vieira & Redigueri, 2013).

Para qualquer alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento de um medicamento já registrado é necessário seguir as diretrizes descritas na RDC n°48 de 6 de outubro de 2009.

As modificações previstas são classificadas como menor, moderada ou maior e para cada uma delas são exigidas documentações específicas. Algumas modificações são previamente autorizadas para implementação imediata, mediante protocolo de petição ou através da anotação no Histórico de Mudanças do Produto, formulário eletrônico disponível no site da ANVISA, onde as informações de mudanças devem ser registradas até a data de vencimento do registro e outras só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da ANVISA (Quadro 3) (Brasil, 2009).

Para o pós-registro de medicamentos quando solicitado o relatório de estudo de estabilidade, poderá ser apresentado o estudo acelerado, obrigatoriamente acompanhado do estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou estudo de longa duração concluído. Os dados gerados após o peticionamento deverão ser incluídos no Histórico de Mudanças do Produto (Brasil, 2009).

As modificações e/ou inclusões e alterações que obrigatoriamente necessitam da apresentação de estudos de estabilidade de acordo com as recomendações da RDC n° 48, de 2009 incluem: alteração ou inclusão de local de embalagem secundária ou de local de fabricação do medicamento de liberação convencional ou modificada; alteração ou inclusão menor ou moderada do processo de produção; equipamento de embalagem primária ou equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento e rota de síntese do fármaco. Inclusão: de tamanho do lote em até 10 vezes ou superior a 10 vezes; apresentação comercial; apresentação comercial de produto estéril; nova concentração já registrada no país; nova concentração para

medicamentos específicos; nova forma farmacêutica já registrada no país e nova forma farmacêutica para medicamentos específicos. Alteração: moderada ou maior de excipiente. Redução ou alteração: do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação.

Em 27 de junho de 2013, a ANVISA publicou uma orientação de serviço indicando os principais casos de indeferimento de petições sem emissão de exigência, sendo que para os estudos de estabilidade destacam-se: estudos realizados com lotes insuficientes para a alteração pós-registro solicitada descumprindo as recomendações da legislação vigente, apresentação de estudo com condições de umidade e temperatura não condizentes com a legislação, apresentação de estudos com tempos de análise incompletos, ou seja, com ausência de resultados para os tempos de análise previstos na legislação, apresentação de estudos com ausência de resultados para os ensaios preconizados em monografias individuais ou na farmacopéia brasileira, apresentação de estudo com resultado fora de especificação e utilização de metodologia inadequada para os ensaios previstos.

A RDC nº 17 de 16 de abril de 2010 recomenda apresentação de documentos comprobatórios de que a empresa possui um programa de estabilidade para produtos em desenvolvimento e produtos comercializados, sendo este um importante critério para a emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação.

Desta forma é possível compreender que tanto na fase de registro como nas fases de renovação e pós-registro o fabricante só terá autorização para comercialização após comprovar a eficácia e segurança dos medicamentos, por meio da apresentação dos resultados satisfatórios dos estudos de estabilidade.

O intuito no desenvolvimento de um novo produto farmacêutico é um prazo de validade superior a 12 meses. No presente, 36 meses de prazo máximo é aceito pelos

órgãos reguladores para produtos considerados instáveis e 60 meses para produtos considerados estáveis (Wessels *et al.*, 1997 *apud* Souza & Raminelli, 2013).

Após a concessão de autorização para comercialização através da aprovação do prazo de validade e condições de estocagem do produto, o fabricante assume o compromisso de prosseguir com a realização dos estudos de estabilidade. Esta autorização é concedida com dados de 12 meses e em lotes pilotos, desta forma é importante garantir a conclusão do estudo, apresentando a ANVISA os dados de estabilidade dos três primeiros lotes industriais produzidos (Carvalho & Moreno, 2012).

Quando ocorrer resultados fora de especificação, o fabricante deverá informar imediatamente a ANVISA e após concluir a investigação apresentar proposta de ação corretiva. Se os estudos enviados comprovarem prazo de validade inferior ao que o produto foi registrado, o mesmo será reduzido sem a necessidade de peticionamento (Brasil, 2009).

Resultados fora de especificação são considerados desvios de qualidade, pois cada medicamento deve seguir parâmetros e especificações descritas em compêndios oficiais ou estudos cientificamente comprovados, cujos dados são inseridos no processo de registro, portanto uma vez identificado o desvio a empresa deverá proceder o recolhimento do produto que foi disponibilizado ao consumo (Macedo, Reis & Garrafa, 2010).

No mercado, existe um arsenal terapêutico contra doenças que na maioria das vezes contribui favoravelmente para o tratamento, porém nenhum medicamento é isento de riscos, todos têm efeitos colaterais que necessitam ser balanceados versus os potenciais benefícios (Amorim & Cardoso, 2013).

