

ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

SILVA, Ana Caroline; QUEIROZ, Maria Cristina Ricci
Anacaroline_ac@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: *Com intuito de promover segurança e eficácia dos medicamentos que são comercializados no Brasil, o estudo de degradação forçada é um estudo realizado para assegurar que o método analítico proposto é um método indicativo de estabilidade, ou seja, o método é capaz de identificar e quantificar as impurezas orgânicas do medicamento. Ao realizar a degradação forçada é possível identificar e quantificar as possíveis impurezas previamente ao estudo de estabilidade de longa duração ou acelerada. Para a realização do estudo, é necessário cumprir os itens exigidos pelo órgão regulatório brasileiro, agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), a RDC 53/2015 está disponível para consulta e o documento explica como o estudo deverá ser conduzido. Durante o período ciclo de vida do medicamento é possível apresentar interações químicas que invariavelmente irão modificar a estrutura do fármaco resultando em impurezas relacionadas, chamadas também de produto de degradação. O estudo de degradação forçada é considerado como possíveis previsões de impurezas que podem aparecer durante o processo de fabricação do medicamento ou no estudo de estabilidade, devido a alguma impureza oriunda do próprio ativo. O estudo de estabilidade é realizado para garantir a segurança e eficácia do medicamento durante o tempo de validade estipulado do medicamento. Quando surgirem essas impurezas relacionadas é necessário que realize uma investigação e garantir que elas não ultrapassem o valor especificado não comprometendo a eficácia e segurança do medicamento.*

Palavras-chave: *Degradação. Forçada. Indústria Farmacêutica. Produto de degradação.*

Abstract: *In order to promote the safety and efficacy of medicines that are marketed in Brazil, the forced degradation study is a study carried out to ensure that the proposed analytical method is an indicative method of stability, that is, the method is able to identify and quantify the organic impurities of the medicine. When performing forced degradation, it is possible to identify and quantify possible impurities prior to the long-term or accelerated stability study. To carry out the study, it is necessary to comply with the items required by the Brazilian regulatory body, the national health surveillance agency (ANVISA), RDC 53/2015 is available for consultation and the document explains how the study should be conducted. During the drug's life cycle period, it is possible to present chemical interactions that will invariably modify the drug's structure resulting in related impurities, also called degradation products. The forced degradation study is considered as possible prediction of impurities that may appear during the drug manufacturing process or in the stability study, due to some impurity coming from the active itself. The stability study is carried out to ensure the safety and efficacy of the drug during the stipulated shelf life of the drug. When these related impurities appear, it is necessary to carry out an investigation and ensure that they do not exceed the specified value, not compromising the efficacy and safety of the drug.*

Keywords: *Degradation. Forced. Pharmaceutical industry. Degradation product.*

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho mostra como os estudos de degradação forçada são realizados na indústria farmacêutica, relata a importância desse estudo e porque tem sido requisito importante para submissão de medicamentos ou insumo farmacêutico ativo.

O estudo de degradação forçada tem por objetivo avaliar a susceptibilidade do ativo em condições adversas que podem resultar em formação de produtos de degradação.

Com intuito de promover segurança e eficácia dos medicamentos que são comercializados no Brasil, o estudo de degradação forçada é um estudo realizado para assegurar que o método analítico proposto é um método indicativo de estabilidade, ou seja, o método é capaz de identificar e quantificar as impurezas orgânicas do medicamento. Ao realizar a degradação forçada é possível identificar e quantificar as possíveis impurezas previamente ao estudo de estabilidade de longa duração ou acelerada. Para a realização do estudo, é necessário cumprir os itens exigidos pelo órgão regulatório brasileiro, agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), a RDC 53/2015 está disponível para consulta e o documento explica como o estudo deverá ser conduzido.

