

# ***Qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida armazenados em porta comprimidos***

## *Quality of Hydrochlorothiazide Tablets Stored in Pillboxes*

### **Andressa Pereira Rodrigues**

Graduanda em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro - Brasil. E-mail: andressarodrigues2098@gmail.com

### **Virginia Freitas Rodrigues**

Doutora em Ciências Naturais pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF). Professora titular da Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro - Brasil. E-mail: virginia.rodrigues@fbpn-campos.com.br

**Resumo:** A embalagem de medicamento em contato direto com o produto, denominada embalagem primária, tem como principal função a preservação do medicamento, protegendo-o de fatores ambientais, mantendo a integridade do produto e sua eficácia clínica, ao longo do período de validade. A exposição inadequada de medicamentos a fatores externos como: umidade, luz e temperatura podem comprometer sua eficácia e segurança. Com o objetivo de identificar possíveis alterações na qualidade de comprimidos armazenados fora da embalagem primária, foi realizado um estudo observacional de corte, utilizando comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, para verificar a ocorrência de eventuais desvios nos resultados dos ensaios de controle de qualidade referente à: dureza, friabilidade, desintegração e determinação de peso/peso médio, que pudessem sugerir uma correlação com o armazenamento inadequado do produto. Os resultados não revelaram valores divergentes dos parâmetros preconizados na Farmacopeia Brasileira para os ensaios realizados, entretanto, a continuidade da pesquisa com a inclusão de análises químicas se faz necessária para oferecer uma compreensão mais abrangente sobre os impactos do armazenamento inadequado e contribuir para intensificação de ações educativas relativas ao armazenamento de medicamentos, garantindo a eficácia e a segurança terapêutica ao paciente.

**Palavras-chave:** Embalagem de medicamento. Controle de qualidade. Comprimidos. Armazenamento de medicamentos.

**Abstract:** The packaging of a medication in direct contact with the product, known as primary packaging, has the main function of preserving the medicine by protecting it from environmental factors and maintaining the integrity and clinical efficacy of the product throughout its shelf life. Inadequate exposure of medications to external factors such as humidity, light, and temperature can compromise their effectiveness and safety. Aiming to identify possible changes in the quality of tablets stored outside their primary packaging, an observational cohort study was conducted using 25 mg hydrochlorothiazide tablets to assess potential deviations in quality control test results for hardness, friability, disintegration, and weight/average weight determination that could indicate a correlation with improper storage. The results did not show any values outside the parameters established by the Brazilian Pharmacopeia for the tests performed. However, further research including chemical analyses is necessary to provide a more comprehensive understanding of the impacts of improper storage and to support the strengthening of educational actions related to medication storage, ensuring therapeutic efficacy and patient safety.

**Keywords:** Drug packaging. Quality control. Tablets. Drug storage.

## ***Introdução***

A comprovação da eficácia e segurança de um produto são indispensáveis para autorização da produção do mesmo, devendo o detentor de uma autorização para fabricação de um medicamento garantir que sejam atendidos os requisitos previstos no respectivo registro (Brasil, 2022).

Uma vez que fatores intrínsecos ao processo de produção, bem como os extrínsecos, podem afetar a qualidade de um insumo ativo farmacêutico ou medicamento, as possíveis alterações sofridas por um produto farmacêutico em função desses diferentes fatores são avaliadas por meio de estudos de estabilidade, exigido para registro de medicamento (Costa, 2018; Lima, 2006).

O estudo de estabilidade avalia, também, possíveis incompatibilidades entre componentes da formulação e materiais de acondicionamento, permitindo, assim, determinar o prazo de validade de um produto (Brasil, 2019; Lang, 2021).

A embalagem primária, que se caracteriza por estar em contato direto com o medicamento, tem importante papel na preservação da qualidade desses produtos, uma vez que garante a integridade do produto, protegendo contra os fatores ambientais como: umidade, temperatura e luz direta, especialmente importante para medicamentos fotossensíveis (Martins, 2023).

Uma vez registrado e iniciada a produção do medicamento, torna-se necessário a realização do controle de qualidade. Sendo parte das boas práticas de fabricação (BPF), recomendadas na RDC nº 658, de 30 de março de 2022, o controle de qualidade (CQ) tem por objetivo verificar o cumprimento das especificações de um produto (Brasil, 2022).