Considerando que as degradações sofridas pelos fármacos podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como possíveis desvios da qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionadas a problemas

de estabilidade dos medicamentos (Carvalho *et al.*, 2005). É destacado neste trabalho a importância do estudo de estabilidade para a fase de desenvolvimento do produto, fase de registro, renovação e alterações pós-registro, além das informações geradas e pertinentes para a farmacovigilância.

4. CONCLUSÕES

O estudo de estabilidade abrange desde a fase de desenvolvimento de um determinado produto, o que possibilita determinar com segurança o prazo de validade do mesmo. Por meio deste estudo, são verificados igualmente a estabilidade, a ponto de comprovar e estender seu prazo de validade. Ou no caso de um produto constatado instável, pode auxiliar na determinação das suas restrições de vida útil, condições de embalagem, armazenamento e transporte.

As diretrizes presentes nas legislações e nos guias publicados devem ser seguidas para garantir o correto desenvolvimento dos estudos, considerando a particularidade de cada fármaco. Com os resultados satisfatórios obtidos nos estudos, é possível realizar o registro adequadamente do medicamento, bem como sua renovação e alterações pós-registro. Atestando desta maneira sua segurança aos pacientes e profissionais envolvidos na cadeia de produção, prescrição e dispensação de medicamentos.

Espera-se, portanto, que os aspectos descritos neste artigo contribuam para a conscientização da importância dos estudos de estabilidade para produção e comercialização de medicamentos e principalmente para saúde pública.

REFERÊNCIAS

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

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Instrução Normativa nº 6, de 18 de abril de 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2007/230407_instrucao_6.doc>. Acesso em outubro de 2014.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Orientação de Serviço nº04, de 27 de junho de 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em setembro de 2014.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Renovação de Registro, 2014. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em agosto de 2014.

AMORIM MAL & CARDOSO MC. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. *Rev. Saúde e Desen.* 4(2): 34 – 56, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. RE nº1, 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 de Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 06 de outubro de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 136, de 29 de maio de 2003.

CARVALHO FG & Moreno AS. Estudo de estabilidade e prazos de validade de produtos farmacêuticos. *Boletim do Cim. ROF 101*, 1-2, 2012.

CARVALHO JP, Santos AZ, Sa AS, Teixeira, CS, Nogueira MS. Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância. *Revista Fármacos e Medicamentos.* 34(6): 22 – 27, 2005.

CHA J, RANWEILER JS & LANE PA. Stability Studies. *In: Ahuja S & Scypinski S. Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*. 3. ed. *San Diego: Academic Press*, 2001. cap. 13. p. 445.

KHAN H, ALI M, AHUJA A & ALI J. Stability Testing of Pharmaceutical Products – Comparison of Stability Testing Guidelines. *Current Pharmaceutical Analysis*. 6(2): 142 – 150, 2010.

LEITE EG. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2005. Porto Alegre. 178 p. Dissertação (Especialização em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul.

MACEDO I, REIS S, GARRAFA V. Vigilância sanitária: recolhimento de medicamentos na legislação brasileira. *Revista. Bioética*. 18(3): 623 – 635, 2010.

MASTROIANNI PC, LUCCHETTA RC. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. *Rev. de Ciênc. Farm. Básica e Apl.* 32(1): 127 – 132, 2011.

MINÉ TMF & MORAIS DCM. Revisão das legislações que vigoram sobre a estabilidade dos medicamentos na indústria farmacêutica brasileira. *Revista Foco*. 4(4) 21 – 38, 2013.

NISHIOKA SA. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. *Rev. Prática Hospitalar*. 45(4): 13 – 17, 2006.

NUNES LCC, SOBRINHO JLS, LIMA AAN, SILVA JL & NETO PJR. Câmara climática: estudo de caso. *Rev. Bras. Farm.* 88 (3): 137-140, 2007.

SOUZA RC & RAMINELLI J. Aplicação do modelo linear na avaliação de dados de estabilidade de medicamentos. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas*. 34(1): 57 – 66, 2013.

TANGRI P & BISHT B. Who Role and Guidelines in Stability Study of Pharmaceuticals: A Regulatory Perspective. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 3(3): 1379 – 1386, 2012.

VIEIRA FP, REDIGUIERI CF & REDIGUIERI CF. A regulação de medicamentos no Brasil. 1. Ed. *Art Med*, 2013, 672 p.

WESSELS P, HOLZ M, ERNI F, KRUMMEN K & OGORKA J, Statistical evaluation of stability data of pharmaceutical products for specification setting. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, London. 23(5): 427 – 439, 1997. *Apud* Souza RC & Raminelli J. Aplicação do modelo linear na avaliação de dados de ESTABILIDADE de medicamentos. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas*. 34(1): 57 – 66, 2013.