A preocupação com impurezas e produtos de degradação em fármacos e excipientes tem sido uma constante para o setor devido os estudos apresentados acerca destes compostos têm aumentado significativamente. O estudo deve ser realizado em substâncias padrão, amostra e placebo do medicamento, além do diluente utilizado nas preparações, a fim de eliminar qualquer interferência nos resultados que podem ser interpretados como impureza. Esses resultados obtidos nos ensaios são utilizados pelas indústrias farmacêuticas, principalmente, para avaliação da especificidade do método analítico (FREITAS, 2014).

Durante o período ciclo de vida do medicamento é possível apresentar interações químicas que invariavelmente irão modificar a estrutura do fármaco resultando em impurezas relacionadas, chamadas também de produto de degradação. O estudo de degradação forçada é considerado como possíveis previsões de impurezas que podem aparecer durante o processo de fabricação do medicamento ou no estudo de estabilidade, devido a alguma impureza oriunda do próprio ativo. O estudo de estabilidade é realizado para garantir a segurança e eficácia do medicamento durante o tempo de validade estipulado do medicamento. Quando surgirem essas impurezas relacionadas é necessário que realize uma investigação e garantir que elas não ultrapassem o valor especificado não comprometendo a eficácia e segurança do medicamento (COSTA, 2018).

Como explica o autor Alcântara (2013), o estudo de degradação forçada é um item essencial na indústria farmacêutica com intuito de garantir a segurança da população que faz uso de medicamentos. É um teste definido como ensaio de estabilidade para fármacos e produtos acabados em condições extremas, diferentes das condições utilizadas em estudo de estabilidade acelerada. Também é utilizado para facilitar o desenvolvimento de uma metodologia analítica.

O objetivo deste estudo foi de verificar de forma sucinta como é realizado o estudo de degradação forçada nas indústrias farmacêuticas e entender sua importância dentro da vida produtiva dos medicamentos. Essa pesquisa foi baseada em artigos, guias e resolução diretoria colegiada (RDC).

2 ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

O estudo de degradação forçada é o estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica e

oxidação, entre outras. Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto (RDC 53/2015).

É necessário causar deliberadamente a degradação em maior escala do IFA ou medicamento, expondo-os a condições mais extremas que aquela praticada no estudo de estabilidade de longa duração. Ou seja, é necessário realizar o estudo de degradação forçada, também chamado de estudo de estresse (ANVISA, 2015).

A preocupação com impurezas e produtos de degradação em fármacos e excipientes tem sido uma constante para o setor devido os estudos apresentados acerca destes compostos têm aumentado significativamente. O estudo deve ser realizado em substâncias padrão, amostra e placebo do medicamento, além do diluente utilizado nas preparações, a fim de eliminar qualquer interferência nos resultados que podem ser interpretados como impureza. Esses resultados obtidos nos ensaios são utilizados pelas indústrias farmacêuticas, principalmente, para avaliação da especificidade do método analítico (FREITAS, 2014).

Como explica o autor Alcântara (2013), o estudo de degradação forçada é um item essencial na indústria farmacêutica com intuito de garantir a segurança da população que faz uso de medicamentos. É um teste definido como ensaio de estabilidade para fármacos e medicamentos em condições extremas, diferentes das condições utilizadas em estudo de estabilidade acelerada. Além de ser um teste recomendado pela *International Conference on Harmonisation* (ICH) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

De acordo com Costa *et al.*, (2018) o estudo de degradação forçada é um item crítico no processo de desenvolvimento do medicamento, é necessário realizar o estudo como forma de previsão da estabilidade do medicamento. É um estudo feito em condições mais severas do que as condições realizadas em estudo de estabilidade acelerada.

A estabilidade é um parâmetro importante, pois é definida como o tempo de validade do produto acabado ou matéria-prima considerada isolada, nesse estudo é importante verificar se os resultados apresentados estão dentro dos limites de especificação e se não tem decaimento maior que 10% das análises feitas inicialmente, é extrema importância avaliar se o produtos de degradação estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecido (FERRAZ, 2016).