O CQ de formas sólidas como comprimidos, principal forma medicamentosa de uso oral, inclui ensaios físicos, químicos e biológicos. Dentre os ensaios físicos, destacam-se: a determinação do peso, peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (Brasil, 2019). Assim, o cumprimento dos parâmetros pré-estabelecidos, é condição para liberação do lote de um produto para comercialização.

A exposição inadequada de medicamentos à fatores externos como: umidade, luz e temperatura, geralmente associados ao transporte e armazenamento, incluindo armazenamento fora de sua embalagem primária original, pode gerar degradação dos ingredientes ativos, comprometendo a qualidade, eficácia e segurança desse fármaco (Ahmed, 2021; Félix, 2021).

Estudar as possíveis alterações físico-químicas que ocorrem em medicamentos na forma de comprimido, quando retirados da embalagem primária, é de suma importância para prevenir que pacientes não sejam expostos a tratamentos ineficazes, ou mesmo prejudiciais, devido à degradação dos ingredientes ativos (Braga, 2019).

Nesse sentido, o presente trabalho objetivou identificar possíveis alterações na qualidade dos comprimidos de hidroclorotiazida armazenados fora da embalagem primária, no intuito de contribuir com informações relevantes para usuários e profissionais de saúde quanto a importância do correto armazenamento de medicamento e seu impacto na qualidade do produto.

## ***Material e Método***

1008 comprimidos não revestidos de hidroclorotiazida 25mg (validade: 12/2025) foram avaliados, a partir de um estudo observacional transversal de coorte.

Em uma primeira etapa, o medicamento foi retirado da embalagem primária e acondicionado em compartimentos de porta comprimidos. Foram utilizados 5 porta-comprimidos cada um com 28 compartimentos. Cada compartimento recebeu 6 comprimidos e os porta comprimidos foram etiquetados para identificação do tempo de armazenamento fora de sua embalagem primária original (Teste 1: comprimidos armazenados na embalagem primária, Teste 2: comprimidos armazenados há 1 dia fora da embalagem primária, Teste 3: comprimidos armazenados há 3 dias fora da embalagem primária, Teste 4: comprimidos armazenados há 5 dias fora da embalagem primária, Teste 5: comprimidos armazenados há 6 dias fora da embalagem primária e Teste 6: comprimidos armazenados há 7 dias fora da embalagem primária) (Figura 1).

**Figura 1:** Comprimidos armazenados nos porta comprimidos



Fonte: Autoria própria (2024).

As amostras foram submetidas às análises de: determinação do peso, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, realizadas em triplicata, conforme metodologias descritas na 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira e apresentadas a seguir.

**Determinação do peso e peso médio:** Realizou-se a pesagem individual de 20 comprimidos (Anvisa, 2019), em uma balança semi-analítica da marca Master®, modelo AL500. Para a determinação do peso médio efetuou-se a razão entre os pesos obtidos com vinte comprimidos e a quantidade de comprimido.

**Teste de Dureza:** Utilizou-se o durômetro da marca Nova Ética®. De modo a seguir as especificações da Farmacopeia Brasileira 6ª ed., utilizou-se 10 comprimidos (Anvisa, 2019).

**Teste de Friabilidade:** Utilizou-se para esse teste o friabilômetro da marca Nova Ética®, modelo 300. A pesagem foi realizada em balança analítica da marca Shimazu, modelo, utilizou-se 20 comprimidos (Anvisa, 2019).

**Teste de Desintegração:** Foi utilizado desintegrador de comprimidos da marca Nova Ética, modelo 301-AC, e água como líquido de imersão, mantida a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$  (Anvisa, 2019).

### **Resultados e Discussão**

Os ensaios de peso/ peso médio, friabilidade, dureza e desintegração estão descritos na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e constituem testes essenciais de controle de qualidade exigidos pelas Boas Práticas de Fabricação para a aprovação dos produtos antes de sua liberação.

Eventuais desvios observados nos resultados desses ensaios podem sugerir a ocorrência de alterações decorrentes do mau armazenamento de medicamentos.