O estudo de estabilidade em medicamentos ou princípio ativo realizados no Brasil é classificado como zona climática IV e as indústrias farmacêuticas seguem a RE nº 1/2005 da ANVISA que define três estudos: acelerado, longa duração e de acompanhamento. (FERRAZ, 2016). Atualmente a ANVISA atualizou a RDC de estabilidade de medicamentos e insumo farmacêutico ativo (IFA), nomeada como RDC 318/2019.

O quadro 1 apresenta condições de armazenamento e condições de realização de estudo de estabilidade de longa duração, de acompanhamento e acelerado para IFA (insumo farmacêutico ativo).

Quadro 1 Condições de armazenamento e realização de estudo de estabilidade em IFA.

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 25°C)	25°C±2°C/60%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - proteger da umidade	30°C±2°C/70%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR
	30°C±2°C/65%UR±5%UR	
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

Fonte: ANVISA, 2019

O Estudo de Estabilidade é realizado para testar e evidenciar quanto à variação da qualidade de IFA (insumo farmacêutico ativo) ou do medicamento em função do tempo, perante a influência de algumas variedades de fatores ambientais, como por exemplo: temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas do IFA e dos excipientes farmacêuticos, do processo de fabricação, do tipo e propriedades dos materiais de embalagem, com o objetivo de estabelecer o Prazo de Reteste do IFA ou o Prazo de Validade do IFA e do medicamento (ANVISA, 2019).

O estudo de estabilidade e o estudo de degradação forçada têm como objetivo garantir a segurança e eficácia do produto, portanto, ambos são importantes e praticamente são estudos que podem ocorrer simultaneamente. Vale salientar que os resultados apresentados de estabilidade serão dos estudos de longa duração, acelerada e de acompanhamento. Já o estudo de degradação forçada, apresenta perfil de degradação do ativo ou produto acabado se em cada condição de estresse. O quadro 2 apresenta condições de armazenamento e condições de realização de estudo de estabilidade de longa duração, de acompanhamento e acelerado para medicamentos.

Quadro 2 Condições de armazenamento e realização de estudo de estabilidade em medicamentos.

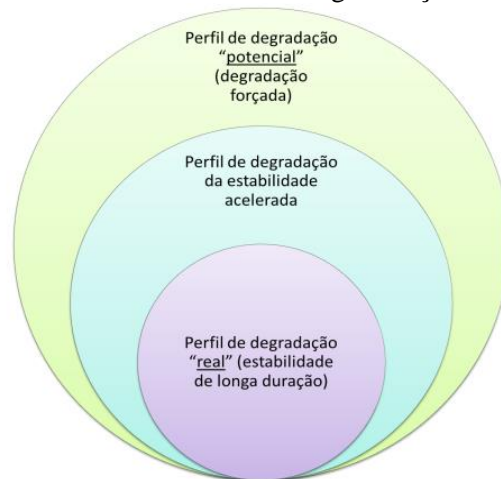
Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - produtos de base aquosa	30°C±2°C/35%UR±5%UR	40°C±2°C/25%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - demais produtos	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

Fonte: ANVISA, 2019

Ao realizar o estudo de degradação forçada, é possível obter o perfil de degradação “potencial” do insumo farmacêutico ativo (IFA) ou produto acabado. Vale ressaltar que o perfil de degradação “potencial” pode ser diferente do “real” tanto qualitativamente (compostos diferentes) quanto quantitativamente (concentrações diferentes), mas do ponto de vista qualitativo, o perfil “real” está contido no perfil “potencial”. Os perfis de degradação obtidos no estudo de estabilidade acelerada e de longa duração também podem ser qualitativa e quantitativamente diferentes (ANVISA, 2015).

A figura 1 abaixo demonstra a relação entre perfil de degradação potencial, obtido no estudo de estresse, e o perfil de degradação real, obtido no estudo de estabilidade de longa duração.

Figura 1 Relação entre perfil de degradação potencial, obtido no estudo de estresse, e o perfil de degradação real, obtido no estudo de estabilidade de longa duração.



Fonte: ANVISA, 2015

Os produtos de degradação forçada são oriundos do próprio princípio ativo, devido a sua composição ou dos excipientes presentes na formulação do produto acabado. Alguns fatores podem contribuir com a formação desses produtos, como: temperatura, umidade, pH, oxigênio e luz. Quando o medicamento ou matéria-prima são expostos a essas condições citadas anteriormente, é importante realizar o desenvolvimento de estudos sobre a degradação de fármacos, com intuito de determinar não só prazo de validade, mas também de detectar possíveis produtos de degradação e as condições que são determinadas para a manutenção da sua estabilidade (VALLE, 2019).

A degradação forçada é realizada na indústria farmacêutica para verificar se o método analítico é ou não indicativo de estabilidade. Durante o desenvolvimento do método analítico é de extrema importância realizar o estudo de degradação forçada, seja do IFA (insumo farmacêutico ativo) ou comprimido etc. A seguir será apresentado como é realizado estudo de degradação forçada.

Para realização dos estudos de degradação forçada, existem alguns guias que facilitam o para execução do teste, um deles é o FDA (*Foods and Drugs Administration*), esse guia recomenda que o estudo seja feito durante a fase III do processo de submissão regulatória, entretanto a agência nacional vigilância sanitária (ANVISA) não orienta sobre a fase ideal de desenvolvimento para a realização do estudo. Porém a realização desse estudo de degradação feito no insumo farmacêutico ativo (IFA) ou em uma fase inicial, como ensaios pré-clínicos, pode ser um item útil referente ao tempo gasto para a identificação dos produtos de degradação e elucidação da estrutura assim como para a otimização das condições de estresse envolvidas. Com um estudo preliminar de degradação forçada pode ser útil para realizar melhorias no processo produtivo e pode ser primordial para a seleção apropriada de um método indicativo de estabilidade (COSTA *et al.*, 2018).

Atualmente as indústrias farmacêuticas têm como obrigatoriedade seguir RDC53/2015, resolução aborda como o estudo de degradação deve ser realizado.

O estudo pode ser realizado no início do processo de desenvolvimento de medicamentos, onde o fármaco ou medicamento é exposto a algumas condições, tais como hidrólise (ácido-base), fotoestabilidade, oxidação por peróxido e temperatura, com intuito de avaliar os subprodutos resultantes e suas possíveis vias de degradação. Portanto, é necessário ter um método analítico capaz de detectar a perda do fármaco e identificar os produtos de degradação, processo conhecido também como balanço de massas (ALCÂNTRA *et al.*, 2013).

A ANVISA publicou em 2008 o informe técnico (IT) n°1 contendo diretrizes e especificações de como conduzir os estudos de degradação forçada (FERRAZ, 2016). Esse informe orientava como os medicamentos ou ativos deveriam ser submetidos às condições definidas conforme quadro 3.

Quadro 3 Condições de estresse definidas pelo IT 01/2008 para estudo de degradação forçada.

Solução Ácida	0,1N HCl
Solução Básica	0,1N NaOH
Solução Oxidativa	3% H ₂ O ₂
Fotólise	UV - B fluorescente
Temperatura	60°C
Umidade	75% UR ou mais
Íons metálicos (opcional)	0,05M Fe ²⁺ ou Cu ²⁺

Fonte: FERRAZ, 2016

Esse informe trata-se de recomendação, não sendo obrigatório a conduzir o estudo com dessa forma, podendo, por exemplo, usar os degradantes mais concentrado. Conforme a RDC 53/2015, importante é apresentar o ativo ou medicamentos expostos nas condições, ácidas, básicas, fotólise, oxidativo, umidade, calor e em íons metálicos, não cita as concentrações (ANVISA, 2015).