#### Determinação do Peso/ Peso Médio

O ensaio permite avaliar a uniformidade do peso dos comprimidos. Os resultados obtidos para esse teste apresentaram valores muito próximos, sendo observado pequena dispersão entre os comprimidos, considerando os mais baixos e aproximados desvios padrão nas análises. A Farmacopeia Brasileira (6ª edição) preconiza como critérios de avaliação da determinação de peso um limite de variação de  $\pm 7,5\%$  para comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme que apresentem peso médio entre 80 mg e 250 mg. Observou-se na amostra analisada que os comprimidos, independente do tempo de armazenamento fora da embalagem primária, atenderam ao parâmetro previsto no que se refere a uniformidade do peso, uma vez que os valores máximos e mínimos encontrados em cada análise não ultrapassaram esse percentual (Tabela 1). Destaca-se ainda, que os resultados dos comprimidos armazenados fora da embalagem primária, independente do tempo, não revelam divergência significativas, comparados ao resultado do dia zero (comprimidos acondicionados na embalagem primária).

Tabela 1: Peso individual de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg ao longo de sete dias

	Teste 1: 0 Dia (acondicionados na embalagem primária)			Teste 2: 1 Dia fora da embalagem primária			Teste 3: 3 Dias fora da embalagem primária		
	1ª análise	2ª análise	3ª análise	1ª análise	2ª análise	3ª análise	1ª análise	2ª análise	3ª análise
	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
1	0,112	0,111	0,109	<b>0,116</b>	0,109	0,107	0,108	0,111	0,108
2	0,114	0,111	0,112	0,108	0,110	0,112	0,107	0,111	0,108
3	0,111	0,112	<b>0,116</b>	0,111	0,109	0,110	0,108	0,109	<b>0,103</b>
4	<b>0,116</b>	0,113	0,110	0,113	0,113	0,111	<b>0,115</b>	0,111	0,107
5	0,116	<b>0,105</b>	0,112	0,107	<b>0,117</b>	0,110	0,110	0,110	0,107
6	0,111	0,111	0,113	0,113	0,113	<b>0,106</b>	0,111	0,109	0,106
7	0,111	0,106	0,110	0,113	0,110	0,110	0,107	0,105	0,107
8	0,108	0,110	0,114	0,114	0,113	<b>0,114</b>	0,110	<b>0,113</b>	0,110
9	0,114	0,111	0,110	0,115	<b>0,108</b>	0,111	0,111	0,106	0,104

10	0,111	0,111	0,110	0,111	0,110	0,113	0,107	0,106	<b>0,111</b>
11	0,114	0,111	0,113	0,110	0,114	0,110	0,107	0,106	0,101
12	0,108	0,109	0,111	0,110	0,113	0,110	0,111	0,109	0,111
13	0,112	<b>0,114</b>	0,111	0,110	0,112	0,109	0,109	0,108	0,106
14	<b>0,106</b>	0,112	0,108	<b>0,107</b>	0,112	0,108	<b>0,106</b>	0,111	0,111
15	0,111	0,109	0,111	0,113	0,113	0,111	0,111	<b>0,104</b>	0,111
16	0,111	0,112	<b>0,107</b>	0,110	0,108	0,109	0,109	0,109	0,108
17	0,111	0,111	0,111	0,110	0,109	0,113	0,109	0,111	0,107
18	0,113	0,110	0,111	0,111	0,111	0,110	0,111	0,109	0,109
19	0,111	0,111	0,111	0,110	0,111	0,112	0,107	0,108	0,106
20	0,106	0,110	0,112	0,108	0,111	0,106	0,110	0,106	0,105
<b>PM</b>	0,111	0,111	0,111	0,111	0,111	0,110	0,109	0,109	0,107
<b>DP</b>	0,003	0,002	0,002	0,003	0,002	0,002	0,002	0,002	0,003
<b>% variação, para mais, em relação ao PM</b>	4,5	2,7	4,5	4,5	5,4	3,6	5,5	3,7	3,7
<b>% da variação para menos, em relação ao PM</b>	4,5	5,4	3,6	3,6	2,7	3,6	2,8	5,4	3,7