Como o estudo deverá ser conduzido, dependerá da forma farmacêutica e do tipo de amostra (ativo ou produto acabado) (COSTA *et al.*, 2018).

Os estudos de degradação forçada devem promover uma degradação superior a 10% e inferior a degradação completa da amostra/medicamento, nos testes em que a degradação for inferior a 10%, a empresa deverá apresentar uma justificativa técnica fundamentada, como por exemplo, o medicamento ou IFA ser estável naquela condição em que não houve degradação (ANVISA, 2015).

Esses 10% de formação de produto de degradação, apresentando decaimento do teor do ativo, de 90%, por exemplo, é o suficiente para demonstrar que a variação não é apenas inerente a precisão do método, e garante uma precisão e exatidão adequada aos produtos de degradação.

Existem também algumas referências na literatura que podem ser utilizadas como ponto de partida para definir os *endpoints* para cada condição de estresse a ser avaliada. Algumas empresas sugerem 30% de degradação. Entretanto, esse valor de 30% seria utilizado só se a degradação de até 10% de decaimento levar à formação de apenas um produto de degradação ou à formação de produtos de degradação voláteis não identificáveis (COSTA *et al.*, 2018).

Durante a realização do estudo de degradação forçada, é necessário verificar alguns itens exigidos por norma, (RDC 53/2015), tais como: análise crítica da pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo ou medicamento, avaliação dos fatores que podem interferir de alguma forma na estabilidade do medicamento. Com isso, a verificação da pureza de pico do ativo só é feita se método analítico é quantitativo e se utiliza DAD, ferramenta utilizada para verificar se o pico está puro ou não, ou seja, se existe algum tipo de interferência na quantificação do ativo ou se existe alguma coeluição de picos, caso o pico do ativo não seja puro, tudo indica que o método escolhido não é eficaz, não sendo capaz de fazer separação de ativo e impureza, sendo assim, método analítico não é indicativo de estabilidade (ANVISA, 2015).

Durante o estudo de estabilidade, é importante se atentar aos produtos de degradação que estão surgindo e acompanhar cada impureza, avaliando se as impurezas apresentam resultados dentro da especificação ou não, se por acaso, surgirem impurezas acima da especificação, é necessário fazer avaliação e verificar se as impurezas são tóxicas ou não, se podem trazer riscos a saúde da população ou não. Abaixo, no quadro 4, apresenta os limites de notificação e identificação das impurezas.

Quadro 4 Informações dose máxima diária.

	Dose Máxima Diária 1	Limites 2
Limites de Notificação	≤1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	<1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1mg-10mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	>10mg-2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	> 2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10 mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor
	10 mg-100mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100 mg - 2g	0,2% ou 3mg ATD, o que for menor
	>2g	0,15%

Fonte: ANVISA, 2015

Onde:

- 1 – Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.
- 2 – Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

Existem diferenças em relação aos limites de notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação, são eles: avaliação dos produtos de degradação para todos os lotes em estabilidade; avaliação crítica dos resultados dos ensaios de quantificação dos produtos de degradação frente à redução do teor do ativo realizado durante o estudo de estabilidade; e diretrizes para estabelecimentos das especificações dos limites de aceitação dos produtos de degradação existentes para o produto acabado ou ativo e para os resultados do estudo de estabilidade (CALDEIRA, 2014).

Normalmente o estudo de degradação forçada realizado na indústria farmacêutica é realizado expondo as amostras em condições de hidrólise alcalina e ácida, calor, umidade, fotólise, oxidativa, íons metálicos. A seguir serão apresentadas as condições de degradação.

Hidrólise ácida e alcalina: a hidrólise é uma reação que envolve a clivagem de ligações químicas a partir da interação com moléculas de água. A hidrólise pode ser catalisada por ácidos ou por bases e é importante que as moléculas obtenham bons grupos abandonares para favorecer sua ocorrência. Os grupos funcionais mais susceptíveis a hidrólise são: ésteres, lactonas, amidas e lactamas (FLORENCE, 2003).