	Teste 4: 5 Dias			Teste 5: 6 Dias			Teste 6: 7 Dias		
	fora da embalagem primária			fora da embalagem primária			fora da embalagem primária		
	1ª análise	2ª análise	3ª análise	1ª análise	2ª análise	3ª análise	1ª análise	2ª análise	1ª análise
	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
1	0,107	0,109	0,111	<b>0,114</b>	0,111	0,111	0,110	0,111	0,112
2	0,109	<b>0,112</b>	<b>0,105</b>	0,114	0,110	0,110	0,113	0,112	0,112
3	0,111	0,111	0,106	<b>0,107</b>	0,110	0,110	<b>0,114</b>	<b>0,110</b>	0,108
4	0,109	0,108	0,113	0,107	0,110	0,109	0,111	0,110	0,110
5	<b>0,106</b>	<b>0,106</b>	0,110	0,107	0,111	0,110	0,110	0,112	0,111
6	0,109	0,108	0,108	0,113	0,110	<b>0,113</b>	0,112	0,111	0,110
7	0,107	0,111	0,112	0,109	0,108	0,113	0,112	0,111	0,110
8	0,107	0,108	0,111	0,111	0,107	0,111	0,112	0,110	0,111
9	0,106	0,110	0,111	0,114	0,111	0,108	0,113	0,112	0,109
10	0,109	0,108	0,106	0,110	0,109	0,111	0,113	<b>0,113</b>	0,111
11	0,113	0,109	0,107	0,113	0,110	0,112	0,111	0,113	0,111
12	0,111	0,106	<b>0,114</b>	0,113	<b>0,113</b>	0,110	0,110	0,110	0,113
13	0,111	0,107	0,111	0,113	0,111	0,110	0,110	0,112	0,111
14	0,110	0,106	0,106	0,112	0,108	<b>0,106</b>	<b>0,107</b>	0,110	<b>0,114</b>
15	<b>0,112</b>	0,112	0,110	0,109	0,111	0,109	0,111	0,112	0,111
16	0,108	0,110	0,111	0,106	<b>0,106</b>	0,110	0,114	0,110	<b>0,109</b>
17	0,111	0,111	0,109	0,113	0,110	0,110	0,111	0,112	0,111
18	0,110	0,110	0,106	0,112	0,110	0,112	0,113	0,113	0,107
19	0,109	0,112	0,107	0,110	0,106	0,107	0,107	0,113	0,115
20	0,111	0,110	0,110	0,111	0,109	0,107	0,112	0,110	0,112
<b>PM</b>	0,109	0,109	0,109	0,111	0,110	0,110	0,111	0,111	0,111
<b>DP</b>	0,002	0,002	0,003	0,003	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002
<b>% da variação, para mais, em relação ao PM</b>	2,8	2,8	4,6	2,7	2,7	2,7	2,7	1,8	2,7
<b>% da variação para menos, em relação ao PM</b>	2,8	2,8	3,7	3,6	3,6	3,6	3,6	0,9	1,8

PM = Peso Médio

DP = Desvio Padrão

---

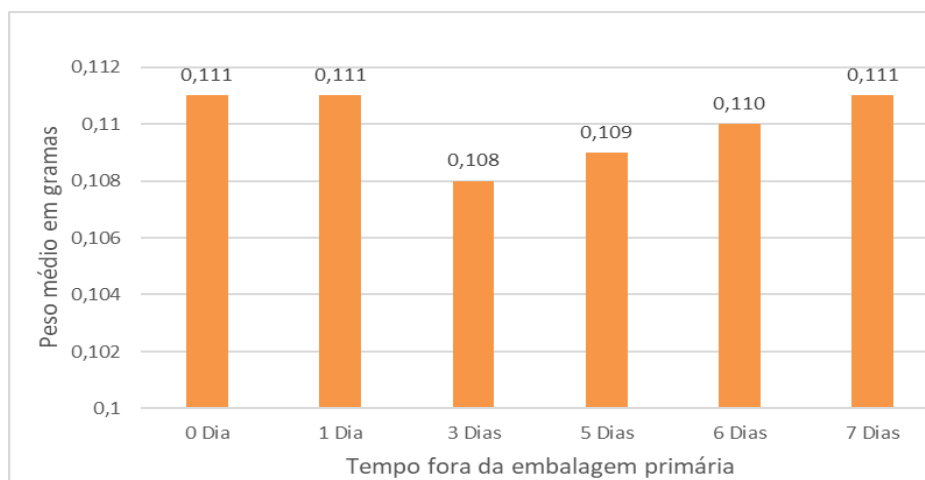
Pesos em negritos apontam valores mínimos e máximos identificados na análise.

**Fonte:** Autoria própria (2024).

A média de três ensaios para determinação do peso médio, nos diferentes dias, não possibilitou estabelecer uma relação direta entre o tempo de exposição (fora da embalagem primária) e o peso médio (Tabela 1 e Gráfico 1).

Formas farmacêuticas sólidas não revestidas, como as utilizadas no estudo, estão mais vulneráveis à absorção de umidade. Eventuais dispersões, relacionadas com aumento do peso médio dos comprimidos armazenados fora da embalagem primária poderiam sugerir absorção de umidade. A aderência de umidade ao medicamento pode alterar o seu estado físico, além de provocar hidrólise, uma das reações mais comuns observadas em produtos farmacêuticos (Yoshioka., Stella, 2007).

**Gráfico 1:** Peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg ao longo de 7 dias fora da embalagem



**Fonte:** Autoria própria (2024).

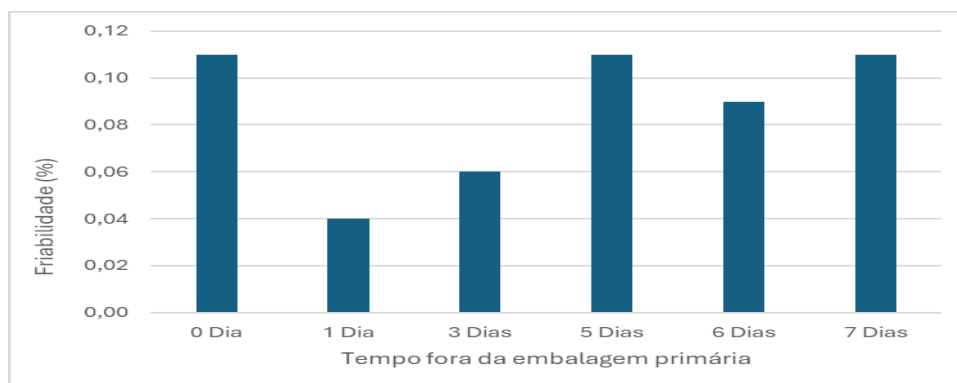
### Teste de resistência mecânica

O ensaio de friabilidade verifica a resistência dos comprimidos ao atrito, enquanto o ensaio de dureza, verifica a resistência do comprimido ao esmagamento sob pressão radial.

Em comprimidos, uma forma farmacêutica sólida obtida pela compressão da mistura homogênea de pós, incluindo o princípio ativo, perdas significativas decorrentes de abrasão, podem comprometer o tratamento, pois representam perda de princípio ativo.

No ensaio de friabilidade foram utilizados 20 comprimidos, conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65g. Observou-se que a friabilidade, após a verificação da média de três determinações, todos os comprimidos atendem ao preconizado na Farmacopeia Brasileira, pois não ultrapassaram o limite de perda que é de 1,5%, nem se apresentaram, ao final do teste, quebrados, lascados, rachados ou partidos (Gráfico 2).

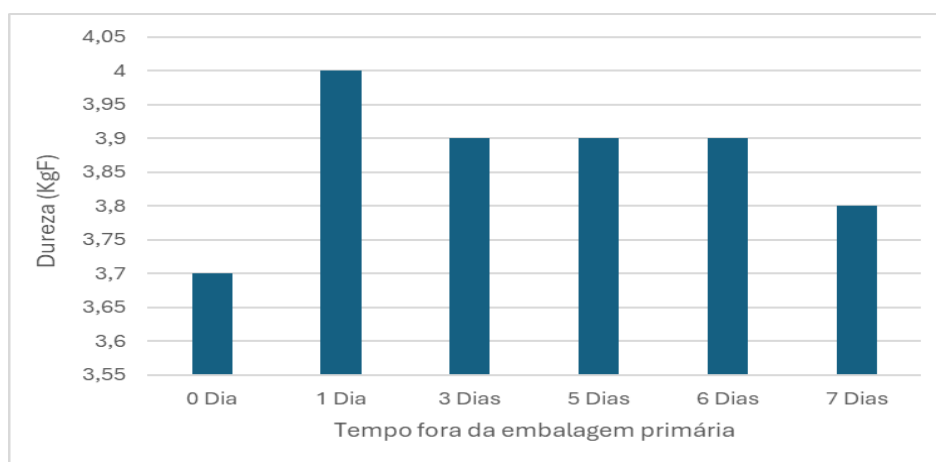
**Gráfico 2:** Médias dos resultados, em triplicata de Friabilidade



Fonte: Autoria própria (2024).

No teste de dureza utilizou-se 10 comprimidos, conforme preconiza a Farmacopeia 6ª edição, sendo os resultados expressos a partir da média dos valores obtidos nas determinações (Gráfico 3). Atualmente, a Farmacopeia Brasileira considera o resultado do teste como informativo.