A oxidação é umas das principais causas de instabilidade de fármacos. A oxidação pode acontecer devido a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron ou adição de um átomo eletronegativo ou radical. A maioria das oxidações de fármacos são reações em cadeia que ocorrem sob influência do oxigênio molecular, nome dessa reação é chamado de auto oxidação (FLORENCE, 2003).

Em relação ao calor, conforme ocorre o aumento da temperatura é fornecido energia suficiente para acelerar a decomposição química de fármacos. Recomenda-se utilizar uma temperatura maior do que a utilizada no estudo de estabilidade acelerada (>40°C). Com o aumento da temperatura antecipa degradações que poderiam ocorrer após um longo tempo de armazenamento a fim de verificar se o produto manterá suas características durante o tempo de armazenamento da vigência do prazo de validade (FLORENCE, 2003).

O estudo de fotoestabilidade deve ser conduzido em câmaras com emissão de luz ultravioleta e fluorescente, o tempo de exposição dependerá da intensidade da luz que está

sendo emitida. Produtos farmacêuticos fotossensíveis podem ser protegidos da decomposição induzida pela luz com o uso de recipientes de vidro colorido ou estocagem no escuro (FLORENCE, 2003).

Caso seja observada uma ligeira redução no resultado de teor sem observação de produtos de degradação, não é possível saber se aligeira redução é somente uma variação intrínseca da análise ou se houve, de fato, degradação e o produto de degradação não está sendo detectado. Caso não seja observada variação de teor, não é possível saber se realmente não houve degradação ou se não há separação entre o pico do IFA e de seus produtos de degradação (ANVISA, 2015).

A seguir, será apresentado um exemplo de estudo de degradação forçada feito com comprimidos de 10mg de cloridrato de metilfenidato.

Segundo a Pletiskaitz, 2019, com intenção de verificar se o método proposto é indicativo de estabilidade, ou seja, se o método tem a capacidade de separar o ativo de seus produtos de degradação, foi realizado o estudo de degradação forçada. O medicamento foi exposto nas seguintes condições: Ácido (HCl 1 mol/L, 3 mL, 60°C, 1h); Básico (NaOH 1 mol/L, 3 mL, 60°C, 30 min); Oxidativo (30% H₂O₂, 3 mL, 60°C, 1h); Térmica (105°C, 6h); Umidade (60°C, 2h); Fotolítico (1,2 milhões de lux horas).

Ao obter os resultados, observou-se uma degradação significativa quando o medicamento foi exposto em hidrólise básica e uma ligeira degradação no meio oxidativo, porém, nenhuma das condições avaliadas foram o suficiente para degradar a amostra em pelo menos 10%, conforme tabela 1 (PLETISKAITZ, 2019).

Tabela 1 Resumo dos resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato no produto acabado.

Condição de degradação	Balanço de massa	Purity		Observação
		Angle	Threshold	
Amostra controle	99,8	0,056	0,26	N.A.
Hidrólise ácida	99,2	0,094	0,283	Não observada degradação
Hidrólise alcalina	98,5	0,129	0,328	Observada significativa degradação
Oxidação	98,4	0,073	0,292	Degradação não significativa
Degradação em água	99,5	0,056	0,25	Degradação não significativa
Térmica	100,1	0,054	0,26	Degradação não significativa
Fotolítica	100,2	0,056	0,26	Degradação não significativa

Fonte: Pletiskaitz, 2019

Pode-se observar que os resultados apresentados de balanço de massas estão em torno de 100%, indicando que o método é indicativo de estabilidade. O cálculo de balanço de massas tem como objetivo quantificar os produtos de degradação, o mais indicado é que esse valor se aproxime de 100%, em comparação com teor do IFA do padrão (ARAÚJO, 2017).

A coluna de *Purity* indica que o pico do ativo é puro, parâmetro avaliado através de uma ferramenta do software utilizado da cromatografia líquida, o item *Threshold* é maior que o item *Angle*, comprovando assim sua pureza de pico do ativo em todas as condições avaliadas. (PLETISKAITZ, 2019).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de degradação forçada, concomitantemente com estudo de estabilidade, são estudos itens essenciais para avaliar a qualidade do medicamento que será comercializado a população. Apresentando esses estudos, o órgão regulatório nacional, consegue avaliar se o método proposto é realmente indicativo de estabilidade, ou seja, método capaz de quantificar presença de impurezas orgânicas no produto. Os estudos de estabilidade apresentam resultados “previstos” de como o ativo e produto acabado se comportam com decorrer do tempo até o prazo de validade do medicamento. Com o estudo de degradação forçada, pode-se observar que é um estudo feito anteriormente a validação analítica do método, obtendo a predição de impurezas que poderão surgir durante o estudo de estabilidade. Através dos resultados obtidos na degradação forçada, é realizado o balanço de massas. O balanço de massas tem como objetivo avaliar se o método é capaz de identificar e quantificar as impurezas que surgiram frente ao teor apresentado do ativo, ou seja, conforme aparecimento de impurezas, ou maior o resultados dessas impurezas, é importante que o ativo apresente decaimento no teor, realizando assim o balanço de massas, crescimento de impurezas com decaimento do teor do ativo. Ao submeter as amostras em condições de estresse, através desse estresse, é possível verificar em quais condições o ativo ou produto acabado são estáveis. Por exemplo, se ativo ou produto acabado, apresentar sensibilidade ao calor, será necessário que o ativo (ou produto) seja armazenado em local refrigerado.

Com resultados obtidos no balanço de massas é possível comprovar que o método proposto é indicativo de estabilidade, ou seja, o método tem a capacidade de detectar qualquer impureza, com isso trazendo mais segurança e eficácia do produto acabado para a população.

REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, Francisco *et al.* Testes de degradação forçada para fármacos e medicamentos. **Revista Pesq. Inov. Farm.**, n. 5, p. 38/48, 2013.

BRASIL ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 53, 04/12/2015. Resolução estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. dez., 2015.

BRASIL ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 318, 06/11/2019. Resolução critérios para realização dos estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. nov., 2019.

BRASIL ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. dez., 2015.

CALDEIRA, Alisson Samuel Portes. **Estudo de degradação forçada, desenvolvimento e validação de método analítico de teor e substâncias relacionadas para avaliação da estabilidade de comprimidos de leflunomida.** Farmanguinhos – Ministério da saúde – Fundação Oswaldo Cruz. 2014.

COSTA, Gabriel *et al.* Diretrizes para elaboração de um protocolo e relatório de estudo de degradação forçada de medicamentos de acordo com a RDC 53/2015. **Revista Infarma Ciências farmacêuticas**, v.30 e.3, p. 194-202, 2018.

FERRAZ, Marcela Sampaio. **Estudo teórico da relação ensaios de degradação forçada e estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos**. Farmanguinhos - Instituto de tecnologia em fármacos - curso em tecnologias indústrias farmacêuticas.2016.

FLORENCE A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 3. ed. São Paulo: Edusp, 2003.

FREITAS, Natália Cristina Cardoso. Nascimento, Andréia Peraro. Estudo de degradação forçada e avaliação da especificidade do método analítico para determinação de teor em atenolol comprimidos.**Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**. n. 35, p. 285/291, 2014.

PLETISKAITZ, Thais Maria da Fonseca. **Faixa de degradação forçada requerida pela agência nacional de vigilância sanitária para fármacos e as principais técnicas envolvidas na identificação de produtos de degradação**. Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Toledo - Especialização em análise instrumental. 2019.

VALLE, Talita Santos. **Estudo de degradação forçada e desenvolvimento de método indicativo de estabilidade para determinação de benznidazol**. Universidade Federal de Minas Gerais – Faculdade de Farmácia. 2019.