**Gráfico 3:** Médias dos resultados de Dureza



Fonte: Autoria própria (2024).

Nos ensaios de friabilidade e dureza realizados nos comprimidos armazenados em porta-comprimidos, fora de sua embalagem primária, por diferentes períodos, não foi possível inferir que houve alterações significativas, nem tão pouco uma relação direta entre esses dois ensaios, embora uma maior consolidação dos grânulos possa aumentar a resistência ao esmagamento e diminuir a friabilidade (Lima, 2006) (Gráficos 2 e 3, Tabela 2).

**Tabela 2:** Resultados de friabilidade e dureza (em triplicata) dos comprimidos de hidroclorotiazida 25mg

Dia	Dureza (Kg)	Friabilidade (%)
0	3,7	0,11
1	4	0,04
3	3,9	0,06

5	3,9	0,11
6	3,9	0,09
7	3,8	0,11

Fonte: Autoria própria (2024).

## Desintegração

O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Foram utilizados seis comprimidos, conforme previsto na Farmacopeia, utilizando água, mantida a  $37 \pm 1$  °C, como líquido de imersão. Verificou-se que todos os comprimidos atenderam ao parâmetro requerido, ou seja, obedeceram ao limite de tempo de até 30 minutos para desintegrarem.

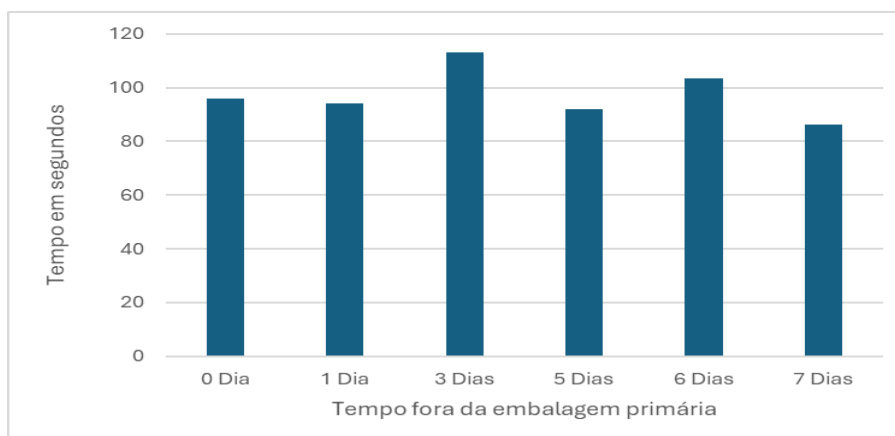
Embora tenha sido observado um menor tempo de desintegração para as amostras analisadas após 7 dias de acondicionamento fora da embalagem primária, não é possível estabelecer uma relação direta com o período de exposição à fatores externos (Tabela 3 e Gráfico 4).

**Tabela 3:** Média dos resultados de desintegração

	0 Dia	1 Dia	3 Dias	5 Dias	6 Dias	7 Dias
Tempo (s)	96	94	113	92	103	86

Fonte: Autoria própria (2024).

**Gráfico 4:** Médias dos resultados de Desintegração



Fonte: Autoria própria (2024).

O tempo de desintegração dos comprimidos apresenta relação com diversos fatores como: consolidação das partículas, agregam, força de compactação dos grânulos e desintegrante utilizado na formulação. Segundo Lima *et al* (2006), a umidade também é um fator que pode influenciar no estado de consolidação das partículas impactando a desintegração. Nesse sentido, deve-se considerar a influência tanto de fatores extrínsecos como intrínsecos ao processo de fabricação podem impactar na desintegração. No caso dos comprimidos testados observou-se que o tempo de

desintegração foi ligeiramente inferior após 7 dias fora da embalagem primária, fortalecendo a hipótese de degradação iniciada pela exposição aos fatores ambientais, contudo necessita-se de novos ensaios para consolidação, uma vez que esta relação não se observa nos outros dias.

Em formas farmacêuticas sólidas subsequente à desintegração ocorre a dissolução, etapa em que o fármaco é liberado no meio. Nesse sentido, o atendimento aos parâmetros de desintegração pode refletir sobre a etapa de dissolução e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco. (Marcolongo, 2003).

Uma vez que o cumprimento dos parâmetros de qualidade para fins farmacêuticos, estabelecidos nas Farmacopeias e/ou Compêndios Oficiais, é condição para liberação do lote de um produto para comercialização, eventuais não conformidades observadas nos resultados dos ensaios realizados, poderiam sugerir uma possível relação com o armazenamento incorreto. Entretanto, nenhum ensaio realizado apresentou resultado em desacordo com o previsto na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

### ***Considerações finais***

Os ensaios de qualidade realizados nos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, após serem retirados da embalagem primária e testados de acordo com as recomendações da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, não revelaram alterações significativas a ponto de divergirem dos parâmetros preconizados. Entretanto, uma limitação do trabalho foi a realização apenas de ensaios físicos: peso, peso médio, testes de dureza, friabilidade e desintegração.

A realização de novos estudos para avaliar possíveis mudanças na composição química dos comprimidos quando armazenados fora da embalagem primária por períodos prolongados deve ser considerada. Métodos avançados, como cromatografia líquida de alta eficiência, podem fornecer uma análise detalhada das possíveis degradações dos ingredientes ativos e da formação de subprodutos que não são detectáveis apenas com ensaios físicos.

Outro ponto a ser destacado está relacionado ao ambiente de armazenamento dos comprimidos que, diferentemente da realidade cotidiana de muitas residências, apresentava-se refrigerado por longo período do dia; portanto, é preciso reiterar que o fabricante não recomenda o armazenamento fora da embalagem primária e da faixa de temperatura pré-estabelecida, além disso formas sólidas, não revestidas devem ser acondicionadas em recipientes hermeticamente fechados.

A continuidade da pesquisa com a inclusão dessas análises pode oferecer uma compreensão mais abrangente sobre os impactos do armazenamento inadequado e contribuir para intensificação de ações educativas relativas ao armazenamento de medicamentos, garantindo a eficácia e a segurança terapêutica ao paciente.

Nesse cenário, a assistência farmacêutica torna-se fundamental para garantir que a informação sobre o armazenamento correto de medicamentos chegue de forma clara e acessível à população. O farmacêutico exerce papel estratégico ao educar os pacientes sobre os riscos associados ao acondicionamento inadequado, esclarecendo que, mesmo que testes físicos não apontem alterações imediatas, a integridade química do fármaco pode ser comprometida com o tempo.

Essa atuação contribui para a promoção do uso seguro e eficaz dos medicamentos, reduzindo possíveis falhas terapêuticas e fortalecendo o papel do profissional como agente de saúde indispensável na prevenção de danos decorrentes do uso incorreto ou da má conservação de produtos farmacêuticos.

### ***Referências***

AHMED, Tarek A. Study the pharmacokinetics, pharmacodynamics and hepatoprotective activity of rosuvastatin from drug loaded lyophilized orodispersible tablets containing transfersomes nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102489, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102489>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.

BRAGA, E. R. **Análise sobre a validade de medicamentos multidoses após abertura da embalagem primária comercializada em uma drogaria no Gama/DF**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, 2019.

BRASIL. Resolução RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e medicamentos, exceto biológicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 7 nov. 2019.

BRASIL. Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 31 mar. 2022.

COSTA, G. N. *et al.* Diretrizes para elaboração de um protocolo e relatório de estudo de degradação forçada de medicamentos de acordo com a RDC 53/2015. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 3, p. 194-202, 2018. DOI: <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v30.e3.a2018.pp194-202>

FÉLIX, I. R. *et al.* **Venda ilegal de medicamentos: fatores que influenciam na sua estabilidade**. Brazilian Journal of Technology. Curitiba, v.4, n.1, p 77-87 jan. 2021. DOI: 10.38152/bjtv4n1-005

LANG, K.; *et al.* **Controle de Qualidade de Insumos e Produtos Farmacêuticos**. Porto Alegre: SAGAH, 2021. *E-book*. p.86. ISBN 9786556902357. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786556902357/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

LIMA, *et al.* **Força de Compressão e Umidade no Perfil de Dissolução da Hidroclorotiazida.** Acta Farm. Bonaerense, v. 25, n. 1, p. 104-7, 2006. DOI: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP\\_25\\_1\\_2\\_3\\_M2PJ125R5P.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP_25_1_2_3_M2PJ125R5P.pdf)

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** 2003. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. DOI: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/>

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

YOSHIOKA, S.; STELLA, V. J. **Stability of drugs and dosage forms.** New York. Springer Science & Business Media, 2007.